

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛЫ ГРУДНОГО МОЛОКА, НЕДОНОШЕННОСТЬ И ДЕТСКОЕ СЕРДЦЕ

Павлюкова Е.Н.¹, Колосова М.В.², Неклюдова Г.В.¹, Карпов Р.С.¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Резюме. Расширение в современных условиях фундаментальных знаний по вопросам физиологии лактации, биологии стволовых клеток и экзосом грудного молока, нюансам взаимодействия организма матери и ребенка, начиная от внутриутробного периода, заканчивая постнатальным развитием, требует от научного сообщества и практикующих врачей прогрессивного, динамичного взгляда при анализе известных, общепринятых клинических явлений и закономерностей (развитие иммунной системы младенцев и детей раннего возраста, естественное и искусственное вскармливание, особенности постнатального развития и роста органов и тканей детей, рожденных недоношенными). Компоненты триады «мать – грудное молоко – младенец» тесно связаны друг с другом и влияют на траекторию развития младенца. Грудное молоко кормящей женщины по современным представлениям является «живой, метаболической/эндокринной сигнальной системой», может рассматриваться как «иммунный орган», значимый для постнатального роста и программирования организма недоношенного ребенка. Не меньшую ценность для постнатального развития в период новорожденности и раннего детства имеет активно обсуждаемое в специальной литературе явление – «микрохимеризм», вызванный грудным вскармливанием и играющий по современным представлениям ключевую роль в развитии иммунной системы и организма в целом. Течение постнатального онтогенеза сердечно-сосудистой системы при отсутствии протективного (иммуномодулирующего и регенеративного) эффекта грудного молока кормящей женщины на спонтанное, некорректируемое воздействие неблагоприятных факторов недоношенности приводит, с высокой вероятностью, к ремоделированию и дисфункции сердца у рожденных недоношенными детей, а в отдаленной перспективе и у взрослых. Поскольку молодые люди, родившиеся недоношенными, демонстрируют уникальный кардиальный фенотип, характеризующийся уменьшенным бивентрикулярным объемом, относительно более низкой систолической и диастолической функциями, непропорциональным увеличением мышечной

Адрес для переписки:

Павлюкова Елена Николаевна
Научно-исследовательский институт кардиологии
634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
Тел.: 8 (960) 977-86-98.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru;
pavlyukovaelena@yandex.ru

Address for correspondence:

Elena N. Pavlyukova
Research Institute of Cardiology
111a Kiyevskaya St
Tomsk
634012 Russian Federation
Phone: +7 (960) 977-86-98.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru;
pavlyukovaelena@yandex.ru

Образец цитирования:

Е.Н. Павлюкова, М.В. Колосова, Г.В. Неклюдова,
Р.С. Карпов «Иммуномодулирующий и регенеративный
потенциалы грудного молока, недоношенность
и детское сердце» // Медицинская иммунология, 2024.
Т. 26, № 1. С. 37-56.
doi: 10.15789/1563-0625-IAR-2619

© Павлюкова Е.Н. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.N. Pavlyukova, M.V. Kolosova, G.V. Neklyudova,
R.S. Karpov "Immunomodulatory and regenerative potentials
of breast milk, prematurity and children's heart", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024,
Vol. 26, no. 1, pp. 37-56.
doi: 10.15789/1563-0625-IAR-2619

© Pavlyukova E.N. et al., 2024

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-IAR-2619

массы, клинически проявляющийся повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонией и снижением толерантности к физической нагрузке, то целесообразно считать преждевременные роды хроническим заболеванием. Следовательно, именно естественное вскармливание, реализующее эволюционно целесообразный защитный механизм для детского сердца, следует относить к фундаментальным факторам, выполняющим жизненно важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у рожденных недоношенными детей и взрослых.

Ключевые слова: детское сердце, недоношенность, грудное молоко, микрохимеризм, экзосомы, грудное вскармливание

IMMUNOMODULATORY AND REGENERATIVE POTENTIALS OF BREAST MILK, PREMATURITY AND CHILDREN'S HEART

Pavlyukova E.N.^a, Kolosova M.V.^b, Neklyudova G.V.^a, Karpov R.S.^a

^a Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

^b Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Recent expansion of fundamental knowledge on the physiology of lactation, and breast milk exosomes, stem cell biology, mother-child interactions from prenatal period to postnatal development requires a progressive, dynamic view from the scientific community and practicing physicians when analyzing known, generally accepted clinical phenomena and patterns (development of the immune system of infants and young children, natural and artificial feeding, features of postnatal development and growth of organs and tissues in children born prematurely). The components of the mother-breast-milk-infant triad are closely related to each other and influence developmental trajectory of the infant. According to modern concepts, breast milk of a nursing woman is a “living, metabolic / endocrine signaling system”, which may be considered an “immune organ” significant for postnatal growth and body programming of a premature baby. A valuable phenomenon of early postnatal development is actively discussed in the special literature, i.e., “microchimerism” caused by breastfeeding which, according to modern concepts, may play a key role in development of immune system and the whole body. Absence of protective (immunomodulatory and regenerative) effects of breast milk from a nursing woman on the spontaneous, uncorrectable impact of adverse factors of prematurity is likely predispose for remodeling and dysfunction of heart in prematurely born children, and, at longer range, in adults. The young children born prematurely show a unique cardiac phenotype characterized by reduced biventricular volume, relatively lower systolic and diastolic function, disproportionate muscle mass gain, clinically manifesting by increased risk of cardiovascular disease, hypertension, and decreased exercise tolerance. Hence, the premature birth may be considered a chronic disease state. Therefore, the natural feeding which provides a natural evolutionarily protective mechanism for the child's heart should be attributed to the fundamental factors that play a vital role in prevention of cardiovascular diseases in prematurely born children and at later life periods.

Keywords: baby heart, prematurity, breast milk, microchimerism, exosomes, breast feeding

Введение

Иммунная система начинает формироваться во внутриутробный период у плода [7, 52, 62, 74, 89], продолжая развитие постнатально, адаптируясь и активно развиваясь на протяжении первых лет жизни ребенка [62, 74]. Иммунная система у новорожденных, детей раннего возраста и недоношенных детей, остается незрелой, при этом незрелость иммунной системы наиболее вы-

ражена у рожденных преждевременно [74, 89]. К признакам незрелости иммунной системы у новорожденных, детей грудного и раннего возрастов относятся дисфункция В-лимфоцитов (недостаточная по количеству и специфичности выработка антител (функция синтеза IgG1, IgG3 созревает к одному-двум годам), задержка выработки IgG2, IgG4 (функция созревает к трем-семи годам), ограниченное переключение изотипов синтезируемых антител (IgM, IgG)) [62],

функциональная несостоятельность клеточно-опосредованного иммунного ответа (возможности эффекторных Т-клеток, снижение активности NK-клеток). В младенчестве в ограниченных количествах вырабатываются белки системы комплемента, интерферон- γ , секреторный иммуноглобулин А, интерлейкины (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-10), фактор некроза опухоли TNF α , лактоферрин, лизоцим [62, 74]. У недоношенных детей уменьшен пул нейтрофилов, моноцитов и их предшественников, снижены уровни гранулоцитарного колониестимулирующего (G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего факторов (GM-CSF) [62, 74]. Ряд скомпрометированных функций нейтрофилов (производство резервных фагоцитов и гидроксильных радикалов в ответ на влияние инфекционных факторов; способность к миграции и формированию внеклеточных ловушек) у ребенка «созревает» в течение первых шести месяцев жизни [7, 62, 74, 89].

В связи с вышеизложенным особое значение приобретает утверждение следующего характера — грудное молоко кормящей ребенка матери рассматривается как новый «иммунный орган» ребенка [60, 87]. Грудное молоко представляет собой динамичную, сложную, «живую» жидкость [21, 60], содержит биохимические и клеточные компоненты, обеспечивая не только иммунитет новорожденных детей и детей раннего возраста, но и влияя на развитие, программу дифференцировки и рост органов и тканей [21, 40, 87]. Постнатальный онтогенез сердечно-сосудистой системы при отсутствии протективного влияния грудного молока кормящей женщины на спонтанное, некорректируемое воздействие неблагоприятных факторов недоношенности приводит, с высокой вероятностью, к ремоделированию и дисфункции сердца у рожденных недоношенными детей, а в отдаленной перспективе — и у взрослых [37, 65]. Данные обстоятельства делают особо актуальным анализ механизмов реализации иммуномодулирующего и регенеративного эффектов грудного молока при развитии детского сердца в условиях недоношенности с целью обоснования мероприятий профилактики ранних дебютов сердечно-сосудистых заболеваний у рожденных преждевременно детей и взрослых.

Имуномодулирующий и регенеративный потенциалы грудного молока

Грудное молоко женщины содержит разнообразные типы материнских живых клеток, происходящих из молочной железы и крови кормящей женщины. Сообщается о существенных

различиях в содержании клеток в различных образцах грудного молока. Количество клеток варьирует от десяти тысяч до тринадцати миллионов в миллилитре грудного молока [25, 46, 49, 65]. Принимая во внимание ежедневное потребление грудного молока ребенком в объемах 470–1350 мл и тот факт, что свежее грудное молоко состоит на сорок-шестьдесят процентов из лейкоцитов, можно рассчитать содержание в грудном молоке количества лейкоцитов — ~ 260 000 лейкоцитов/мл. Потребление младенцами общего количества лейкоцитов грудного молока может составлять ежедневно до 351 млн/сутки [96, 101]. Более девяноста процентов лейкоцитов оказываются жизнеспособными клетками, реализующими иммуномодулирующие функции в организме ребенка [19, 48, 49, 90].

Зрелое грудное молоко человека богато моноцитами / макрофагами, нейтрофилами, Т-клетками, естественными киллерами (NK) и В-клетками [67]. Лимфоциты молозива представлены в большей степени Т-клетками, В-клетками и клетками киллерами. Т-клетки грудного молока вырабатывают весь спектр иммуnoreгуляторных белков и являются клетками иммунной памяти [91], В-клетки продуцируют иммуноглобулины (IgA, IgG и IgM) [67].

Формированию барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта ребенка способствуют ряд факторов: употребление грудного молока, перистальтика желудочно-кишечного тракта, кислотность желудочного сока, слизь, выделяемая бокаловидными клетками в криптах, слой эпителиальных клеток кишечника, иммуноглобулин А [30]. Эффективность воздействия клеток молозива и грудного молока на новорожденных и детей раннего возраста зависит от возможности выживать их желудочно-кишечном тракте, чему способствует минимальная выработка соляной кислоты в течение нескольких первых месяцев жизни. Сразу после начала кормления ребенка рН может повышаться до шести единиц и возвращаться к норме через три часа [62]. Экспериментально установленные факты свидетельствуют: клетки грудного молока, выделяемые из желудка 2-недельных новорожденных после вскармливания молоком, сохраняют свою жизнеспособность на восемьдесят процентов [18]. Это весьма логично, поскольку известно, что кислотность желудочного сока детей в большей степени обеспечивается не хлористоводородной кислотой, а молочной, так как париетальные клетки еще не способны синтезировать HCl, а рН желудочного содержимого новорожденного находится в диапазоне от слабоосновного или ней-

трального до слабокислого ($\text{pH} = 6$). «В первые шесть-двенадцать часов жизни pH секрета у ребенка часов уменьшается до 1-2, затем в течение первой постнатальной недели достигает 4-6, к одному году снижается до 3-4» (цит.) [2]. Секреция соляной кислоты железами желудка зависит от вида вскармливания ребенка — она минимальна при естественном вскармливании, увеличивается при смешанном вскармливании примерно в два раза и еще более при искусственном (в три-шесть раз).

Различные исследования предоставлены доказательства, подтверждающие идею о возможности переноса содержащихся в грудном молоке клеток из слизистой оболочки кишечника в ткани младенца [79, 97]. Возможность проникновения иммунокомпетентных клеток молозива кормящей матери в кровоток потомства доказана при использовании естественной метки (полового хроматина). Обнаруженное количество клеток молозива в кишечной стенке и кровеносном русле потомства составляет примерно двадцать пять процентов — в крови, один процент — в лимфе и около семидесяти процентов в кишечнике [91], поскольку во время лактации проницаемость эпителия молочной железы, эпителия кишечника младенца, а также концентрация иммунных и неиммунных клеток самые высокие [97].

Трансмиссионная и сканирующая электронная микроскопия позволяют обнаружить в эпителиальном слое кишечника вскармливаемого грудным молоком потомства материнские клетки, попавшие из просвета их кишечника [91]. Клетки грудного молока матери не подвергаются деградации [62, 91], хорошо перенося изменение pH в желудке и кишечнике ребенка и оставаясь неповрежденными клетками с ядрами, не утрачивают способность к фагоцитозу [62].

Иммунные клетки грудного молока могут сохраняться целостными в пищеварительном тракте новорожденных в течение шести дней [19]. Посредством диапедеза иммунные клетки грудного молока пересекают слизистую кишечника, попадают в кровоток, где обеспечивают активный иммунитет и далее проникают в отдаленные органы ребенка [12, 87, 90]. Лимфоидные клетки грудного молока кормящей матери без потери функциональных способностей проходят через стенку слизистой оболочки кишечника потомства [62], раздвигая структуры эпителиального пласта [91], а далее, находясь в иммунологически активной форме, поддерживают систему клеточного иммунитета. Микрофаги, Т- и В-клетки проникают в лимфоидные ткани кишечника потомства через межклеточные пространства, передают антиген-

специфические иммунные рецепторы неонатальным пролимфоцитам, чтобы вооружиться потенциалом распознавания чужеродных веществ. Неонатальные пролимфоциты после получения таких биохимических сигналов и прохождения многоступенчатого жизненного цикла превращаются в Т- и В-клетки потомства [91].

Грудное молоко содержит гетерогенную популяцию клеток, включая помимо иммунных клеток неиммунные клетки, плюрипотентные / мультипотентные стволовые клетки [21, 40, 60] (рис. 1). Методом проточной цитометрии в грудном молоке подтверждено существование двух основных групп клеток: клеток, полученных из молочной железы, и клеток, полученных из крови. Обе эти группы содержат гетерогенные стволовые клетки-предшественники — гемопоэтические стволовые клетки, стволовые клетки молочной железы, мезенхимальные стволовые клетки, клетки-предшественники нейронов и миоэпителиальные клетки-предшественники [67]. На долю иерархии стволовых и прогениторных стволовых клеток грудного молока (гемопоэтических, мезенхимальных, нейроэпителиальной линии) приходится до пяти-шести процентов всех клеток грудного молока женщины [40, 60, 97], что весьма существенно, принимая во внимание тот факт, что здоровые младенцы потребляют от 0,5 до 1,5 литров грудного молока в день [67]. Количество стволовых клеток, ежедневно поступающих в организм ребенка, может достигать миллиарда. Описано более высокое количество гемопоэтических стволовых клеток в зрелом грудном молоке по сравнению с молозивом [67]. Мезенхимальные стволовые клетки (CD44^+ , CD90^+ и CD105^+) составляют десять-пятнадцать процентов стволовых клеток, а их количество в зрелом молоке выше, чем в молозиве [67]. Стволовые клетки грудного молока остаются жизнеспособными в течение лишь нескольких часов после сцеживания грудного молока, обычно не выживая после его замораживания или пастеризации [56, 131].

В эксперименте доказана возможность пересечения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта посредством диапедеза и попадание в системный кровоток новорожденных, находящихся на естественном вскармливании, жизнеспособных многофункциональных стволовых клеток грудного молока. Далее клетки иммигрируют в различные органы, где и дифференцируются в функциональные клетки [60, 67]. В грудном молоке матерей, родивших недоношенных детей, также были обнаружены гемопоэтические,

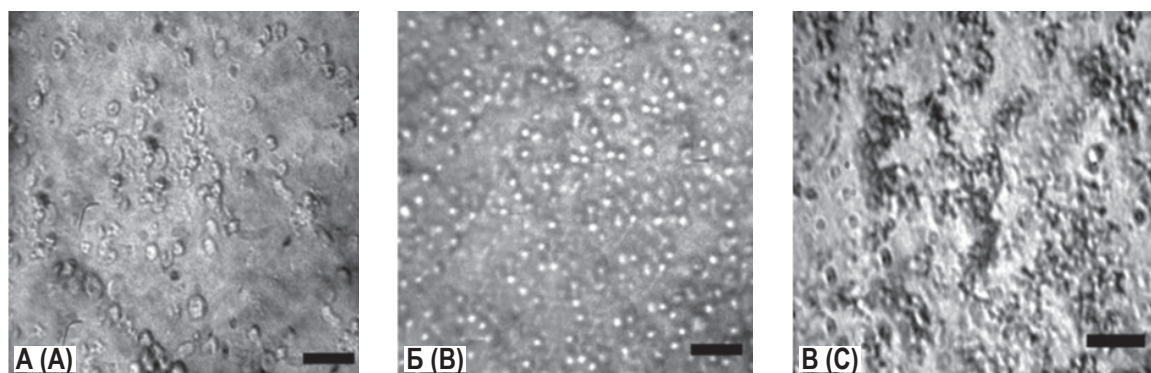


Рисунок 1. Мезенхимальные стволовые клетки, выделенные из грудного молока, в процессе культивирования: А – первый день культивирования, Б – третий день, В – видны тысячи мезенхимальных стволовых клеток, образующих крупные колонии [12]

Figure 1. Mesenchymal stem cells isolated from breast milk during cultivation: A, the first day of cultivation; B, the third day; C, thousands of mesenchymal stem cells forming large colonies are visible [12]

мезенхимальные стволовые клетки и иммунные клетки [60].

Микрохимеризм и грудное вскармливание

Микрохимеризм обусловлен поступлением материнских клеток в ткани плода, при этом материнские ДНК определяются у плодов с момента развития плацентарного кровообращения [7]. Во время физиологически текущей беременности в одном миллилитре материнской крови выявляется всего одна-две клетки плода, включая моноциты, В- и Т-лимфоциты, эритроциты с ядрами и гемопоэтические предшественники [24]. Представлены убедительные доказательства перемещения клеток грудного молока от матери к тканям и слизистой оболочке младенца [7, 37], лежащего в основе материнского микрохимеризма, вызванного грудным вскармливанием [20, 79], который может играть ключевую роль в развитии иммунитета у младенцев [20, 24, 34, 79].

Ярким примером микрохимеризма являются стволовые клетки, полученные из грудного молока (идеального источника стволовых клеток), обладающие иммунными и неопухолевыми свойствами, интегрирующиеся *in vivo* во многие ткани новорожденных и дифференцирующиеся в зрелые клетки [21, 40, 118]. Переданные младенцам стволовые клетки или предшественники из грудного молока могут легко переноситься в ткани ребенка и играть важную роль в созревании/регуляции иммунитета, иммунной толерантности к материнским антигенам [79], поскольку не экспрессируют антигены МНС [97].

Доказан факт выявления в тканях, в том числе, ткани сердца ребенка, клеток, принадлежащих его матери [7, 121]. Материнские клетки были обнаружены в ткани сердца новорожденных (включая недоношенных детей) в количе-

стве от 0-0,1-0,025% до 2,2% от общего числа клеток [108]. Существует обоснованное мнение, что полученные по материнской линии стволовые клетки сердца пополняют запасы кардиомиоцитов у потомства [36]. Миллиарды стволовых клеток, поступая с грудным молоком [128], выявляются между кардиомиоцитами в кровеносных сосудах [12] и в соединительной ткани детского сердца [18].

К клеткам грудного молока, принимающим участие в процессе микрохимеризма, относят не только прогениторные/стволовые клетки, но и зрелые иммунные клетки. Микрохимеризм (встраивание клеток в органы ребенка), вызванный грудным вскармливанием, может играть ключевую роль в иммунном развитии и защите от инфекционных заболеваний ребенка, в восстановлении/росте тканей кишечника [79]. Среди позитивных последствий микрохимеризма для плода и ребенка выделены замена поврежденных клеток в пострадавших тканях [108] и замена неполноценных иммунных клеток [59]. Грудное молоко играет роль материнской крови, поставляя материнские растворимые факторы (макромолекулы, иммуноглобулины, цитокины) и иммунологически активные клетки молока [79]. Материнские клетки и антигены влияют на иммунную систему плода посредством индукции толерантности и стимуляции адаптивного иммунного ответа [7, 20].

Материнские клетки могут сохраняться и циркулировать в течение длительного времени в организме ребенка. Материнские клетки были обнаружены через шестьдесят два года у потомства. Подсчитано теоретически, что вследствие материнского микрохимеризма одна из пяти тысяч клеток периферической крови (монону-

клеаров) является клеткой материнского происхождения [79]. Не только материнские клетки проникают в организм ребенка, но и фетальные клетки могут проникать в кровь и ткани матери, сохраняясь десятилетиями [58].

Материнский микрохимеризм, обусловленный грудным вскармливанием, может дополнять связанный с беременностью двунаправленный микрохимеризм, способствуя развитию толерантности, а также обучению и созреванию иммунной системы младенца, и, вероятно, для многих других соответствующих функций, которые в настоящее время неизвестны [97]. Учитывая способность эмбриональных клеток дифференцироваться в различные типы клеток сердца, включая кардиомиоциты [58] и разнообразие клеточных популяций в грудном молоке (от лимфоцитов до эмбриональных и мезенхимальных стволовых клеток), необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, как микрохимерные клетки молока могут влиять на здоровье и болезни в течение жизни [97].

Нейтрофилы, моноциты, макрофаги грудного молока восполняют недостатки функций клеток недоношенных детей, являясь более активными и подвижными, участвуя в иммунном ответе у младенцев [67]. Макрофаги грудного молока, составляя до восьмидесяти процентов клеток молозива и переходного грудного молока, также принимают участие в иммунной защите младенца, демонстрируя очевидные способности к фагоцитозу. Обилие моноцитов/макрофагов в грудном молоке позволяют отнести их в воспалительным (CD16⁺) и невоспалительным (CD16⁺) макрофагам. Хотя постоянное количество моноцитов/макрофагов, обнаруженных в ткани молочной железы, происходит из периферической крови, кишечника или лимфоидной ткани, связанной с носоглоткой, часть из них локально образуется в ткани молочной железы. Макрофаги грудного молока способны спонтанно продуцировать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). В присутствии экзогенного интерлейкина-4 (IL-4) макрофаги грудного молока дифференцировались в CD1⁺ DC и демонстрировали способность стимулировать Т-клетки [67].

Таким образом, клетки грудного молока кормящей матери весьма успешно восполняют функциональную несостоятельность незрелой иммунной системы детей раннего возраста, находящихся на естественном вскармливании, участвуют в формировании активного иммунного ответа, который недостаточно сформирован, и

вносят определенных вклад в развитие органов и тканей младенцев [67].

Биологически активные компоненты, факторы роста, гормоны, цитокины, хемокины грудного молока

Грудное молоко обеспечивает детей, вскармливаемых грудью, не только иммунными клетками материнского происхождения, но и растворимыми биологически активными компонентами, факторами роста, гормонами, цитокинами, хемокинами [21, 34]. Цитокины, присутствующие в грудном молоке, представляют собой небольшие растворимые гликопротеины, которые действуют как аутокринно-паракринные факторы, связываясь со специфическими клеточными рецепторами, управляя развитием и функционированием иммунной системы. Они существуют как посредники для укрепления иммунной системы новорожденных, взаимодействуя с другими иммунными компонентами. В частности, в молозиве присутствует ряд воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, фактор некроза опухоли TNF α , интерферон IFN γ и иммуносупрессивный цитокин IL-10, который уменьшает воспаление. Основным источником цитокинов является молочная железа и лейкоциты, выделенные из грудного молока. Экзосомы переносят цитокины (IL-1 β , IL-1 α , TNF, IL-6), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и хемокины (IL-8) [8].

Грудное молоко содержит комплекс факторов роста, присутствующих в очень высоких концентрациях после рождения. Некоторые из этих факторов роста способствуют пролиферации и дифференцировке эпителиальных клеток и модулируют иммунный ответ слизистой оболочки — например, трансформирующий фактор роста TGF- β . TGF- β также является иммуносупрессивным цитокином, участвующим в регуляции иммунных клеток, таких как лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, которые могут вызывать чрезмерные воспалительные реакции [25].

Лактоферрин также является компонентом врожденной иммунной системы, присутствует в наибольших количествах в человеческом молозиве и материнском молоке во время лактации. Лактоферрин проявляет противовоспалительные свойства, отмечена высокая экспрессия рецептора лактоферрина во всех тканях организма, включая сердце и сосудистую систему [37]. Олигосахариды грудного молока участвуют в стимулировании NO-опосредованной вазодилатации, способствуя, таким образом, поддержанию гемодинамики и нормальному развитию и росту сердца и сосудов у младенцев [37].

Поскольку активные формы кислорода в организме недоношенных детей могут привести к повреждению основных макромолекулярных компонентов, включая ДНК, чтобы преодолеть эти негативные эффекты в грудном молоке присутствует эволюционно целесообразная система антиоксидантной защиты [50].

Экзосомы грудного молока

Исследованиями последних лет в области биологии экзосом установлено: внеклеточные пузырьки производятся всеми известными организмами, имеют важное значение для межклеточной коммуникации и физиологии, изменяя свой состав в зависимости от различных условий и факторов [81, 106]. Экзосомы включают в себя широкий спектр микрочастиц, могут быть классифицированы на три отдельных класса: микровезикулы, экзосомы и апоптотические тельца. Микровезикулы имеют диаметр от 50 нм до 1 мкм. Экзосомы представляют собой частицы

диаметром от 30 до 150 нм и выводятся из клеточного компартмента путем образования мультивезикулярных тел. Грудное молоко представляет собой биологическую жидкость, обогащенную экзосомами [81] (рис. 2). Содержащиеся в грудном молоке внеклеточные везикулы формируют иммунную систему ребенка, находящегося на естественном вскармливании [67, 93]. Экзосомы грудного молока могут впоследствии быть обнаружены в широком спектре различных органов, таких как сердце, селезенка, легкие и мозг ребенка [69, 112].

Различные клетки выделяют во внеклеточную среду внеклеточные пузырьки, включая иммунные клетки (Т-, В-лимфоциты, нейтрофилы) (в том числе, грудного молока кормящей женщины), реализуя таким образом иммунные функции (антигенпрезентацию, активацию, индукцию толерантности и подавление иммунных реакций) [13, 16, 85, 86, 114, 119]. Внеклеточные

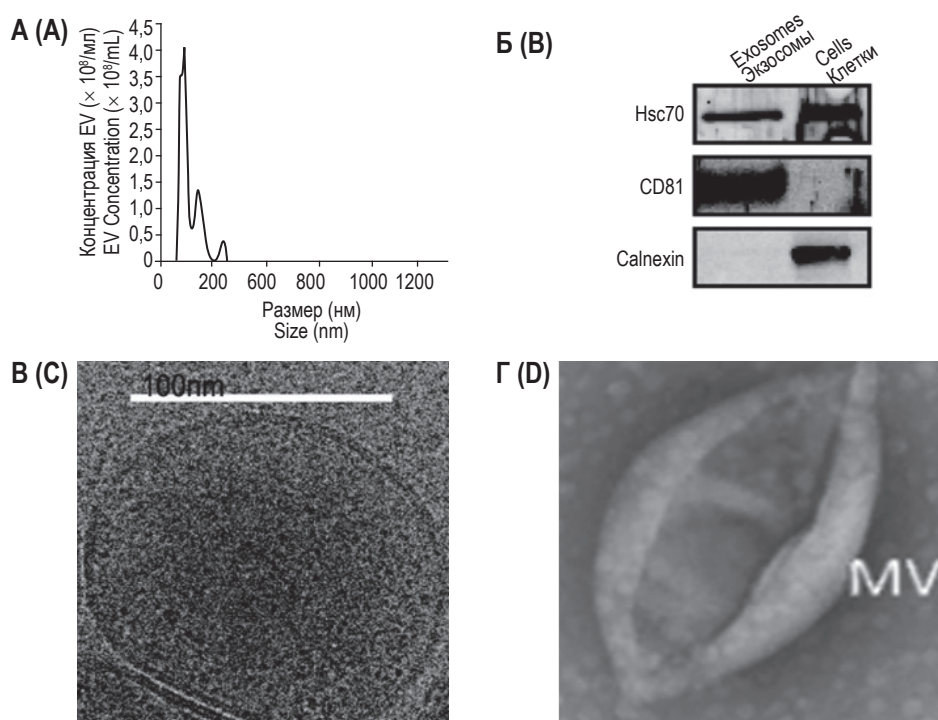


Рисунок 2. А – распределение экзосом грудного молока кормящей женщины по размеру и частоте обнаружения [93]. Б – экзосомы грудного молока положительны для Hsc70 и CD81, но отрицательны для белка эндоплазматического ретикулума (calnexin) [61]. В – экзосомы, выделенные из грудного молока кормящей женщины (данные трансмиссионной электронной микроскопии), содержатся в количестве $3-9 \times 10^8$ частиц в миллилитре [61, 70]. Г – по данным электронной микроскопии экзосомы имеют характерную «чашеобразную» морфологию – форму уплощенной сферы, ограниченной липидным бислоем [105]

Figure 2. A, Distribution of breast milk exosomes of a nursing woman by size and frequency of detection [93]. B, Breast milk exosomes are positive for Hsc70 and CD81, but negative for endoplasmic reticulum protein (calnexin) [61]. C, Exosomes isolated from breast milk of a nursing woman (transmission electron microscopy data) are contained in an amount of $3-9 \times 10^8$ particles per milliliter [61, 70]. D, According to electron microscopy data, exosomes have a characteristic "cup-shaped" morphology – the shape of a flattened sphere bounded by a lipid bilayer [105]

везикулы грудного молока, выделяемые лейкоцитами, играют важную роль в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета новорожденного ребенка [131].

Доказано, что внеклеточные пузырьки, выделяемые мезенхимальными стволовыми клетками, также являются важными компонентами для реализации паракринной иммуносупрессивной функции [42, 80, 103]. Показаны иммуносупрессивные свойства мезенхимальных стволовых клеток, выражающиеся в способности оказывать антипролиферативное влияние на лимфоциты, ингибировать активацию и ответ Т-клеток и клеток памяти; понижать секрецию IFN γ и усиливать (либо не изменять) секрецию IL-4, способствуя переключению иммунного ответа с Th1-опосредованного (с выделением провоспалительных цитокинов) на Th2-опосредованный (с выделением противовоспалительных цитокинов) [1, 10, 92, 100].

Установлена циркуляция с кровотоком свободных внеклеточных нуклеиновых кислот экзогенного и эндогенного происхождения. Источником плазменной вкДНК могут быть процессы гибели клеток в организме и деградации их хроматина, например апоптоз лимфоцитов у новорожденных. Появление вкДНК в плазме крови возможно вследствие активной экскреции ДНК фибробластами, лимфоцитами (ДНК представлена высокомолекулярной хромосомной и экстрахромосомной фракциями, выделена митохондриальная ДНК, кольцевые ядерные ДНК) посредством секреции внеклеточных ловушек ДНК и везикулярного транспорта (виртосомы, экзосомы) [38]. Экзосомы грудного молока также содержат генетический материал (некодирующие РНК (lncRNAs), ДНК, мРНК, микроРНК (miRNAs/MIRS)) [81, 112], осуществляя регуляцию экспрессии генов, обладая биологической активностью и стабильностью в кислых условиях желудочно-кишечного тракта ребенка [35, 67].

Грудное молоко содержит широкий спектр «некодирующих» видов РНК, действующих как альтернативный путь, способствующий программированию иммунитета у младенцев [81, 112]. «Некодирующие» РНК грудного молока представлены соединениями — длинная некодирующая РНК (lncRNA), малая интерферирующая РНК (siRNA), piwi-взаимодействующая РНК (piRNA, piwi-interacting RNA), кольцевая РНК (Circular RNA (circRNA)). Каждый из вариантов нкРНК выполняет регуляторные функции, причем lncRNAs и circRNAs являются наиболее широко изученными. Регуляторному эффекту lncRNAs приписывают различные способы дей-

ствия — от стабилизации, поддержания и ремоделирования петель хроматина до связывания микроРНК [112]. Признается роль lncRNAs в регуляции генов, поскольку они могут взаимодействовать с белками, ДНК и РНК, влиять на экспрессию мРНК, функцию хроматина и сигнальные пути [81, 112]. Содержание lncRNA NORAD грудного молока (длинная некодирующая РНК (lncRNA)) [112] повышается при гипоксических условиях. lncRNA может участвовать в перинатальный период в борьбе новорожденных с высоким уровнем кислорода, которому недоношенные подвергаются после рождения. Наличие lncRNA NORAD в экзосомах грудного молока вместе с антиоксидантами грудного молока может помочь новорожденному адаптироваться к более высоким уровням окислительного стресса, который зафиксирован при искусственном вскармливании недоношенных детей. В то же время в грудном молоке матерей, родивших преждевременно детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, обнаружено снижение уровня lncRNA NORAD [81].

МикроРНК грудного молока и микроРНК клеток молочной железы, по-видимому, происходят из клеток, обеспечивающих иммунитет. МикроРНК представляют собой очень короткие молекулы РНК (длиной 20-24 нуклеотида) [81, 112]. Экзосомы, полученные из грудного молока, содержат в основном miR-148a-3p, miR-22-3p, miR-200a-3p, miR-146b-5p, miR-30d-5p, let-7a-5p, miR-30a-5p, let-7f-5p, let-7b-5p и miR-21-5p, которые формируют иммунную систему новорожденных. Ряд микроРНК ограничивает выработку цитокинов, ингибируя пролиферацию Т-клеток или активацию В-клеток. Другие микроРНК, полученные из экзосом грудного молока, индуцировали активацию, пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток [35, 67].

Примечательно, что miRNA-22 и miRNA-148a содержатся в большом количестве в экзосомах грудного молока при вскармливании детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. miRNA-22 определяется в высоких концентрациях в ткани сердца, играет важную роль в его ремоделировании, регулирует экспрессию генов, участвующих в гипертрофическом ответе, реорганизации саркомера и сдвиге метаболической программы во время ремоделирования сердца. miR-22-3p связана с дифференцировкой стволовых клеток в тканях человека, включая ткань сердца; ослабляет ишемически — реперфузионное повреждение миокарда посредством реализации противовоспалительного механизма. miR-148a-3p, определяющаяся в экзосомах груд-

ного молока при вскармливании недоношенного ребенка, аналогично связана со снижением воспалительной реакции в ткани сердца, играет существенную роль в дифференцировке эмбриональных клеток. Семейство miRNA (320a, 378a-3p, 30d-5p, 30a-5p), содержание представителей которого в грудном молоке женщины при вскармливании детей, рожденных крайне недоношенными, весьма существенно, бесспорно, играет важную роль в пролиферации и дифференцировке клеток [50, 55, 73].

Триста тридцать микроРНК идентифицированы в экзосомах грудного молока матерей, вскармливающих недоношенных детей [55]. МикроРНК экзосом грудного молока при вскармливании детей, рожденных недоношенными и доношенными, могут способствовать миграции клеток [130]. Сверхэкспрессия miRNA-22 в экзосомах грудного молока, получаемого при вскармливании детьми, рожденными с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по-видимому, способствует росту, увеличению веса, созреванию тканей, ослаблению воспалительных реакций, определяя адаптивные функции для постнатального роста и созревания недоношенных детей [73].

В экзосомах также обнаружена ДНК — митохондриальная, однопочечная и двухпочечная [126]. Хотя точные молекулярные механизмы «загрузки» ДНК в везикулярные пузырьки до настоящего времени недостаточно хорошо известны, подтвержден эффект взаимодействия экзосом с клетками-реципиентами, проявляющийся в переносе генетической информации и влиянии на экспрессию белков в клетках [11, 54, 57, 61, 68, 95, 109]. Доказаны позитивные паракринные эффекты, оказываемые непосредственно кардиомиоцитами [100].

Экзосомы грудного молока кормящей женщины принято считать естественным средством передачи генетического материала младенцам. Установлен факт выживания и сохранения сложного состава экзосом человеческого молока при пищеварении в желудке у недоношенного ребенка и ребенка раннего возраста, при действии секретов поджелудочной железы [55, 66, 70]. «Выживая» в системе пищеварения у ребенка, экзосомы грудного молока кормящей женщины далее попадают путем эндоцитоза в клетки кишечника [55, 95, 111], а затем в систему циркуляции через этап эндоцитоза эндотелиальными клетками сосудов, осуществляя в последующем иммунопротекторные функции и способствуя развитию тканей ребенка [14, 15, 32, 82, 113]. Биологические функции экзосом по доставке РНК, белков и сигнальных молекул в различные

типы клеток обуславливают их высокий потенциал по применению в качестве терапевтических агентов [8].

Детские смеси, использующие для вскармливания детей первого года жизни, не только содержат недостаточное количество биологически активных микроРНК, поскольку экзосомы и микроРНК в детских формулах либо не обнаруживаются [64, 73], либо обнаруживаются в ничтожно малых концентрациях (например, miR-148a, miR-125b) [83, 102, 129], но и имеют совершенно иной профиль выделенных из смесей микроРНК по сравнению с грудным молоком, что потенциально пагубно сказывается на росте, развитии и защите ребенка [14, 15, 98]. При использовании соевых формул неблагоприятные эффекты вскармливания младенцев (вследствие (агглютинации) экзосом лектинами соевых смесей)) усугубляются [84]. Следовательно, коррекция состава или обогащение детских формул микроРНК подобно составу грудного молока женщины, весьма актуальны [41].

Грудное вскармливание, недоношенность и детское сердце

В настоящее время хорошо известно, что, по сравнению с доношенными сверстниками, дети и взрослые, родившиеся преждевременно, подвергаются более высокому риску долгосрочных осложнений со здоровьем, затрагивающих различные системы органов. С точки зрения сердечно-сосудистого здоровья, крупнейшие популяционные исследования продемонстрировали более высокую частоту ишемической болезни сердца у взрослых, родившихся недоношенными, в то время как ряд отдельных когортных исследований и систематических обзоров выявили повышенную распространенность сердечно-метаболических факторов риска у детей и молодых людей, родившихся недоношенными. Молодые люди, родившиеся недоношенными, демонстрируют уникальный кардиальный фенотип, характеризующийся уменьшенным бивентрикулярным объемом, относительно более низкой систолической и диастолической функцией и непропорциональным увеличением мышечной массы, что может клинически проявляться повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии и снижением толерантности к физической нагрузке. Подобные последствия для сердца и сосудов, по-видимому, являются результатом раннего ремоделирования сердца из-за преждевременных родов и связанных с ними сопутствующих заболеваний [37].

Необходимо отметить, что установлено влияние используемых при изготовлении пластико-

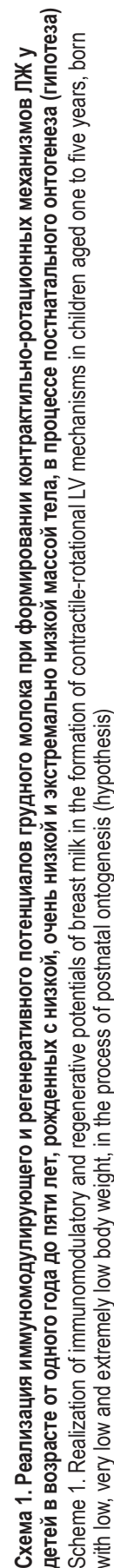
вых медицинских устройств, приборов / потребительских товаров химических веществ (фталатов и бисфенолов), применяемых для осуществления лечебного процесса и ухода за детьми, рожденными преждевременно с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, в последующем могут способствовать неблагоприятным трансформациям сердечно-сосудистой системы недоношенных детей (в том числе снижению контрактильности детского сердца) [94]. Вышеупомянутые химических веществ оказывают биологическое действие посредством ряда механизмов: взаимодействия с ядерными рецепторами, рецепторами гормонов (нарушая гомеостаз гормонов), факторами транскрипции, с ионными каналами; повреждения внутриклеточных сигнальных путей; альтерации интеркалированных дисков с последующим нарушением эффективности межклеточной коммуникации [94].

В клинических исследованиях с применением неинвазивной ультразвуковой технологии диагностики «след пятна» (Speckle Tracking Imaging — 2D Strain), посвященных изучению становления ротационных механизмов ЛЖ, нами были описаны и классифицированы четыре модели вращательного движения ЛЖ, одновременно существующие у детей, рожденных недоношенными, включая ранее отмечавшееся только при патологии у взрослых добровольцев вращательное движение верхушки в систолу «по часовой стрелке» (названный «реверсивным» (четвертым) типом в оригинальной авторской классификации). Количество «реверсивных» типов (4-го типа) вращения ЛЖ оказалось существенно ниже у детей, рожденных недоношенными и получавших грудное молоко [6] (схема 1).

Пониманию выявленных закономерностей контрактильно-ротационных процессов способствуют фундаментальные знания по патофизиологии ремоделирования ЛЖ при недоношенности. В частности, в качестве особенностей и характера динамического изменения морфологии и физиологических функций в неонатальный период выделяет функциональную и гистологическую незрелость миокарда, гипертрофию, увеличенное отложение интерстициального коллагена и признаки фиброза миокарда, неблагоприятное влияние гипероксии (в том числе при респираторной поддержке) [31]. Среди важнейших факторов в условиях преждевременных родов в анамнезе, определяющих генез контрактильно-ротационных процессов, включая возникновение «реверсивного» варианта движения в систолу апикальных отделов, можно считать не только фиброз и гипертрофию ЛЖ [3,

125], но и хаотичность расположения мышечных волокон [3], уменьшение [125] и незавершенную дифференцировку кардиомиоцитов [3], сниженное количество сократительных миофибрилл, незрелость межклеточных связей [124]. При проведении исследования морфологии сердец детей, рожденных на 22-27-й неделе гестации, на «ультраструктурном уровне выявлены признаки незавершенной дифференцировки кардиомиоцитов в виде отсутствия миофибрилл в околоядерной зоне с локализацией тонких миофибриллярных структур под сарколеммой; хаотичное расположение миофибрилл, окруженных единичными полисомами. Обнаружены нарушения citoархитектоники митохондрий в виде очагового просветления матрикса, вакуолизации и деструкции крист с образованием электронно-плотных включений в саркоплазме, разрушений наружной мембраны. В ядрах кардиомиоцитов детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, преобладал гетерохроматин, ядерная мембрана большинства кардиомиоцитов формировала инвагинаты. Отмечалось неравномерное расширение перинуклеарных пространств, истончение пучков миофибрилл с потерей их параллельной ориентации. Выявленные морфологические признаки в совокупности приводят к снижению сократительной способности миокарда и развитию сердечной недостаточности на фоне незавершенной гестационной дифференцировки кардиомиоцитов» (цит.) [5]. Степень недоношенности (более низкий гестационный возраст) в дальнейшем оказалась связана с повышенным диффузным фиброзом миокарда, нарушением диастолической функции сердца у молодых взрослых, рожденных преждевременно [65], ремоделированием и возрастающими рисками ранних дебютов сердечно-сосудистых заболеваний [44, 47, 78].

Зафиксированное повышение количества случаев «детских типов» скручивания ЛЖ при недоношенности в детском возрасте (движение на уровне митрального клапана и верхушки сердца в систолу «против часовой стрелки» — в норме не встречается у здоровых взрослых добровольцев) [6] обязывает обратить внимание исследователей на состояние и природу изменений фиброзного остова детского сердца, включая cardiac fulcrum [71, 115, 116, 117], принимая во внимание тот факт, что фиброзный скелет сердца человека состоит из нескольких частей, образованных в эмбриональный период из разных, главным образом, внесердечных источников [71, 120]. «В пренатальном периоде онтогенеза и у новорожденных в отдельных структурах мягкого остова сердца — фиброзных кольцах и треугольни-



ках, центральном фиброзном теле — выявляется «хондронидная» ткань [116, 117], эмбриональная аваскулярная разновидность соединительной ткани с гистотопографическими особенностями качественного и количественного распределения клеточного и волокнистого состава. Процесс же формирования дефинитивного строения фиброзных треугольников, колец и центрального фиброзного тела к рождению не завершается» (цит.) [9].

Выявленный элемент фиброзного скелета сердца — cardiac fulcrum (точка опоры), расположенный у аорты и функционально предназначенный для структурного поддержания клапана, отделяющего левый желудочек сердца от аортальной артерии [71], имеет отличительные особенности строения у плодов и детей по сравнению со взрослыми [116, 117] и вполне может оказывать серьезное влияние на формирование многообразия контрактильно-ротационных механизмов ЛЖ (включая «детские» типы скручивания) [6].

Весьма настораживающе в контексте изложенной выше информации выглядят данные о уменьшении диаметра корня аорты, сегмента оттока левого желудочка, общего диаметра коронарных артерий у рожденных недоношенными детей-школьников [53]. Выявленная тенденция усугубляется тем фактом, что люди с меньшим диаметром коронарной артерии имеют высокую распространенность атеросклеротических поражений, и, вероятно, будут подвержены повышенному риску окклюзии просвета по мере прогрессирования атеросклеротического процесса [28, 45, 53, 63, 71, 123].

Необходимо отметить, что начальные атеросклеротические поражения коронарных артерий могут проявляться уже у плодов и в младенчестве до одного года [27, 45]. Образование жировых полосок, отмечаемое еще во внутриутробном периоде, изменения в аорте плода, определяют долгосрочную предрасположенность детей к последующему дебюту атеросклеротического процесса, в том числе индуцированного материнской гиперхолестеринемией [77]. К ранним морфологическим проявлениям атеросклеротического поражения у плодов и детей относятся: появление очагов, напоминающих преатеросклеротические изменения в коронарных артериях; утолщение интимы коронарных артерий вблизи мест бифуркации в передней нисходящей ветви левой коронарной артерии и в правой коронарной артерии; обнаружение макрофагов, заполненных каплями липидов и локализующихся в коронарных артериях; накопление пенистых клеток [107]; потеря полярности гладкомышечных клеток, инфильтрирующих субэндотелий, в

основном с разрывом внутренней эластической пластинки, неоангиогенез [17, 33, 45, 72, 75, 107, 122]. Изменения в сосудах у плодов и детей могут варьировать от очаговых бляшек с умеренным утолщением миоинтимальной зоны до ювенильных мягких бляшек, уменьшающих просвет артерий на 30-40% [72]. Обсуждается атерогенная роль детского питания в генезе найденных изменений [72].

Применение грудного вскармливания у человека приводит к уменьшению риска дебютов сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых, что, весьма вероятно, обусловлено особенностями усвоения холестерина в раннем возрасте [99]. Снижение уровня холестерина при применении глобулярных мембран молочного жира, благоприятное воздействие на кишечную флору определены как благотворные эффекты в профилактике ишемической болезни сердца, поддержания метаболического здоровья. Установлено, что повышенное потребление молока и молочных продуктов приводит к снижению заболеваемости ожирением, инсулинорезистентностью, дислипидемией и сахарным диабетом 2-го типа, считающихся важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [99]. Младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, подвергаются воздействию более высокой концентрации холестерина по сравнению с младенцами, находящимися на искусственном вскармливании [39]. Однако соединения MFGM (мембрана жировых глобул грудного молока), особенно полярные липиды и холестерин, обуславливают защитный эффект и метаболическое здоровье, поскольку полярные липиды и, в частности, сфингомиелин, присутствующие в MFGM, уменьшают всасывание холестерина в кишечнике [99]. Благодаря своей высокой степени насыщенности молочный сфингомиелин может образовывать комплекс с холестерином, достигая нижней части тонкой кишки и толстой кишки [26, 88]. В свою очередь, комплексообразование холестерина и сфингомиелина снижает мицеллообразование, перенос холестерина из мицеллярного матрикса в энтероцит и, как следствие, уменьшает последующее всасывание холестерина в тонком кишечнике [88, 104]. Включение холестерина в структурно сложную MFGM человека, богатую фосфолипидами, гликолипидами и гликопротеинами, а также длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, вероятно, способствует метаболическому программированию гомеостаза холестерина в дальнейшем [39]. Новорожденные и дети раннего возраста, вскармливаемые детскими формулами (искусственное вскармливание), получают продукты с содержа-

нием жира в пятьдесят раз больше, чем молозиво человека в первые 48 ч, до шести раз больше через четыре дня и до двадцати восьми раз больше в последующие месяцы [76], что влияет на их метаболическое здоровье, а, соответственно, и здоровье сердечно-сосудистой системы.

Необходимо отметить, что установлено снижение ангиогенного потенциала и нарушение васкулогенеза у недоношенных детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, связанное с изменением функциональных свойств циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток и эндотелиальных колониеобразующих клеток (ECFCs), обладающих высоким пролиферативным потенциалом [29]. В то же время исследование эндотелиальных колониеобразующих клеток у добровольцев от восемнадцати до двадцати девяти лет, рожденных недоношенными с низкой и очень низкой массой тела на сроках беременности менее двадцати девяти недель, показало: ECFC характеризовались сниженным пролиферативным потенциалом (васкулогенной способностью) и более медленным ростом колоний по сравнению с доношенными сверстниками. Особо выраженные изменения отмечены у молодых людей, рожденных недоношенными с низкой и очень низкой массой тела, при развитии у них бронхолегочной дисплазии [23]. Вышеизложенные заключения позволяют считать вероятным влияние нарушенного внутриутробно роста плода на структуру сердца в долгосрочной перспективе и на формирование повышенных рисков по развитию ишемической болезни сердца во взрослом возрасте, а массу тела при рождении ребенка — независимым предиктором уменьшения диаметра коронарных артерий [53] на фоне нарушения васкулогенеза [23, 29].

Постнатальное развитие сердца недоношенных детей продолжается в неблагоприятных условиях более высокой постнагрузки, когда отложение коллагена во внеклеточном матриксе миокарда повышается для сохранения целостности и прочности стенки желудочка. В ткани сердца плодов и новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, присутствуют в большом количестве Т-лимфоциты, реализующие воспалительную реакцию, аналогичную классическим воспалительным изменениям [22, 51]. При недоношенности продолжают накапливаться, истощение и перестройка коллагенового матрикса (изменение размеров, количества, структуры коллагеновых волокон), трансформация функциональной роли коллагенов миокарда (I, II, III, IV, V, VII, XIV типов) [4, 43], изменение свойств экстрацеллюлярного матрикса [127]. В условиях дефицита кислорода

установлена дискоординация паракринных механизмов регуляции [105]. Итогом воздействия комплекса неблагоприятных факторов на детское и взрослое сердце при недоношенности может явиться его ремоделирование, потеря оптимальных контрактильных характеристик (в том числе увеличение «реверсивных» форм скручивания в систолу — движение апикальных отделов «по часовой стрелке»; в норме не встречающееся у здоровых взрослых добровольцев), раннее возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6, 37, 65].

Последние данные свидетельствуют о том, что раннее защитное действие грудного молока на сердечно-сосудистую систему недоношенного ребенка замедляет или даже останавливает описанные выше патологические изменения, тем самым смягчая долгосрочные неблагоприятные последствия преждевременных родов для сердечно-сосудистого здоровья [6, 37].

Заключение

Течение постнатального онтогенеза сердечно-сосудистой системы при отсутствии протективного (иммуномодулирующего и регенеративного) действия грудного молока кормящей женщины на спонтанное, некорректируемое воздействие неблагоприятных факторов недоношенности, приводит с высокой вероятностью к формированию ремоделирования и дисфункции сердца у детей и взрослых, рожденных недоношенными [6, 37, 65]. Грудное же молоко кормящей женщины имеет высокую биологическую активность, биодоступность факторов роста, ферментов, антител, стволовых, иммунных клеток, которые могут способствовать улучшению развития сердечно-сосудистой системы на этапе роста и развития детей в неонатальный и младенческий периоды [37]. Подобных компонентов нет в детских смесях, что ограничивает возможности искусственного вскармливания в плане реализации защитного, иммуномодулирующего и регенеративного потенциалов для сердца недоношенных детей [37].

Роль грудного молока, как целесообразного, эволюционно обусловленного механизма развития, защиты и нового иммунного органа недоношенных младенцев [87], бесспорно, важна в предотвращении ранних дебютов сердечно-сосудистых заболеваний в детском и взрослом возрастах у рожденных преждевременно. Естественное вскармливание играет жизненно важную роль в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у рожденных недоношенными детей и взрослых [6, 37, 65].

Список литературы / References

1. Владимирская Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии // Онкогематология, 2007. № 1. С. 4-16. [Vladimirskaya E.B. Mesenchymal stem cells (MSCs) in cell therapy. *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2007, no. 1, pp. 4-16. (In Russ.)]
2. Клиорин А.И. Некоторые возрастные особенности функций желудочно-кишечного тракта у детей. Справочник по детской диететике / Под ред. И.М. Воронцова, А.В. Мазурина. Л.: Медицина, 1977. С. 5-11. [Kliorin A.I. Some age-related features of gastrointestinal tract functions in children. Handbook of Children's dietetics / edited by I.M. Vorontsov, A.V. Mazurin]. Leningrad: Meditsina, 1977, pp. 5-11.
3. Кулида Л.В., Марченко М.В., Перетятко Л.П. Патоморфология гипоксически-ишемических поражений миокарда у новорождённых 22-27 недель гестации // Архив патологии, 2021. Т. 83, № 4. С. 2. [Kulida L.V., Marchenko M.V., Peretyatko L.P. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial lesions in newborns 22-27 weeks gestation. *Arkhir patologii = Pathology Archive*, 2021, Vol. 83, no. 4, p. 2. (In Russ.)]
4. Максимyak Л.А., Котлукова Н.П. Роль соединительной ткани сердца в обеспечении его структурных и функциональных свойств, ремоделирование на фоне патологии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2016. Т. 95, № 3. С. 169-174. [Maksimyuk L.A., Kotlukova N.P. The role of connective tissue of the heart in ensuring its structural and functional properties, remodeling against the background of pathology in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G. Speransky Journal*, 2016, Vol. 95, no. 3, pp. 169-174. (In Russ.)]
5. Малышева М.В., Кулида Л.В. Иммуногистохимические и ультраструктурные параметры гипоксических повреждений миокарда у новорождённых с экстремально низкой массой тела // Детская медицина Северо-Запада, 2020. Т. 8, № 1. С. 217. [Malysheva M.V., Kulida L.V. Immunohistochemical and ultrastructural parameters of hypoxic myocardial damage in newborns with extremely low body weight. *Detskaya meditsina Severo-Zapada = Children's Medicine of the North-West*, 2020, Vol. 8, no. 1, p. 217. (In Russ.)]
6. Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Механика левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2020. № 3. С. 74-90. [Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Mechanics of the left ventricle in children aged one to five years, born with very low and extremely low body weight. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*, 2020, no. 3, pp. 74-90. (In Russ.)]
7. Румянцев А.Г. Перспективы развития клинической иммунологии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2021. Т. 19, № 4. С. 14-17. [Rumyantsev A.G. Prospects for the development of clinical immunology. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*, 2021, Vol. 19, no. 4, pp. 14-17. (In Russ.)]
8. Самойлова Е.М., Кальсин В.А., Беспалова В.А., Девиченский В.М., Баклаушев В.П. Экзосомы: от биологии к клинике // Гены и клетки, 2017, № 4, С. 7-19. [Samoylova E.M., Kalsin V.A., Bepalova V.A., Devichensky V.M., Baklaushev V.P. Exosomes: from biology to clinic. *Geny i kletki = Genes and Cells*, 2017, no. 4, pp. 7-19. (In Russ.)]
9. Спирина Г.А. Морфология сердца и лёгких плодов человека в исследованиях на кафедре анатомии человека // Фундаментальные исследования, 2007. № 12. С. 173-174. [Spirina G.A. Morphology of the heart and lungs of human fetuses in research at the Department of Human Anatomy. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2007, no. 12, pp. 173-174. (In Russ.)]
10. Татаринова О.С., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Биологические свойства и возможности клинического использования мезенхимальных стволовых клеток // Онкогематология, 2009. № 4. С. 33-44. [Tatarinova O.S., Osipova E.Yu., Rumyantsev S.A. Biological properties and possibilities of clinical use of mesenchymal stem cells. *Onkogematologiya = Oncohematology*, 2009, no. 4, pp. 33-44. (In Russ.)]
11. Abbaszadeh H., Ghorbani F., Derakhshani M., Movassaghpour A., Yousefi M. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A novel therapeutic paradigm. *J. Cell. Physiol.*, 2020, Vol. 235, no. 2, pp. 706-717.
12. Abd Allah S.H., Shalaby S.M., El-Shal A.S., El Nabtety S.M., Khamis T., Abd El Rhman S.A., Kelani H.M. Breast milk MSCs: An explanation of tissue growth and maturation of offspring. *IUBMB Life*, 2016, Vol. 68, no. 12, pp. 935-942.
13. Ahmed W., Tariq S., Khan G. Tracking EBV-encoded RNAs (EBERs) from the nucleus to the excreted exosomes of B-lymphocytes. *Sci. Rep.*, 2018, Vol. 8, no. 1, pp. 1-11.
14. Alsaweed M., Hartmann P.E., Geddes D.T., Kakulas F. MicroRNAs in breastmilk and the lactating breast: potential immunoprotectors and developmental regulators for the infant and the mother. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2015, Vol. 12, no. 11, pp. 13981-14020.

15. Alsaweed M., Lai C.T., Hartmann P.E., Geddes D.T., Kakulas F. Human milk miRNAs primarily originate from the mammary gland resulting in unique miRNA profiles of fractionated milk. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, no. 1, pp. 1-13.
16. Anel A., Gallego-Lleyda A., de Miguel D., Naval J., Martínez-Lostao L. Role of exosomes in the regulation of T-cell mediated immune responses and in autoimmune disease. *Cells*, 2019, Vol. 8, no. 2, 154. doi: 10.3390/cells8020154.
17. Angelini A., Thiene G., Frescura C., Baroldi G. Coronary arterial wall and atherosclerosis in youth (1-20 years): a histologic study in a northern Italian population. *Int. J. Cardiol.*, 1990, Vol. 28, no. 3, pp. 361-370.
18. Aydın M.Ş., Yiğit E.N., Vatandaşlar E., Erdoğan E., Öztürk G. Transfer and Integration of Breast Milk Stem Cells to the Brain of Suckling Pups. *Sci. Rep.*, 2018, no. 8, 14289. doi: 10.1038/s41598-018-32715-5.
19. Baban B., Malik A., Bhatia J., Jack C.Y. Presence and profile of innate lymphoid cells in human breast milk. *JAMA Pediatr.*, 2018, Vol. 172, no. 6, pp. 594-596.
20. Balle C., Armistead B., Kiravu A., Song X., Happel A.U., Hoffmann A.A., Kanaan S.B., Nelson J.L., Gray C.M., Jaspan H.B., Harrington W.E. Factors influencing maternal microchimerism throughout infancy and its impact on infant T cell immunity. *J. Clin. Invest.*, 2022 Vol. 132, no. 13, e148826. doi: 10.1172/JCI148826.
21. Bardanzellu F., Fanos V., Strigini F.A., Artini P.G., Peroni D.G. Human breast milk: exploring the linking ring among emerging components. *Front. Pediatr.*, 2018, Vol. 6, 215. doi: 10.3389/fped.2018.00215.
22. Bensley J.G., Stacy V.K., de Matteo R. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur. Heart J.*, 2010, Vol. 31, no. 16, 2058. doi: 10.1093/eurheartj/ehq104.
23. Bertagnolli M., Xie L.F., Paquette K., He Y., Cloutier A., Fernandes R.O., Béland C., Sutherland M.R., Delfrate J., Curnier D., Bigras J.-L., Rivard A., Thébaud B., Luu T.M., Nuyt A.M. Endothelial colony-forming cells in young adults born preterm: a novel link between neonatal complications and adult risks for cardiovascular disease. *J. Am. Heart Assoc.*, 2018, Vol. 7, no. 14, e009720. doi: 10.1161/JAHA.118.009720.
24. Bianchi D.W., Khosrotehrani K., Way S.S., MacKenzie T.C., Bajema I., O'Donoghue K. Forever connected: the lifelong biological consequences of fetomaternal and maternofetal microchimerism. *Clin. Chem.*, 2021, Vol. 67, no. 2, pp. 351-362.
25. Boudry G., Charton E., le Huerou-Luron I., Ferret-Bernard S., le Gall S., Even S., Blat S. The relationship between breast milk components and the infant gut microbiota. *Front. Nutr.*, 2021, Vol. 8, 629740. doi: 10.3389/fnut.2021.629740.
26. Bourlieu C., Michalski M.C. Structure–function relationship of the milk fat globule. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2015, Vol. 18, no. 2, pp. 118-127.
27. Briana D.D., Malamitsi-Puchner A. Coronary intimal thickening begins in fetuses: proof of concept for the “fetal origins of adult disease” hypothesis. *Angiology*, 2020, Vol. 71, no. 1, pp. 89-89.
28. Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J.F., Bonamy A.K.E. Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, Vol. 69, no. 21, pp. 2634-2642.
29. Chehade H., Simeoni U., Guignard J.P., Boubred F. Preterm birth: long term cardiovascular and renal consequences. *Curr. Pediatr. Rev.*, 2018, Vol. 14, no. 4, pp. 219-226.
30. Collins A., Weitkamp J.H., Wynn J.L. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2018, Vol. 103, no. 4, pp. F391-F394.
31. Cox D.J., Bai W., Price A.N., Edwards A.D., Rueckert D., Groves A.M. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr. Res.*, 2019, Vol. 85, no. 6, pp. 807-815.
32. Cui J., Zhou B., Ross S.A., Zemleni J. Nutrition, microRNAs, and human health. *Adv. Nutr.*, 2017, Vol. 8, no. 1, pp. 105-112.
33. Davies H. Atherogenesis and the coronary arteries of childhood. *Int. J. Cardiol.*, 1990, no. 28, pp. 283-291.
34. de Weerth C., Aatsinki A.K., Azad M.B., Bartol F.F., Bode L., Collado M.C., Dettmer A.M., Field C.J., Guilfoyle M., Hinde K., Korosi A., Lusterhans H., Shukri N.H.M., Moore S.E., Pundir S., Rodriguez J.M., Slupsky C.M., Turner S., van Goudoever J.B., Ziolkiewicz A., Beijers R. Human milk: From complex tailored nutrition to bioactive impact on child cognition and behavior. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2022, pp. 1-38.
35. Duale A., Singh P., Al Khodor S. Breast milk: a meal worth having. *Front. Nutr.*, 2022, Vol. 8, 800927. doi: 10.3389/fnut.2021.800927.
36. Dutta P., Burlingham W.J. Stem cell microchimerism and tolerance to non-inherited maternal antigens. *Chimerism*, 2010, Vol. 1, no. 1, pp. 2-10.
37. El-Khuffash A., Jain A., Lewandowski A.J., Levy P.T. Preventing disease in the 21st century: early breast milk exposure and later cardiovascular health in premature infants. *Pediatr. Res.*, 2020, Vol. 87, no. 2, pp. 385-390.
38. Fernández-Domínguez I.J., Manzo-Merino J., Taja-Chayeb L., Dueñas-González A., Pérez-Cárdenas E., Trejo-Becerril C. The role of extracellular DNA (exDNA) in cellular processes. *Cancer Biol. Ther.*, 2021, Vol. 22, no. 4, pp. 267-278.

39. Gallier S., Vocking K., Post J.A., van de Heijning B., Acton D., van Der Beek E.M., van Baalen T. A novel infant milk formula concept: Mimicking the human milk fat globule structure. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2015, no. 136, pp. 329-339.
40. Gleeson J.P., Chaudhary N., Fein K.C., Doerfler R., Hredzak-Showalter P., Whitehead, K. A. Profiling of mature-stage human breast milk cells identifies six unique lactocyte subpopulations. *Sci. Adv.*, 2022, Vol. 8, no. 26, eabm6865. doi: 10.1126/sciadv.abm6865.
41. Golan Gerstl R., Elbaum Shiff Y., Moshayoff V., Schechter D., Leshkowitz D., Reif S. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2017, Vol. 61, no. 10, 1700009. doi: 10.1002/mnfr.201700009.
42. Gomzikova M.O., Zhuravleva M.N., Vorobev V.V., Salafutdinov I.I., Laikov A.V., Kletukhina S.K., Martynova E.V., Tazetdinova L.G., Ntekim A.I., Khaiboullina S.F., Rizvanov A.A. Angiogenic activity of cytochalasin B-induced membrane vesicles of human mesenchymal stem cells. *Cells*, 2020, Vol. 9, no. 1, 95. doi: 10.3390/cells9010095.
43. González A., López B., Ravassa S., San José G., Díez J. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 2019, Vol. 1866, no. 9, 1421. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.001.
44. Goss K.N., Haraldsdottir K., Beshish A.G., Barton G.P., Watson A.M., Palta M., Eldridge M.W. Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. *JAMA Cardiol.*, 2020, Vol. 5, no. 8, pp. 910-919.
45. Guerri-Guttenberg R., Castilla R., Cao G., Azzato F., Ambrosio G., Milei J. Coronary intimal thickening begins in fetuses and progresses in pediatric population and adolescents to atherosclerosis. *Angiology*, 2020, Vol. 71, no. 1, pp. 62-69.
46. Hård A.L., Nilsson A.K., Lund A.M., Hansen-Pupp I., Smith L.E., Hellström A. Review shows that donor milk does not promote the growth and development of preterm infants as well as maternal milk. *Acta Paediatr.*, 2019, Vol. 108, no. 6, pp. 998-1007.
47. Harris S.L., Bray H., Troughton R., Elliott J., Frampton C., Horwood J., Darlow B.A. Cardiovascular outcomes in young adulthood in a population-based very low birth weight cohort. *J. Pediatr.*, 2020, no. 225, pp. 74-79.
48. Hassiotou F., Geddes D.T. Immune cell-mediated protection of the mammary gland and the infant during breastfeeding. *Adv. Nutr.*, 2015, Vol. 6, no. 3, pp. 267-275.
49. Hassiotou F., Geddes D.T., Hartmann P.E. Cells in human milk: state of the science. *J. Hum. Lact.*, 2013, Vol. 29, no. 2, pp. 171-182.
50. Hatmal M.M.M., Al-Hatamleh M.A., Olaimat A.N., Alshaer W., Hasan H., Albakri K.A., Alkhafaji E., Issa N.N., Al-Holy M.A., Abderrahman S.M., Abdallah A.M., Mohamud R. Immunomodulatory properties of human breast milk: microrna contents and potential epigenetic effects. *Biomedicines*, 2022, Vol. 10, no. 6, 1219. doi: 10.3390/biomedicines10061219.
51. Humberg A., Fortmann I., Siller B., Kopp M.V., Herting E., Göpel W., Härtel C. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin. Immunopathol.*, 2020, no. 42, 451. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2.
52. Jain N. The early life education of the immune system: Moms, microbes and (missed) opportunities. *Gut Microbes*, 2020, Vol. 12, no. 1, 1824564. doi: 10.1080/19490976.2020.1824564.
53. Jiang B., Godfrey K.M., Martyn C.N., Gale C.R. Birth weight and cardiac structure in children. *Pediatrics*, 2006, Vol. 117, no. 2, pp. e257-e261.
54. Joo H.S., Suh J.H., Lee H.J., Bang E.S., Lee J.M. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 3, 727. doi: 10.3390/ijms2103072.
55. Kahn S., Liao Y., Du X., Xu W., Li J., Lönnardal B. Exosomal microRNAs in milk from mothers delivering preterm infants survive in vitro digestion and are taken up by human intestinal cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2018, Vol. 62, no. 11, 1701050. doi: 10.1002/mnfr.201701050.
56. Kakulas F. Breast milk: a source of stem cells and protective cells for the infant. *Infant*, 2015, Vol. 11, no. 6, pp. 187-191.
57. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, Vol. 367, no. 6478, eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977.
58. Kara R.J., Bolli P., Karakikes I., Matsunaga I. Fetal cells traffic to injured maternal myocardium and undergo cardiac differentiation. *Circ. Res.*, 2011, no. 111, 249037. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.249037.
59. Kinder J.M., Stelzer I.A., Arck P.C., Way S.S. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, Vol. 17, no. 8, 483. doi: 10.1038/nri.2017.38.
60. Kuciel N., Mazurek J., Czosnykowska-Łukacka M., Królak-Olejnik B. Stem cells in breast milk. *Pediatrics Polska - Polish J. Paediatr.*, 2018, Vol. 93, no. 3, pp. 260-263.

61. Lässer C., Alikhani V.S., Ekström K., Eldh M., Paredes P.T., Bossios A., Sjöstrand M., Gabrielsson S., Lötval J., Valadi H. Human saliva, plasma and breast milk exosomes contain RNA: uptake by macrophages. *J. Transl. Med.*, 2011, Vol. 9, no. 1, 9. doi: 10.1186/1479-5876-9-9.
62. Lawrence R.M. Host-resistance factors and immunologic significance of human milk. *Breastfeeding. Elsevier*, 2022, pp. 145-192.
63. Leeson P., Lewandowski A.J. A new risk factor for early heart failure: preterm birth. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, Vol. 69, no. 21, pp. 2643-2645.
64. Leiferman A., Shu J., Upadhyaya B., Cui J., Zemleni J. Storage of extracellular vesicles in human milk, and microRNA profiles in human milk exosomes and infant formulas. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2019, Vol. 69, no. 2, 235. doi: 10.1097/MPG.0000000000002363.
65. Lewandowski A.J., Raman B., Bertagnolli M., Mohamed A., Williamson W., Pelado J.L., Leeson P. Association of preterm birth with myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in young adulthood. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2021, Vol. 78, no. 7, pp. 683-692.
66. Liao Y., Du X., Li J., Lönnardal B. Human milk exosomes and their microRNAs survive digestion in vitro and are taken up by human intestinal cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2017, Vol. 61, no. 11, 1700082. doi: 10.1002/mnfr.201700082.
67. Lokossou G.A., Kouakanou L., Schumacher A., Zenclussen A.C. Human breast milk: from food to active immune response with disease protection in infants and mothers. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 849012. doi: 10.3389/fimmu.2022.849012.
68. Macia L., Nanan R., Hosseini-Beheshti E., Grau G.E. Host-and microbiota-derived extracellular vesicles, immune function, and disease development. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, Vol. 21, no. 1, 107. doi: 10.3390/ijms21010107.
69. Manca S., Upadhyaya B., Mutai E., Desaulniers A.T., Cederberg R.A., White B.R. Milk exosomes are bioavailable and distinct microRNA cargos have unique tissue distribution patterns. *Sci. Rep.*, 2018, no. 8, 11. doi: 10.1038/s41598-018-29780-1.
70. Martin C., Patel M., Williams S., Arora H., Sims B. Human breast milk-derived exosomes attenuate cell death in intestinal epithelial cells. *Innate Immun.*, 2018, Vol. 24, pp. 278-284.
71. Massari C.H., Ferreira-Silva A., Riceti-Magalhães H.I., Souza-Silva D.R., Miglino M.A. Computed tomography examination of the os cordis in a lamb (*Ovis aries* Linnaeus, 1758). *Rev. MVZ Cordoba*, 2022, Vol. 27, no. 1, e2153.
72. Matturri L., Ottaviani G., Corti G., Lavezzi A.M. Pathogenesis of early atherosclerotic lesions in infants. *Pathol. Res. Pract.*, 2004, Vol. 200, no. 5, pp. 403-410.
73. Melnik B.C., Stremmel W., Weiskirchen R., John S.M., Schmitz G. Exosome-derived microRNAs of human milk and their effects on infant health and development. *Biomolecules*, 2021, Vol. 11, no. 6, 851. doi: 10.3390/biom11060851.
74. Melville J.M., Moss T.J.M. The immune consequences of preterm birth. *Front. Neurosci.*, 2013, Vol. 7, 79. doi: 10.3389/fnins.2013.00079.
75. Meyer W.W., Lind J., Yao A.C., Kauffman S.L. Early arterial lesions in infancy and childhood and ways of prevention. *Paediatrician*, 1982, no. 11, pp. 136-156.
76. Michalski M.C., Briard V., Michel F., Tasson F., Poulain P. Size distribution of fat globules in human colostrum, breast milk, and infant formula. *J. Dairy Sci.*, 2005, Vol. 88, no. 6, pp. 1927-1940.
77. Milei J., Grana D.R., Navari C., Azzato F., Guerri-Guttenberg R.A., Ambrosio G. Coronary intimal thickening in newborn babies and ≤ 1-year-old infants. *Angiology*, 2010, Vol. 61, no. 4, pp. 350-356.
78. Mohamed A., Lamata P., Williamson W., Alsharqi M., Tan C.M.J., Burchert H., Huckstep O.J., Suriano K., Francis J.M., Pelado J.L., Monteiro C., Neubauer S., Levy P.T., Leeson P., Lewandowski A.J. Multimodality imaging demonstrates reduced right-ventricular function independent of pulmonary physiology in moderately preterm-born adults. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2020, Vol. 13, no. 9, pp. 2046-2048.
79. Molès J.P., Tuaillon E., Kankasa C., Bedin A.S., Nagot N., Marchant A., McDermid J.M., van de Perre P. Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 29, no. 2, pp. 133-143.
80. Monguio-Tortajada M., Roura S., Galvez-Monton C., Pujal J. M., Aran G., Sanjurjo L. Nanosized UCMSC-derived extracellular vesicles but not conditioned medium exclusively inhibit the inflammatory response of stimulated T cells: implications for nanomedicine. *Theranostics*, 2017, Vol. 7, no. 2, pp. 270-284. doi: 10.7150/thno.16154.
81. Mourtzi N., Sihanidou T., Tsifintaris M., Karamichali E., Tasiopoulou A., Sertedaki A., Pesmatzoglou M., Kapetanaki A., Liosis G., Baltatzis G., Vlachakis D., Chrousos G.P., Giannakakis A. 3lncRNA NORAD is consistently detected in breastmilk exosomes and its expression is downregulated in mothers of preterm infants. *Int. J. Mol. Med.*, 2021, Vol. 48, no. 6, pp. 1-10.
82. Mulcahy L.A., Pink R.C., Carter D.R.F. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake. *J. Extracell. Vesicles*, 2014, Vol. 3, no. 1, 24641. doi: 10.3402/jev.v3.24641.

83. Munir J., Lee M., Ryu S. Exosomes in food: Health benefits and clinical relevance in diseases. *Adv. Nutr.*, 2020, Vol. 11, no. 3, pp. 687-696.
84. Mutai E., Ngu A.K.H., Zempleri J. Preliminary evidence that lectins in infant soy formula apparently bind bovine milk exosomes and prevent their absorption in healthy adults. *BMC Nutr.*, 2022, Vol. 8, no. 1, pp. 1-6.
85. Nanou A., Crespo M., Flohr P., de Bono J.S., Terstappen L.W. Scanning electron microscopy of circulating tumor cells and tumor-derived extracellular vesicles. *Cancers*, 2018, Vol. 10, no. 11, 416. doi: 10.3390/cancers10110416.
86. Nanou A., Zeune L.L., Terstappen L.W.M.M. Leukocyte-derived extracellular vesicles in blood with and without EpCAM enrichment. *Cells*, 2019, Vol. 8, no. 8, 937. doi: 10.3390/cells8080937.
87. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V., Lysikova E.A., Skuratovska L.N., Deykin A.V., Buchman V.L. Stem cells in human breast milk. *Hum. Cell*, 2019, pp. 1-8.
88. Noh S.K., Koo S.I. Milk sphingomyelin is more effective than egg sphingomyelin in inhibiting intestinal absorption of cholesterol and fat in rats. *J. Nutr.*, 2004, Vol. 134, no. 10, pp. 2611-2616.
89. Ortmann W., Kolaczowska E. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation. *Cell Tissue Res.*, 2018, Vol. 371, no. 3, pp. 473-488.
90. Palmeira P., Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2016, Vol. 62, no. 6, pp. 584-593.
91. Panova N.A., Skopichev V.G. A role for cellular immunity in early postpartum period. *Medical Immunology (Russia)*, 2021, Vol. 23, no. 4, pp. 853-858. doi: 10.15789/1563-0625-ARF-2275.
92. Peyman G., Shraddha R., Afsoon G., Hashem B.M., Nasibeh D. Biology, properties and clinical application of Mesenchymal stem cells. *Russian Open Medical Journal*, 2014, Vol. 3, no. 2. doi: 10.15275/rusomj.2014.0202.
93. Pisano C., Galley J., Elbahrawy M., Wang Y., Farrell A., Brigstock D., Besner G.E. Human breast milk-derived extracellular vesicles in the protection against experimental necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg.*, 2020, Vol. 55, no. 1, pp. 54-58.
94. Ramadan M., Cooper B., Posnack N. G. Bisphenols and phthalates: Plastic chemical exposures can contribute to adverse cardiovascular health outcomes. *Birth Defects Res.*, 2020, Vol. 112, no. 17, pp. 1362-1385.
95. Reif S., Shiff Y.E., Golan-Gerstl R. Milk-derived exosomes (MDEs) have a different biological effect on normal fetal colon epithelial cells compared to colon tumor cells in a miRNA-dependent manner. *J. Transl. Med.*, 2019, Vol. 17, no. 1, 325. doi: 10.1186/s12967-019-2072-3.
96. Riskin A., Almog M., Peri R., Halasz K., Srujo I., Kessel A. Changes in immunomodulatory constituents of human milk in response to active infection in the nursing infant. *Pediatr. Res.*, 2012, Vol. 71, no. 2, pp. 220-225.
97. Rodríguez J.M., Fernández L., Verhasselt V. The gut-breast axis: programming health for life. *Nutrients*, 2021, Vol. 13, no. 2, 606. doi: 10.3390/nu13020606.
98. Rubio M., Bustamante M., Hernandez-Ferrer C., Fernandez-Orth D., Pantano L., Sarria Y., Estivill X. Circulating miRNAs, isomiRs and small RNA clusters in human plasma and breast milk. *PLoS One*, 2018, Vol. 13, no. 3, e0193527. doi: 10.1371/journal.pone.0193527.
99. Rueda R. The role of complex lipids in attaining metabolic health. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.*, 2014, no. 8, 371. doi: 10.1007/s12170-013-0371-4.
100. Samsonraj R.M., Raghunath M., Nurcombe V., Hui J.H., Cool S.M. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 12, pp. 2173-2185.
101. Sani M., Hosseini S.M., Salmannejad M., Aleahmad F., Ebrahimi S., Jahanshahi S., Talei-Khozani T. Origins of the breast milk-derived cells; an endeavor to find the cell sources. *Cell Biol. Int.*, 2015, Vol. 39, no. 5, pp. 611-618.
102. Sedykh S.E., Burkova E.E., Purvinsh L.V., Klemeshova D.A., Ryabchikova E.I., Nevinsky G.A. Milk exosomes: Isolation, biochemistry, morphology and perspectives of use. *Extracellular Vesicles and Their Importance in Human Health*, 2020, pp. 1-28.
103. Sizzo C.L., Reverberi D., Balbi C., Ulivi V., Principi E., Pascucci L., Becherini P., Bosco M.C., Varesio L., Franzin C., Pozzobon M., Cancedda R., Tasso R. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: Endorsement of macrophage polarization. *Stem Cells Transl. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 3, pp. 1018-1028.
104. Singh H. Symposium review: Fat globules in milk and their structural modifications during gastrointestinal digestion. *J. Dairy Sci.*, 2019, Vol. 102, no. 3, pp. 2749-2759.
105. Sluijter J.P.G., Davidson S.M., Boulanger C.M., Buzas E.I., de Kleijn D.P.V., Engel F.B., Giricz Z., Hausenloy D.J., Kishore R., Lecour S., Leor J., Madonna R., Perrino C., Prunier F., Sahoo S., Schiffelers R.M., Schulz R., van Laake L.W., Ytrehus K., Ferdinandy P. Extracellular vesicles in diagnostics and therapy of the ischaemic heart: Position Paper from the Working Group on Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc. Res.*, 2018, Vol. 114, no. 1, pp. 19-34.

106. Sokolova V., Ludwig A.K., Hornung S., Rotan O., Horn P.A., Epple M., Giebel B. Characterisation of exosomes derived from human cells by nanoparticle tracking analysis and scanning electron microscopy. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 2011, Vol. 87, no. 1, pp. 146-150.
107. Stary H.C. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis*, 1987, Vol. 64, no. 2-3, pp. 91-108.
108. Stevens A.M., Hermes H.M., Rutledge J.C., Buyon J.P., Nelson J.L. Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet*, 2003, Vol. 362, no. 9396, pp. 1617-1623.
109. Szabo G., Momen-Heravi F. Extracellular vesicles and exosomes: biology and pathobiology. *The Liver. Biology and Pathobiology*, 2020, pp. 1022-1027.
110. Tachibana A., Santoso M.R., Mahmoudi M., Shukla P., Wang L., Bennett M., Goldstone A.B., Wang M., Fukushima M., Ebert A.D., Woo Y.J., Rulifson E., Yang P.C. Paracrine effects of the pluripotent stem cell-derived cardiac myocytes salvage the injured myocardium. *Circ. Res.*, 2017, Vol. 121, no. 6, e22. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310803.
111. Tian T., Wang Y., Wang H., Zhu Z., Xiao Z. Visualizing of the cellular uptake and intracellular trafficking of exosomes by live-cell microscopy. *J. Cell. Biochem.*, 2010, Vol. 111, no. 2, pp. 488-496.
112. Tingö L., Ahlberg E., Johansson L., Pedersen S.A., Chawla K., Sætrum P., Cione E., Simpson M.R. Non-coding RNAs in human breast milk: a systematic review. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 725323. doi: 10.3389/fimmu.2021.725323.
113. Tomé-Carneiro J., Fernández-Alonso N., Tomás-Zapico C., Visioli F., Iglesias-Gutierrez E., Dávalos A. Breast milk microRNAs harsh journey towards potential effects in infant development and maturation. Lipid encapsulation can help. *Pharmacol. Res.*, 2018, no. 32, pp. 21-32.
114. Torralba D., Baixauli F., Villarroya-Beltri C., Fernández-Delgado I., Latorre-Pellicer A., Acín-Pérez R., Martín-Cófreces N.B., Jaso-Tamame Á.L., Iborra S., Jorge I., González-Aseguinolaza G., Garaude J., Vicente-Manzanares M., Enríquez J.A., Mittelbrunn M., Sánchez-Madrid F. Priming of dendritic cells by DNA-containing extracellular vesicles from activated T cells through antigen-driven contacts. *Nat. Commun.*, 2018, Vol. 9, no. 1, pp. 1-17.
115. Trainini J.C. Cardiac helical function. Fulcrum and torsion. *Japan J. Clin. Med. Res., SRC/JJCMR-139*, 2022, 136.
116. Trainini J., Beraudo M., Wernicke M. Physiology of the helical heart. *Int. J. Anat. Appl. Physiol.*, 2021, Vol. 7, no. 5, 195.
117. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M., Wernicke M., Trainini A., Llabata V. M., Carreras C.F. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*, 2021, Vol. 105, no. 348, pp. 15-23.
118. Tripathy S., Singh S., Das S.K. Potential of breastmilk in stem cell research. *Cell Tissue Bank.*, 2019, Vol. 20, no. 4, pp. 467-488.
119. Turchinovich A., Drapkina O., Tonevitsky A. Transcriptome of extracellular vesicles: State-of-the-art. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 202. doi: 10.3389/fimmu.2019.00202.
120. van Gils F.A. The fibrous skeleton in the human heart: embryological and pathogenetic considerations. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histol.*, 1981, Vol. 393, no. 1, 61-73.
121. van Zyl B., Planas R., Ye Y., Foulis A., de Krijger R.R., Vives-Pi M., Gillespie K.M. Why are levels of maternal microchimerism higher in type 1 diabetes pancreas?. *Chimerism*, 2010, Vol. 1, no. 2, pp. 45-50.
122. Velican C., Velican D. Coronary arteries in children up to the age of ten years II. Intimal thickening and its role in atherosclerotic involvement. *Med. Interne*, 1976, Vol. 14, no. 1, pp. 17-24.
123. Vijayakumar M., Fall C.H., Osmond C., Barker D.J. Birth weight, weight at one year, and left ventricular mass in adult life. *Heart*, 1995, Vol. 73, no. 4, pp. 363-367.
124. Vrancken S.L., van Heijst A.F., de Boode W.P. Neonatal hemodynamics: from developmental physiology to comprehensive monitoring. *Front. Pediatr.*, 2018, Vol. 6, 87. doi: 10.3389/fped.2018.00087.
125. Vrselja A., Pillow J.J., Bensley J.G., Ellery S.J., Ahmadi-Noorbakhsh S., Moss T.J., Black M.J. Intrauterine inflammation exacerbates maladaptive remodeling of the immature myocardium after preterm birth in lambs. *Pediatr. Res.*, 2022, Vol. 92, no. 6, pp. 1555-1565.
126. Waldenstrom A., Genneback N., Hellman U. Cardiomyocyte microvesicles contain DNA/RNA and convey biological messages to target cells. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 4, e34653. doi: 10.1371/journal.pone.0034653.
127. Wang Z., Lon D.W., Huan Y., Che W.C., Ki K., Wang Y. Decellularized neonatal cardiac extracellular matrix prevents widespread ventricular remodeling in adult mammals after myocardial infarction. *Acta Biomater.*, 2019, Vol. 87, pp. 140-151.
128. Witkowska-Zimny M., Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2017, Vol. 22, 11. doi: 10.1186/s11658-017-0042-4.

129. Zempleni J., Aguilar-Lozano A., Sadri M., Sukreet S., Manca S., Wu D., Mutai E. Biological activities of extracellular vesicles and their cargos from bovine and human milk in humans and implications for infants. *J. Nutr.*, 2017, Vol. 147, no. 1, pp. 3-10.

130. Zhou Y., Yu Z., Wang X., Chen W., Liu Y., Zhang Y., Han S. Exosomal circRNAs contribute to intestinal development via the VEGF signalling pathway in human term and preterm colostrum. *Aging (Albany NY)*, 2021, Vol. 13, no. 8, pp. 11218-11233.

131. Zonneveld M.I., Brisson A.R., van Herwijnen M.J., Tan S., van de Lest C.H., Redegeld F.A., Garssen J., Wauben M.H., Nolte-’t Hoen E.N. Recovery of extracellular vesicles from human breast milk is influenced by sample collection and vesicle isolation procedures. *J. Extracell. Vesicles*, 2014, Vol. 3, 10.3402/jev.v3.24215. doi: 10.3402/jev.v3.24215.

Авторы:

Павлюкова Е.Н. — д.м.н., профессор, заведующая отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Колосова М.В. — д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Неклюдова Г.В. — аспирант Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Карпов Р.С. — д.м.н., академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия

Authors:

Pavlyukova E.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Atherosclerosis and Chronic Coronary Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

Kolosova M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pediatric Diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Neklyudova G.V., Postgraduate Student, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

Karpov R.S., PhD, MD (Medicine), Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russian Federation

Поступила 30.11.2022
Отправлена на доработку 28.12.2022
Принята к печати 24.02.2023

Received 30.11.2022
Revision received 28.12.2022
Accepted 24.02.2023