

Αμυντικοί παράγοντες ανθρώπινου γάλακτος. Ανοσιακές διαφορές θηλαζόντων και μη θηλαζόντων βρεφών.

Μαριάννα Παπανικολάου*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ανθρώπινο γάλα αποτελεί αναμφισβήτητα την καλύτερη και πιο πλήρη τροφή για το νεογνό και το βρέφος. Εκτός από τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά του διαθέτει πολύτιμους αμυντικούς παράγοντες, οι οποίοι προστατεύουν από τις λοιμώξεις και υπερτερεί σημαντικά έναντι του αγελαδινού γάλακτος. Οι αμυντικοί παράγοντες του ανθρώπινου γάλακτος διακρίνονται σε αντιμικροβιακούς, αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικούς. Πρόσφατες κλινικές και *in vitro* μελέτες ανέδειξαν, επίσης, την επίδραση του ανθρώπινου γάλακτος στη διαφοροποίηση της ανοσιακής απάντησης του βρέφους και στη φυσιολογική ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος μακροπρόθεσμα.

Λέξεις-κλειδιά: ανθρώπινο γάλα, αμυντικοί παράγοντες, ανοσοποιητικό σύστημα νεογνού.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

IgA: Ανοσοσφαιρίνη Α

IgG: Ανοσοσφαιρίνη G

IgM: Ανοσοσφαιρίνη M

sIgA: Εκκριτική Ανοσοσφαιρίνη Α

EGF: Επιδερμικός Αυξητικός Παράγοντας

TGF 1: Ιστικός Αυξητικός Παράγοντας 1

TGF 2: Ιστικός Αυξητικός Παράγοντας 2

LCP/UFAs: Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα Μακράς Αλυσού

DHA: Δοκοσαεξαενοϊκό Οξύ

NK: Natural Killers (Κύτταρα "Δολοφόνοι")

IL-2: Ιντερλευκίνη 2

OPV: Εμβόλιο Πολιομυελίτιδας

DIP: Εμβόλιο Τετάνου – Διφθερίτιδας

BCG: Εμβόλιο Φυματίωσης

Th1: Βοηθητικά Β-λεμφοκύτταρα 1 (*helper cells 1*)

MMR: Ιλαρά – Ερυθρά – Παρωτίτιδα

HIV: Ιός της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας

* Μαία, MSc, Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ανθρώπινο γάλα είναι κάτι περισσότερο από μια τροφή. Είναι ένας ζωντανός ιστός με πολλούς αμυντικούς παράγοντες και δίνει στο βρέφος συνεχή ενεργό προστασία για τις λοιμώξεις, όταν το σώμα του δεν μπορεί ακόμη να προστατευτεί από μόνο του. Για τις πρώτες ημέρες μετά τον τοκετό η μητέρα δίνει την ιδανική προστασία στο νεογέννητο παιδί της με το πύαρ (πρωτόγαλα), που είναι πολύ πλούσιο σε αντισώματα. Η ποσότητα του πύατος είναι μικρή, αλλά είναι ακριβώς αυτή που χρειάζεται το παιδί σ' αυτή την ηλικία. Τα βρέφη που θήλασαν αποκλειστικά είναι πιο υγιή από τα νεογνά που σιτίστηκαν με τεχνητή ή μεικτή διατροφή, τα οποία είναι πιο συχνά άρρωστα με διάρροια, πνευμονία και άλλες λοιμώξεις.

Οι αμυντικοί παράγοντες του ανθρώπινου γάλακτος διαδραματίζουν ιδιαίτερο ρόλο στην άμυνα του νεογνού και του βρέφους και κάνουν το ανθρώπινο γάλα να υπερέχει σημαντικά έναντι του αγελαδινού γάλακτος και διακρίνονται σε αντιμικροβιακούς, αντιφλεγμονώδεις, ανοσορρυθμιστικούς και λευκοκύτταρα. Η διάκριση είναι σχηματική διότι πολλοί αμυντικοί παράγοντες διαθέτουν ταυτόχρονα και αντιμικροβιακές και αντιφλεγμονώδεις και ανοσορρυθμιστικές ιδιότητες (Rodríguez-Palmero et al., 1999, Field C.J., 2005, Donovan S.M., 2006, Hosea B.H.J. et al., 2008, Hanson L.A., 2007).

Αμυντικοί παράγοντες του ανθρώπινου γάλακτος

A. Αντιμικροβιακοί παράγοντες

Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες στο ανθρώπινο γάλα είναι ποικίλοι, όμως λόγω της ιδιαίτερης σημασίας τους θα αναφερθούμε στους κυριότερους:

1. Ανοσοσφαιρίνες

Οι ανοσοσφαιρίνες βρίσκονται σε αφθονία μέσα στο ανθρώπινο γάλα και έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών γαστρεντερικών ασθενειών σε νεογνά που θηλάζουν. Πιο συγκεκριμένα αναστέλλουν την προσκόλληση και είσοδο των μικροοργανισμών στα επιθηλιακά κύτταρα και αδρανοποιούν τους ιούς. Οι ανοσοσφαιρίνες IgA και IgM είναι δραστικές έναντι ιών, όπως οι εντεροϊοί, οι ερπητοϊοί, ο ιός της ερυθράς και ο

ροταϊός. Η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη IgA δρα κατά πολλών βακτηρίων, όπως στα E.Coli, C.Albicans, H.Influenza, S.Pneumoniae, Klebsiela, Σαλμονέλα, Σιγκέλα, Χολέρα (Goldman A.S., 1993).

Σύμφωνα με μια έρευνα των Koorman J.S. et al. του 1985, ο κίνδυνος σοβαρών γαστρεντερικών ασθενειών σε παιδιά που τρέφονται με ξένο γάλα είναι 6 φορές μεγαλύτερος απ' ό,τι σε παιδιά που θηλάζουν. Έχει μάλιστα διαπιστωθεί ότι το γάλα μητέρων με νεογνά χαμηλού βάρους γέννησης περιέχει μεγαλύτερες ποσότητες IgA (Grumbach A.S. et al., 1993).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, ότι η παρουσία της ανοσοσφαιρίνης A (IgA) στο ανθρώπινο γάλα έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος του ίδιου του νεογνού (Cruz J.R. & Arévalo C., 1985). Επομένως, το νεογνό δεν προστατεύεται μονάχα από την IgA μέσα στο γάλα της μητέρας του, αλλά και από τις ανοσοσφαιρίνες που παράγονται από το δικό του γαστρεντερικό σύστημα (Koutras A.K., 1989). Αυτή η διέγερση στο ανοσοποιητικό σύστημα του νεογνού στην αρχή της ζωής του μπορεί να έχει ανυπολόγιστη αξία στην προστασία του από ασθένειες στη μετέπειτα ζωή του (Davis M. et al., 1988, Schwartzbaum J. et al., 1991).

2. Ολιγοσακχαρίτες

Είναι το τρίτο μεγαλύτερο στερεό κλάσμα στο ανθρώπινο γάλα, ενώ ανευρίσκονται σε ελάχιστες ποσότητες στο γάλα αγελάδας (0,1gr/dl έναντι 1,2gr/dl στο ανθρώπινο γάλα) (Garofalo R.P. & Goldman A.S., 1999). Οι ολιγοσακχαρίτες δεσμεύουν τα μικρόβια πριν αυτά δεσμευθούν από τους ειδικούς ολιγοσακχαριτιδικούς υποδοχείς μικροβίων του βλεννογόνου του εντέρου, οι οποίοι μοιάζουν χημικά με τους ολιγοσακχαρίτες του ανθρώπινου γάλακτος. Έτσι αποφεύγεται η περαιτέρω είσοδος και ο πολλαπλασιασμός των μικροβίων στο εντερικό τοίχωμα (Uauy R. & Araya M., 2004, Hanson L.A., 2007). Δρουν προστατευτικά έναντι των λοιμώξεων από E.Coli, Σαλμονέλα, Σιγκέλα, Χολέρα και HIV (Viveros-Rogel M. et al., 2004).

3. Λακτοφερρίνη

Είναι μια από τις κυριότερες πρωτεΐνες του ορού του ανθρώπινου γάλακτος, η οποία είναι ιδιαίτερα αυξημένη στο πύαρ και ελαττωμένη στο

ώριμο γάλα, ενώ ανευρίσκεται σε ίχνη στο αγελαδινό γάλα (Garofalo R.P. & Goldman A.S., 1999). Η λακτοφερρίνη δεσμεύει το σίδηρο και δρώντας ανταγωνιστικά μειώνει την ανάπτυξη σιδηροφιλικών μικροβίων και επιπλέον έχει βακτηριοκτόνες και αντιϊκές ιδιότητες (Brock J.H., 1995, Xanthis M., 1998, Hamosh M. et al., 1998). Δρα προστατευτικά έναντι των λοιμώξεων από Gram(+), Gram(-), H-Influenza (Hendrixson D.R., 2003), C-Albicans (Hanson L.A., 2007) και Rotavirus και αναστέλλει τη διείσδυση ιών, όπως του απλού έρπητα, του κυτταρομεγαλοϊού και του HIV (Tomita M. et al., 1994).

4. Λυσοζύμη

Η λυσοζύμη ανευρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στο ανθρώπινο γάλα, αυξάνει την παραγωγή IgA και συνεισφέρει στην ενεργοποίηση των μακροφάγων (Xanthis M., 1998, Hamosh M. et al., 1998).

B. Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

Στους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες περιλαμβάνονται παράγοντες που έχουν και αντιμικροβιακή δράση, όπως η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη A (sIgA), η λακτοφερρίνη και η λυσοζύμη. Ορισμένοι από τους κυριότερους είναι οι παρακάτω:

1. Α-θακταθβουμίνη

Είναι πρωτεΐνη του ορού του ανθρώπινου γάλακτος. Έχει έντονη δράση σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα (Gustafsson L. et al., 2005) και είναι σημαντικός παράγοντας στη μείωση της παιδικής λευχαιμίας σε ποσοστό <5% σε παιδιά που θήλασαν τουλάχιστον για 3-4 μήνες.

2. Αυξητικοί παράγοντες (Garofalo R.P. & Goldman A.S., 1999, Hanson L.A., 2007).

Αυτοί είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) και ο ιστικός παράγοντας TGF1 και TGF2. Προάγουν την ωριμότητα του γαστρεντερικού βλεννογόνου και περιορίζουν τη διείσδυση παθογόνων μικροβίων (Donovan S.M. & Odle J., 1994).

Ο TGF2 μειώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και διεγείρει τα Β-λεμφοκύτταρα για αυξημένη παραγωγή sIgA (Koldovsky O., 1996, Hanson L.A., 2007).

3. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Στους αντιοξειδωτικούς παράγοντες περιλαμβάνονται το ασκορβικό και ουρικό οξύ, που είναι αυξημένα στο πύαρ, η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, η α-τοκοφερόλη και η β-καροτίνη (Hanson L.A., 2007).

4. Προσταγλανδίνες

Έχουν κυτταροπροστατευτική και τροφική δράση στο βλεννογόνο του εντέρου (Garofalo R.P. & Goldman A.S., 1999).

Γ. Ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες του ανθρώπινου γάλακτος προάγουν την ενεργητική ανοσοποίηση και ωρίμαση του αμυντικού συστήματος του νεογνού και του βρέφους με απώτερα ευεργετικά αποτελέσματα στη μετέπειτα ζωή τους. Κυριότεροι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες είναι οι παρακάτω:

1. Νουκλεοτίδια

Τα νουκλεοτίδια αυξάνουν την ωρίμαση και ανάπτυξη του γαστρεντερικού συστήματος και προάγουν την επούλωση του βλεννογόνου έπειτα από διάρροια. Επίσης, αυξάνουν τη δράση και ωρίμαση των Τ-λεμφοκυττάρων και δεν ανευρίσκονται στο γάλα αγελάδας (Thonel L. et al., 1996, Field C.J., 2005, Hosea B.H.J. et al., 2008). Η μελέτη των Pickering L.K. et al., το 1998, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πιθανόν συμβάλλουν στην αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων ύστερα από εμβολιασμό.

2. Κυτταροκίνη IL-10

Μειώνει τη δραστηριότητα κυττάρων (μακροφάγα, Τ-κύτταρα, NK κύτταρα) και αυξάνει την παραγωγή ανοσοσφαιρίνων IgG, IgA και IgM από τα Β-κύτταρα (Lawrence R.M. & Pane C.A., 2007).

3. Καζεΐνη

Η καζεΐνη έχει ανοσολογικές ιδιότητες (López A.M.J., 2007).

4. Λευκοκύτταρα

Τα μακροφάγα αυξάνουν τη φαγοκυττάρωση των μικροβίων. Τα πολυμορφοπύρρηνα αυξάνουν την κυτταροκτονία. Τα Τ-λεμφοκύτταρα έχουν κυτταροτοξική δράση στους μικροοργανισμούς,

ενώ τα Β-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή αντισωμάτων (Rodriguez-Palmero et al., 1999).

Επιπλέον, στο ανθρώπινο γάλα ανιχνεύονται και μικροί πληθυσμοί κυττάρων φλεγμονής. Αυτά είναι τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα, τα μαστοκύτταρα και τα κυτταροτοξικά Τ-κύτταρα. Τα ηωσινόφιλα φαίνεται να ανευρίσκονται σε μικρό ποσοστό μόνο στο γάλα μητέρων των οποίων τα βρέφη αναπτύσσουν αλλεργία στο γάλα αγελάδας (Järvinen K.M. & Suomalainen, 2002).

Τέλος, αξίζει να αναφερθούμε στις βιταμίνες του ανθρώπινου γάλακτος, που έχουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις δεσμεύοντας τις ρίζες οξυγόνου (Lawrence R.M. & Pane C.A., 2007, Ostrea L.M. et al., 1986), καθώς και στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, στα οποία το ανθρώπινο γάλα είναι ιδιαίτερα πλούσιο. Πιο συγκεκριμένα, το ανθρώπινο γάλα περιέχει τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, λινολεϊκό και λινολενικό, καθώς και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (LCPUFA), αραχιδονικό οξύ και DHA, τα οποία δεν ανευρίσκονται στο αγελαδινό γάλα. Τα LCPUFA είναι ουσιώδη συστατικά των μεμβρανών των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου, του αμφιβληστροειδούς και των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Hosea B.H.J. et al., 2008). Επίσης, βοηθούν στην καλύτερη σωματική, ψυχοκινητική ανάπτυξη και οπτική λειτουργία, ιδιαίτερα στα πρόωρα νεογνά (Rodriguez-Palmero et al., 1999, Vohr B.R. et al., 2006).

Ανοσιακές διαφορές θηλάζοντων και μη θηλάζοντων βρεφών

Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί, ότι η ανοσιακή απάντηση σε ειδικά αντιγόνα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους διαμορφώνεται με διαφορετικό τρόπο σε θηλάζοντα και μη θηλάζοντα βρέφη (Pabst H.F. et al., 1989, Pabst H.F. & Spady D.W., 1990, Hahn-Zoric M. et al., 1990). Πιο συγκεκριμένα, τα νεογνά που θηλάζουν φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα στους εμβολιασμούς, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων σε σχέση με τα νεογνά που σιτίζονται με ξένο γάλα.

Συνεπώς, ο μητρικός θηλασμός δεν προσφέρει απλώς παθητική προστασία στους βλεννογόνους του βρέφους, αλλά επιπλέον διαμορφώνει το ανοσοποιητικό σύστημά του μακροπρόθεσμα (Hanson L.A. et al., 1997). Αυτό αποδεικνύεται

από τις αναφορές για αυξημένους τίτλους αντισωμάτων σε βρέφη που έχουν θηλάσει αποκλειστικά έπειτα από εμβολιασμό για πολιομυελίτιδα (OPV) (Hahn-Zoric M. et al., 1990), τέτανο – διφθερίτιδα (DIP) (Hahn-Zoric et al., 1990), αιμόφιλο της γρίπης (Pabst H.F. & Spady D.W., 1990,) και φυματίωση (BCG) (Pabst H.F. et al., 1989). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι ο αποκλειστικός μητρικός θηλασμός επηρεάζει θετικά τόσο το μέγεθος (Hasselbalch H. et al., 1996, Hasselbalch H. et al., 1999), όσο και τη λειτουργία (Ngom Pa T. et al., 2004) του θύμου αδένος κατά τη διάρκεια της βρεφικής ηλικίας.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η διαπίστωση ανοσιακής απάντησης Th1 έπειτα από εμβολιασμό για ιλαρά – ερυθρά – παρωτίτιδα (MMR) σε θηλάζοντα βρέφη, αλλά όχι και σε βρέφη που λάμβαναν ξένο γάλα (Stephens S. et al., 1986).

Τέλος, σε μελέτη της επίδρασης του ανθρώπινου πύατος σε ανθρώπινα μονοκυτταρικά κύτταρα, διαπιστώθηκε ότι η παραγωγή IL-2 προάγεται από χαμηλές συγκεντρώσεις αλλά αναστέλλεται από υψηλές συγκεντρώσεις γάλακτος, ενώ η δραστηριότητα των NK κυττάρων αναστέλλεται με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο (Sirota L. et al., 1995).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αναγνώριση ότι ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων σε νεογνά και βρέφη σχετίζεται άμεσα με το αναπτυσσόμενο βρεφικό ανοσοποιητικό σύστημα απαιτεί μεγαλύτερη κινητοποίηση για τη συνεισφορά του ανθρώπινου γάλακτος.

Το ανθρώπινο γάλα εκτός από τα γνωστά διατροφικά, ψυχολογικά, κοινωνικά και οικονομικά του οφέλη, περιέχει πλήθος παραγόντων που προστατεύουν το βρέφος από τις λοιμώξεις βραχυπρόθεσμα και διαμορφώνουν το ανοσοποιητικό του σύστημα για τη μακροχρόνια προστασία. Το πλήθος αυτών των παραγόντων δεν μπορεί να το προσφέρει κανένα από τα τεχνητά γάλατα, όσο υψηλής τεχνολογίας και να είναι.

Με δεδομένο λοιπόν το γεγονός, ότι το ανθρώπινο γάλα είναι η τροφή που η ίδια η φύση έχει επιλέξει για το νεογνό, αποτελεί αναμφισβήτητη την καλύτερη τροφή στο ξεκίνημα της ζωής του. Είναι η φύση του ανθρώπινου γάλακτος, με όλους τους βιοδραστικούς του παράγοντες και η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο ανοσοποιητικό σύστημα του βρέφους και της μητέρας μέσω του

μητρικού θηλασμού, που καθιστούν το ανθρώπινο γάλα μοναδική, ασύγκριτη και ιδανική τροφή για το βρέφος.

Όλοι όσοι εμπλέκονται στη φροντίδα της μητέρας και του βρέφους, οφείλουν να ενημερώνουν τις οικογένειες σχετικά με τα πλεονεκτήματα του μητρικού θηλασμού και να παρέχουν συνεχή υποστήριξη και ενθάρρυνση στις θηλάζουσες μητέρες. Ο μητρικός θηλασμός αποτελεί δωρεάν και εξαιρετικά αποτελεσματική πρόληψη κατά των λοιμώξεων στο βρέφος και το παιδί και θα πρέπει να κατατάσσεται στα προληπτικά μέτρα, μαζί με τους εμβολιασμούς, την καλή ιατρική παρακολούθηση και τις υγιεινές συνθήκες διαβίωσης.

ABSTRACT

Marianna Papanikolaou: Defense factors in human milk. Differences between the immune system of breastfed and non breastfed infant's.

"ELEFTHO", 4: 142-147, 2011

The human milk constitutes the best and complete nutrition for the newborn baby and the infant. Apart from its nutritional components, it provides significant protection against infections through the defense factors that it contains, with significant advantages over cows milk. The main defense factors in human milk are: antimicrobial agents, anti-inflammatory factors and immunomodulatory agents. It has recently been concluded from both clinical and in vitro observations that breast milk exerts important effects on the immune response, so that it is likely that the human infant's normal immune development depends heavily on breast milk.

Key-words: human milk, defense factors, infant's immune system.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Brock J.H.: Lactoferrin: a multifunctional immunoregulatory protein? Immunol. Today. 16, 417-419, 1995.
- Cruz J.R., Arévalo C.: Fluctuation of specific IgA antibodies in human milk. Acta Paediatr Scand. 74(6): 897-903, 1985.
- Davis M. et al.: Infant feeding and childhood cancer. Lancet, 1988.
- Donovan S.M., Odle J.: Growth factors in milk as mediators of infant development. Ann. Rev. Nutr. 14: 147-167, 1994.
- Donovan S.M.: Role of human milk components in gastrointestinal development: Current knowledge and future NEEDS. The Journal of Pediatrics. 149, 49-61, 2006.
- Field C.J.: The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. J. Nutr. 135(1), 1-4, 2005.
- Garofalo R.P., Goldman A.S.: Expression of functional immunomodulatory and anti-inflammatory factors in human milk. Clin Perinatal. 26: 361-377, 1999.
- Goldman A.S.: The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties Pediatric Infectious Disease Journal. 12(8), 664-67, 1993.
- Grumbach A.S., Carmona R.C., Lazarotti D., Ribeiro M.A., Rozentraub R.B., Racz M.L., Weingerg A., Cameiro-Sampaio M.M.: Immunological factors in milk from brazilian mothers delivering small-for-days term neonatal. Acta Paediatr. 83: 284-290, 1993.
- Gustafsson L., Hallgren O., Mossberg A.K., Pettersson J., Fischer W., Aronsson A., Svanborg C.: HAMLET kills tumor cells by apoptosis: structure, cellular mechanisms, and therapy. Journal of Nutrition. 135: 1299, 2005.
- Hahn-Zoric M., Fulconis F., Minoli I. et al.: Antibody Responses to Parenteral and Oral Vaccines Are Impaired by Conventional and Low Protein Formulas as Compared to Breast-feeding. Acta Paediatrica. 79: 1137-1142, 1990.
- Hanson L.A.: Dahlman-Högglund A., Lundin S., Karlsson M., Dahlgren U., Ahlstedt S., Telemo E.: Early Determinants of Immunocompetence. 55:12-17, 1997.
- Hanson L.A.: Feeding and infant development Breast-feeding and immune function Proceedings of the Nutrition Society. 66: 384-396, 2007.
- Hanson L.A.: Silfverdal S.A., Strömabäck L., Erling V., Zaman S., Olcen P., Telemo E.: The immunological role of breast feeding. Pediatric allergy and immunology. 12, 14: 15-9, 2001.
- Hamosh M.: Bioactive factors in human milk. Pediatr Clin North Am. 48(1): 69-86, 2001.
- Hamosh M.: Protective Function of Proteins and Lipids in Human Milk. Biol Neonate. 74: 163-176, 1998.
- Hasselbalch H., Engelmann M.D.M., Ersbøll A.K., Jeppesen D.L., Michaelsen K.F.: Breast-feeding influences thymic size in late infancy. Eur J Pediatr. 158: 964-967, 1999.
- Hasselbalch H., Jeppesen D.L., Engelmann M.D.M., Michaelsen K.F., Nielsen M.B.: Decreased thymus size in formula-fed infants compared with breastfed in-

- fants. *Acta Paediatrica*. 1996; 85(9) 1029–1032.
- Hendrixson D.R., Qiu J., Shewry S.C., Fink D.L., Petty S., Baker E.N., Plaut A.G., St. Geme J.W.*: Human milk lactoferrin is a serine protease that cleaves Haemophilus surface proteins at arginine-rich sites. *Molecular Microbiology*. 47, 3: 607-617, 2003.
- Hosea B.H.J., Cicalo M.C., Holland C.D., Field C.J.*: The immunological components of human milk. *Adv. Food Nutr. Res.* 54: 45-80, 2008.
- Järvinen K.M., Suomalainen H.*: Leucocytes in human milk and lymphocyte subsets in cow's milk-allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 13: 243-254, 2002.
- Koldovsky O.*: Hormones and growth factors in milk. *Ann Nestl.* 54: 105-112, 1996.
- Lawrence R.M., Pane C.A.*: Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 37(1): 7-36, 2007.
- Koopman J.S., Turkish V.J., Monto A.S.*: Infants formulas and gastrointestinal illness. *Am J Public Health.* 75: 477-480, 1985.
- Koutras A.K.*: Fecal Secretory Immunoglobulin A in Breast Milk vs. Formula Feeding in Early Infancy. *J Ped Gastro Nutr.* 1989.
- López A.M.J.*: Proteins in human milk. *Breastfeeding Review.* Vol. 15, No. 1, 5-16, 2007.
- Ngom Pa T., Collinson A.C., Pido-Lopez J., Henson S.M., Prentice A.M., Aspinall R.*: Improved thymic function in exclusively breastfed infants is associated with higher interleukin 7 concentrations in their mothers' breast milk. *Am J Clin Nutr.* vol. 80 no. 3, 722-728, 2004.
- Ostrea E.M., Balun J.E., Winkler R., Porter T.*: Influence of breast-feeding on the restoration of the low serum concentration of vitamin E and beta-carotene in the newborn infant. *American Journal of Obstetrics und Gynecology.* 154, 1014-1017, 1986.
- Pabst H., Grace M., Godel J., Cho H., Spady D.*: Effect of breast-feeding on immune response to BCG vaccination. *Lancet.* 295-297, 1989.
- Pabst H.F., Spady D.W.*: Effect of breast-feeding on antibody response to con-jugate vaccine. *Lancet.* 336(8710): 269-270, 1990.
- Pickering L.K., Granoff D.M., Erickson J.R., Masor M.L., Cordle C.T., Schaller J.P. et al.*: Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Paediatrics.* 101: 242-249, 1998.
- Rodriguez-Palmero M., Koletzko B., Jensen R.*: Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients and bioactive factors. *Clin Perinatol.* 26(2): 335-59, 1999.
- Schwartzbaum J. et al.*: An exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med S Ped/af Oncology.* 19(2): 115-21, 1991.
- Sirota L., Straussberg R., Notti I., Bessler H.*: Effect of human colostrum on interleukin-2 production and natural killer cell activity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 73(2): 99-102, 1995.
- Stephens S., Brenner M.K., Duffy S.W., Lakhani P.K., Kennedy C.R., Farrant J.*: The effect of breast-feeding on proliferation by infant lymphocytes in vitro. *Pediatr Res.* 20(3): 227-31, 1986.
- Thonel L., Sjoberg L.B., Hernel O.*: Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant. *Paediatr Res.* 40: 845-852, 1996.
- Tomita M., Takase M., Wakabayashi H., Bellamy W.*: Antimicrobial peptides of lactoferrin. *Adv Exp Med Biol.* 357: 209-18, 1994.
- Uauy R., Araya M.*: Novel oligosaccharides in human milk: understanding mechanisms may lead to better prevention of enteric and other infections. *The Journal of pediatrics.* 145(3): 283-5, 2004.
- Viveros-Rogel M., Soto-Ramirez L., Chaturvedi P., Newburg D.S., Ruiz-Palacios G.M.*: Inhibition of HIV-1 infection in vitro by human milk sulfated glycolipids and glycosaminoglycans. *Adv Exp Med Biol.* 554: 481-7, 2004.
- Vohr B.R., Poindexter B.B., Dusick A.M.*: Beneficial Effects of Breast Milk in the Neonatal Intensive Care Unit on the Developmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants at 18 Months of Age. *Pediatrics.* 118, 115-123, 2006.
- Xanthou M.*: Immune protection of human milk. *Biol. Neonate.* 74(2): 121-33, 1998.