



ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛЫ ГРУДНОГО МОЛОКА

Екатерина Николаевна Куш, Лидия Васильевна Макарова,
Олег Владимирович Антонов[✉]

Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация. Целью данного обзора является обобщение современных данных литературы об уникальных иммунологических свойствах и регенераторных возможностях грудного молока. Рассматриваются признаки незрелости клеточного и гуморального иммунного ответа новорожденных и детей раннего возраста, а также способности различных компонентов грудного молока их компенсировать. Активно обсуждаемый в специальной литературе микрохимеризм, обусловленный грудным вскармливанием, играет ключевую роль в становлении иммунной системы и организма ребенка в целом. «Молочные» стволовые клетки интегрируются и дифференцируются в тканях новорожденного. Грудное молоко кормящей женщины является самым богатым источником олигосахаридов, многочисленные положительные эффекты которых способствуют формированию правильного кишечного микробиома и защитного кишечного барьера. Транспорт питательных веществ осуществляется с помощью экзосом, синтезирующихся клетками молочной железы и грудного молока. Многие исследователи считают экзосомы потенциальным средством адресной доставки лекарственных препаратов. Особый интерес представляет белковый комплекс HAMLET, обладающий антиканцерогенным действием.

Проведен анализ научных публикаций, индексируемых в базах данных Web of Science Core Collection; проведен анализ тематических публикаций в научных журналах, входящих в РИНЦ, с глубиной поиска преимущественно 10 лет.

Ключевые слова: грудное молоко, экзосомы, микрохимеризм, стволовые клетки, комплекс HAMLET, DSIP, олигосахариды грудного молока, микроРНК

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Куш Е. Н., Макарова Л. В., Антонов О. В. Иммуномодулирующий и регенеративный потенциалы грудного молока // Вестник СурГУ. Медицина. 2025. Т. 18, № 2. С. 33–39. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2025-2-4>.

Review article

IMMUNOMODULATORY AND REGENERATIVE POTENTIALS OF BREAST MILK

Ekaterina N. Kushch, Lidiya V. Makarova, Oleg V. Antonov[✉]

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract. The purpose of this review is to compile current literature data on the unique immunological properties and regenerative capabilities of breast milk. This review considers the immature cellular and humoral immune response of newborns and infants, and the ability of breast milk components to compensate for this immaturity. Microchimerism caused by breastfeeding is under discussion in the specialized literature and plays a key role in the formation of the immune system and the child's organism. Milk stem cells integrate and differentiate into the tissues of the newborn. Breast milk of a nursing woman is the richest source of oligosaccharides, the numerous positive effects of which contribute to the formation of a proper intestinal microbiome and a protective intestinal barrier. Nutrient transport is mediated by exosomes synthesized by mammary gland and breast milk cells. Many researchers consider exosomes as a potential means of targeted drug delivery. One of especially interesting features is the HAMLET protein complex, which has anti-carcinogenic effects.

The analysis included scientific publications indexed in Web of Science Core Collection databases and thematic publications in scientific journals included in RSCI, with a search depth of mainly 10 years.

Keywords: breast milk, exosomes, microchimerism, stem cells, HAMLET complex, DSIP, human milk oligosaccharides, microRNA

Code: 3.1.21. Pediatrics.

For citation: Kushch E. N., Makarova L. V., Antonov O. V. Immunomodulatory and regenerative potentials of breast milk. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2025;18(2):33–39. <https://doi.org/10.35266/2949-3447-2025-2-4>.

ВВЕДЕНИЕ

Во все времена истории человечества грудное вскармливание являлось единственным физиологическим, функциональным и незаменимым компонентом формирования и воспитания здорового потомства. Элементы триады: «мать – грудное молоко – младенец» способны активно влиять друг на друга, тем самым формируя теснейшую эмоциональную и биологическую связь, которая сохраняется на протяжении всей жизни. Грудное молоко кормящей женщины представляет собой живую жидкость с уникальным и динамичным составом [1]. Многие авторы рассматривают молочную железу в качестве иммунного органа, имеющего собственную сигнальную систему, в которой метаболические связи реализуются посредством специфических биоактивных молекул. В течение одного лактационного периода молочная железа синтезирует и экскретирует настолько большое количество веществ, что их масса превосходит массу тела секретирующего организма. Сегодня в мире не существует ни одной технологии, способной заменить грудное молоко; к его составу возможно не более чем приблизиться [2]. Искусственные смеси, вопреки распространенному мнению, несовершенны, и только грудное молоко является «золотым стандартом» вскармливания ребенка первого года жизни.

Целью данного обзора является обобщение данных современной литературы об уникальных иммунологических свойствах и регенераторных возможностях грудного молока.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Аналізу подлежала информация полных текстов клинических исследований и обзоров, представленная в открытом доступе. Предварительный выбор источников по ключевым словам был произведен в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных Web of Science Core Collection; проведен анализ тематических публикаций в научных журналах, входящих в РИНЦ, в общем количестве 434 источника.

Изучены работы за последние 10 лет, посвященные исследованию иммуномодулирующей и регенеративной функции материнского грудного молока у здоровой женщины, кормившей доношенного ребенка I и II групп здоровья на протяжении как минимум первого года жизни (критерии включения).

Критериями исключения стали научные публикации, касающиеся изучения означенных функций у кормящей женщины с экстрагенитальной и генитальной патологией, а также работы авторов о составе сцеженного донорского молока, и при кормлении ребенка с патологией материнским грудным молоком и менее 1 года.

Из указанного количества были выбраны работы 20 отечественных и 15 зарубежных авторов. Публикаций за последние 10 лет – 31, из них 18 источников – за последние 5 лет. Однако для представления проблемы микрохимеризма, обусловленного грудным вскармливанием, а также значения экзосом грудного молока, содержащих микроРНК, потребовались ссылки на 4 источника, опубликованные ранее 2014 г.

Исследования по теме статьи были утверждены комитетом по этике Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Грудное вскармливание влияет на метаболическое и иммунное программирование. Сформировавшись еще во внутриутробном периоде, компоненты иммунной системы продолжают постнатальное становление, адаптируясь и активно развиваясь на протяжении первых лет жизни ребенка. К признакам незрелости иммунитета новорожденных и детей раннего возраста относят несостоятельность клеточно-опосредованного иммунного звена. Это проявляется отсутствием Т-клеток памяти и сниженной экспрессией на поверхности неонатальных Т-лимфоцитов лиганда CD40, с помощью которого осуществляется активация макрофагов, В-лимфоцитов и эндотелиальных клеток. Вместе с тем несовершенство гуморального звена характеризуется ограниченным переключением изотипов антител (IgG, IgM), недостаточной качественной и количественной выработкой специфических антител [3]. В дополнение к этому в ограниченных концентрациях вырабатываются отдельные белки системы комплемента (C2, C3, C4), интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-16, ИЛ-18), интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α (TNF- α), лизоцим, лактоферрин [4]. В связи с этим особое значение приобретает естественное вскармливание для создания и развития неспецифической иммунологической резистентности в первый год жизни. Свежее грудное молоко содержит 40–60 % лейкоцитов, из которых 90 % являются жизнеспособными клетками. На 1 миллилитр женского молока приходится примерно 260 тысяч лейкоцитов, а ежедневное потребление их общего количества может составлять до 351 миллиона.

Экспериментально установлено, что клетки материнского молока у двухнедельных новорожденных на 80 % сохраняют свою жизнеспособность в желудке после вскармливания [5]. Устойчивость клеток обеспечивается нейтральной кислотностью желудочного сока [6]. В пищеварительном тракте новорожденного иммунные клетки сохраняют функциональную активность в течение шести дней. Они хорошо переносят воздействие желудочного и кишечного сока, не подвергаясь деградации и не утрачивая способности к фагоцитозу [7]. Далее нейтрофильные лейкоциты пересекают слизистую оболочку кишечника, раздвигая эпителиальные пласты и проникая через грудной проток в системный кровоток. Материнские Т- и В-лимфоциты из кровотока иммигрируют в лимфоидные ткани новорожденного, где передают антигенспецифические рецепторы неонатальным лимфоцитам, которые после получения специфического биохимического сигнала начинают претерпевать сложную многоступенчатую дифференцировку, трансформируясь в функционально активные клетки потомства, вооруженные потенциалом распознавать чужеродные антигены. Зрелые эффекторские клетки могут циркулировать в течение нескольких дней, а затем мигрировать обратно в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника.

Еще в 2007 г. П. Хартманн совместно с группой исследователей обнаружил в грудном молоке

плюрипотентные и мультипотентные стволовые клетки (по И. Н. Захаровой и соавт.) [8]. Комплексный анализ с помощью проточной цитометрии, полимеразной цепной реакции, секвенирования ДНК и РНК показал, что количество стволовых клеток составляет 5–6 % от всех клеток грудного молока женщины. Ежедневное поступление в организм младенца «молочных» стволовых клеток может достигать миллиарда [5]. С помощью процесса диапедеза клетки пересекают слизистую оболочку кишечника и попадают в системный кровоток, откуда иммигрируют в различные органы, дифференцируясь в специализированные клетки [9]. «Молочные» стволовые клетки способны сохраняться жизнеспособными в течение нескольких часов после сцеживания, однако после замораживания или пастеризации молока не выживают, что затрудняет возможность их трансплантации. И все же профессор Ньюкаслского университета Л. Армстронг (Великобритания) разработал способы аутотрансплантации «молочных» стволовых клеток женщинам, страдающим диабетом 1-го типа (по И. Н. Захаровой и соавт.) [8].

Феномен поступления материнских клеток в ткани плода получил название внутриутробный материнский микрохимеризм. Материнская ДНК определяется в плазме пуповинной крови уже с момента развития плацентарного кровообращения [10, 11]. Установлено, что явление микрохимеризма наблюдается также в период грудного вскармливания. «Молочные» стволовые клетки интегрируются *in vivo* в ткани новорожденных и дифференцируются в зрелые клетки, что имеет важное клиническое значение для созревания иммунитета, формирования регуляторных связей между иммунными клетками, обеспечения толерантности к материнским антигенам. В дополнение к этому осуществляется замена функционально неполноценных и поврежденных клеток. Вышеперечисленные возможности «молочных» стволовых клеток обусловлены отсутствием экспрессии на поверхности антигенов главного комплекса гистосовместимости. Установлено, что в организме ребенка клетки, полученные от матери, способны сохраняться многими десятилетиями. В литературе имеются данные об обнаружении материнских клеток в организме потомства спустя целых шестьдесят два года! Кроме того, вследствие материнского микрохимеризма, а также микрохимеризма, обусловленного грудным вскармливанием, в организме взрослого человека одна из пяти тысяч клеток периферической крови имеет материнское происхождение. Фетальные клетки также способны проникать в кровь и ткани матери, сохраняясь и циркулируя долгие годы. Во время физиологической беременности 1 миллилитр материнской крови содержит 1–2 клетки плода [5].

Материнское грудное молоко помимо иммунных и стволовых клеток обеспечивает новорожденного растворимыми биологически активными компонентами. Полифункциональный белок лактоферрин обладает противовоспалительными свойствами и бактерицидным воздействием на патогенную флору [12]. Несмотря на то, что в клинической практике не используют определение концентрации лактоферрина в грудном молоке, исследователи из Нигерии выявили прямую корреляционную зависимость между со-

держанием лактоферрина в женском молоке и здоровьем младенцев [13]. Потенцирует бактерицидное действие лактоферрина активный фермент лизоцим. Гаптокоррин, или R-фактор, является единственным фактором, ответственным за всасывание чувствительного к соляной кислоте витамина B₁₂. Основным и специфическим белком зрелого грудного молока является казеин в количестве от 20 до 40 %. Он состоит из четырех фракций и их фрагментов, отличающихся друг от друга аминокислотным составом. В женском молоке казеин содержится в виде мицелл, состоящих из субмицелл, которые представляют собой сложные комплексы казеина с ионами кальция и фосфора. В детском организме казеин выполняет структурную функцию и осуществляет транспорт в своем составе ионов кальция, магния и фосфора. Не менее важен белок α -лактальбумин. В молочной железе он катализирует синтез лактозы из глюкозы, а в кишечнике ребенка способствует росту бифидофлоры, проявляет бактерицидную активность и иммуномодулирующие свойства [14]. При соединении α -лактальбумина с олеиновой кислотой в желудочно-кишечном тракте образуется комплекс HAMLET (Human Alfa-lactalbumin Made Lethal to Tumor cells – человеческий α -лактальбумин, подавляющий рост опухолей), под его действием происходит уничтожение до 40 разновидностей раковых клеток без повреждения здоровых. Специфичность комплекса HAMLET обеспечивается взаимодействием с фосфатидилсерином на поверхности мембран опухолевых клеток. После проникновения в цитоплазму он атакует митохондрию, способствуя высвобождению цитохрома C и запуску каскада каспаз. Также HAMLET воздействует на ядро опухолевой клетки. Прочно связываясь с гистонами, комплекс необратимо блокирует процесс транскрипции, тем самым активируя белок p53, способствуя индукции запрограммированной клеточной гибели.

Адипокины грудного молока имеют важное значение в возникновении или подавлении аппетита, набора массы тела в соответствии с ростом. Например, пептидный гормон лептин оказывает анорексигенное действие, в высокой концентрации способствует укорочению периода кормления и закономерному снижению массы тела. Также лептин участвует в дифференцировке субпопуляций Т-лимфоцитов, является компонентом цитокинового каскада и модулирует фагоцитарную активность макрофагов. Полной противоположностью выступает грелин, вызывая орексигенный эффект, что способствует накоплению жировой ткани и набору веса. Через стимуляцию грелиновых рецепторов на поверхности макрофагов усиливается выработка провоспалительных цитокинов (TNF- α , ИЛ-1). Развитие хронического системного воспаления низкой интенсивности в жировой ткани является фактором риска в возникновении инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний в старшем возрасте [15]. Исследователи подтверждают, что грудное вскармливание снижает риск избыточного веса и ожирения [16]. Считается, что при естественном вскармливании ребенок способен самостоятельно регулировать объем поступающей пищи при каждом кормлении, профилируя перекармливание; также женское молоко содержит

лептин и более низкое содержание белка, чем в искусственных смесях [17].

К другим биоактивным веществам, вызывающим неподдельный интерес, относится дельта-сон-индуцирующий пептид (DSIP), выделенный из грудного молока в 1984 г. DSIP обеспечивает стрессопротекторное действие, угнетая выработку кортиколиберина. Повышая выработку γ -аминомасляной кислоты и мелатонина и угнетая возбуждающее действие глутамата, DSIP обладает сомногенной, противоэпилептической и антиконвульсантной активностью [18]. Пептид стимулирует выработку соматотропного гормона, нормализует артериальное давление, повышает устойчивость к холоду, оказывая адаптогенное действие.

Каждый день лактирующая женщина расходует 500 калорий на секрецию молока [19]. Десять процентов из этого количества расходуется на построение множества олигосахаридов. Важно отметить, что последние не имеют питательной ценности, потому что представляют собой неперевариваемые углеводы, однако это нисколько не преуменьшает их значение. Состав и концентрация этих молекул уникальны в молоке каждой женщины [20]. На качественный и количественный состав олигосахаридов грудного молока (ОГМ) влияют: наследственность матери, продолжительность беременности, стадия лактации, группа крови по Льюису и даже окружающая среда, включающая экологические, поведенческие и социокультурные факторы [21]. В связи с отсутствием у человека ферментов для переваривания (фукозидазы, сиалидазы), ОГМ достигают толстой кишки в неизмененном виде, где осуществляется их расщепление кишечной микрофлорой [2]. Установлено, что ОГМ за счет избирательного обогащения конкретными бактериями способствуют формированию правильного микробиома, включающего семейство *Bifidobacteriaceae* [22, 23]. Полезным побочным продуктом переваривания ОГМ бифидобактериями являются короткоцепочечные жирные кислоты. Они служат основным источником энергии для колоноцитов, обладают противовоспалительным и антиканцерогенным действием [24]. Структурные фрагменты олигосахаридов напоминают гликаны клеточной поверхности энтероцитов, выступая приманкой для кишечных патогенов (*Campylobacter jejuni*, *Reoviridae*, *Pseudomonas aeruginosa*) [25].

Транспорт компонентов грудного молока и осуществление межклеточной коммуникации происходит при помощи экзосом – нановезикул эндогенного происхождения, выделенных в 2007 г. Их продуцируют иммунные и стволовые клетки грудного молока, а также эпителиальные клетки молочной железы. В дополнение к этому нановезикулы выделяются с помощью ультрацентрифугирования с использованием реагента Total Exosome из других биологических жидкостей: плазмы и сыворотки крови, околоплодных вод, ликвора, лимфы, слюны, слезы, мочи, пота [26]. Экзосомы женского молока содержат белки, липиды митохондриальную, одно- и двухцепочечную ДНК, матричную РНК и специфические некодирующие РНК (микроРНК, длинные некодирующие РНК, *piwi*РНК), выполняющие регуляторную функцию [27]. Указанные соединения способны транспортироваться как внутри, так и на поверхности нановезикулы. Секрет поджелудочной железы защищает от деграда-

ции экзосомы материнского молока в желудке новорожденных. Далее путем эндоцитоза они проникают в энтероциты, а затем в системный кровоток. Благодаря высокой тропности экзосом к различным клеткам и тканям рассматривается возможность их использования в качестве средства диагностики и таргетной доставки лекарственных препаратов в терапии онкологических заболеваний [28].

Генетическая информация способна передаваться не только через половое размножение. Благодаря обратной транскрипции и трансляции матричной РНК экзосом материнская геномная информация функционирует в клетках потомства [29]. Это порождает возможности для внедрения в клиническую практику генной терапии многих наследственных заболеваний с помощью грудного вскармливания [30]. Считается, что незрелость иммунной системы новорожденных профилактирует развитие неадекватного иммунного ответа на терапевтический белок. Среди некодирующих РНК грудного молока последние 15 лет внимание ученых направлено на изучение микроРНК. Повышенная экспрессия микроРНК в первые шесть месяцев жизни обусловлена их участием в регуляции клеточной дифференцировки, программировании иммунного ответа [31]. Экзосомы, содержащие микроРНК грудного молока, циркулируют в плазме периферической крови даже у здоровых взрослых людей. Следовательно, нановезикулы защищают микроРНК от расщепления РНКазой, воздействия кислой среды желудочного сока в течение 1-го часа [32]. В экспериментальных условиях нановезикулы с микроРНК выдерживали несколько циклов замораживания и оттаивания [33]. Также микроРНК способствуют снижению выраженности локальных воспалительных процессов. Исследователи считают возможным использовать данные молекулы в качестве биомаркера различных онкологических и воспалительных заболеваний [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо точного сочетания микро- и макронутриентов грудное молоко содержит множество активных иммунологических и регенераторных компонентов, которые обеспечивают как кратко-, так и долгосрочное воздействие, выходящее за рамки периода естественного вскармливания. Составляющие грудного молока способны оказывать протективное воздействие в отношении целого ряда заболеваний XXI века: сердечно-сосудистой патологии (в том числе артериальной гипертензии), сахарного диабета 1-го и 2-го типа, ожирения, инфекций (среднего отита, пневмоний, гастрита), пищевой аллергии, некротизирующего энтероколита, онкологической патологии. В погоне за идеалом создано множество адаптированных молочных смесей, но они никогда не смогут заменить живую материнскую ткань. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, с каждым годом снижается процент детей, находящихся на грудном вскармливании. В 2020 г. только 43,9% детей в возрасте от 3 до 6 месяцев и 39,2% младенцев от 6 до 12 месяцев получали грудное молоко [35]. Именно поэтому одной из первоочередных задач педиатрии и детской нутрициологии является поддержка длительного и исключительного грудного вскармливания материнским грудным молоком.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Антонов О. В., Гапарова Т. С., Антонов П. О. Материнское грудное молоко и его состав с позиции рационального вскармливания ребенка // Забайкальский медицинский вестник. 2024. № 1. С. 109–119. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_1_109.
2. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Гордеева Е. А. Совершенствование детских молочных смесей – на пути приближения к женскому молоку // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 90–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-90-97>.
3. Кушнарева М. В., Виноградова Т. В., Кешишян Е. С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 3. С. 12–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>.
4. Дементьева Ю. Н. Иммунологические аспекты грудного вскармливания // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60, № 4. С. 19–24.
5. Павлюкова Е. Н., Колосова М. В., Неклюдова Г. В. и др. Иммуномодулирующий и регенеративный потенциалы грудного молока, недоношенность и детское сердце // Медицинская иммунология. 2024. Т. 26, № 1. С. 37–56. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAR-2619>.
6. Чагарова С. А., Лисова И. М., Анфиногенова О. И. Гормональные компоненты грудного молока и их физиологическое значение // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, № 1–1. С. 127–130. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAR-2619>.
7. Зайцева О. В. Формирование иммунитета: актуальные вопросы педиатрии // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2014. № 2. С. 12–22.
8. Захарова И. Н., Мачнева Е. Б., Облогина И. С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 24–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
9. Колосова М. В., Павлюкова Е. Н., Неклюдова Г. В. и др. Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021. Т. 36, № 2. С. 30–35. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35>.
10. Румянцев А. Г., Мареева Ю. М. Материнский микрохимеризм и его клиническое значение // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2011. Т. 90, № 4. С. 6–11.
11. Bianchi D. W., Khosrotehrani K., Way S. S. et al. Forever connected: The lifelong biological consequences of fetomaternal and maternofetal microchimerism // Clinical Chemistry. 2021. Vol. 67, no. 2. P. 351–362. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa304>.
12. Nolan L. S., Parks O. B., Good M. Review of the immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing enterocolitis // Nutrients. 2019. Vol. 12, no. 1. P. 14. <https://doi.org/10.3390/nu12010014>.
13. Садчиков П. Е., Гольдман И. Л., Намазова-Баранова Л. С. Возможности применения лактоферрина у детей первого года жизни // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 6. С. 607–613. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1677>.
14. Мачнева И. В., Афонина С. Н., Карнаухова И. В. и др. Современный взгляд на протеом грудного молока // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 1. С. 5–10. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-1-5-10>.
15. Мартюшев-Поклад А. В., Янкевич Д. С., Петрова М. В. и др. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борь-

REFERENCES

1. Antonov O. V., Gaparova T. S., Antonov P. O. Maternal breast milk and its composition from the perspective of rational feeding of the child. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2024;(1):109–119. https://doi.org/10.52485/19986173_2024_1_109. (In Russ.).
2. Zakharova I. N., Dmitrieva Y. A., Gordееva E. A. Improving infant formulas: On the way to approaching breast milk. *Medical Council*. 2016;(1):90–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-90-97>. (In Russ.).
3. Kushnareva M. V., Vinogradova T. V., Keshishian E. S. et al. Specific features of the immune status and interferon system of infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;61(3):12–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21>. (In Russ.).
4. Dementyeva Yu. N. Immunological aspects of breastfeeding. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(4):19–24. (In Russ.).
5. Pavlyukova E. N., Kolosova M. V., Neklyudova G. V. et al. Immunomodulatory and regenerative potentials of breast milk, prematurity and children's heart. *Medical Immunology*. 2024;26(1):37–56. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IAR-2619>. (In Russ.).
6. Chagarova S. A., Lisova I. M., Anfinogenova O. I. Hormonal components of breast milk and their physiological significance. *Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(1–1):127–130. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14068>. (In Russ.).
7. Zaytseva O. V. Immunity formation: Topical issues of pediatrics. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2014;(2):12–22. (In Russ.).
8. Zakharova I. N., Machneva E. B., Oblogina I. S. Breast milk is a living tissue! How to preserve breastfeeding? *Medical Council*. 2017;(19):24–29. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>. (In Russ.).
9. Kolosova M. V., Pavlyukova E. N., Neklyudova G. V. et al. Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood age. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(2):30–35. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35>. (In Russ.).
10. Rumyantsev A. G., Mareeva Yu. M. Materinskiy mikrokhimerizm i ego klinicheskoe znachenie. *Pediatrics*. 2011;90(4):6–11. (In Russ.).
11. Bianchi D. W., Khosrotehrani K., Way S. S. et al. Forever connected: The lifelong biological consequences of fetomaternal and maternofetal microchimerism. *Clinical Chemistry*. 2021;67(2):351–362. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa304>.
12. Nolan L. S., Parks O. B., Good M. Review of the immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing enterocolitis. *Nutrients*. 2019;12(1):14. <https://doi.org/10.3390/nu12010014>.
13. Sadchikov P. E., Goldman I. L., Namazova-Baranova L. S. et al. Lactoferrin in the problem of anti-infectious protection of babies in their first year of living. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):607–613. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1677>. (In Russ.).
14. Machneva I. V., Afonina S. N., Karnaukhova I. V. et al. Modern look on the proteome of breast milk. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(1):5–10. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-1-5-10>. (In Russ.).
15. Martyshev-Poklad A. V., Yankevich D. S., Petrova M. V. et al. Two models of insulin resistance development and the strategy to combat age-related diseases: Literature review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(4):59–68. <https://doi.org/10.14341/probl13090>. (In Russ.).
16. Duale A., Singh P., Al Khodor S. Breast milk: A meal worth having. *Frontiers in Nutrition*. 2022;8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.800927>.

- бы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы // Проблемы Эндокринологии. 2022. Т. 68, № 4. С. 59–68. <https://doi.org/10.14341/probl13090>.
16. Duale A., Singh P., Al Khodor S. Breast milk: A meal worth having // *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.800927>.
17. Дадаева В. А., Александров А. А., Орлова А. С. и др. Роль грудного вскармливания в профилактике избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, № 5. С. 125–130. <https://doi.org/10.17116/profmed201922051125>.
18. Белых А. Е., Бобынцев И. И. Дельта-сон индуцирующий пептид: отдельные биологические эффекты и механизмы их развития // Человек и его здоровье. 2016. № 1. С. 79–90.
19. Kunz C., Kuntz S., Rudloff S. Bioactivity of human milk oligosaccharides // *Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity* / Moreno F. M., Sanz M. L., eds. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014. P. 1–20.
20. Урсова Н. И. Значение грудного вскармливания для роста и развития младенца // Альманах клинической медицины. 2015. № 42. С. 23–37. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-23-37>.
21. Захарова И. Н., Оробинская Я. В., Сугян Н. Г. и др. Олигосахариды грудного молока: что мы знаем о них сегодня? // Педиатрия. Consilium Medicum. 2022. № 3. С. 204–212. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201851>.
22. Lawson M. A. E., O'Neill I. J., Kujawska M. et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem // *The ISME Journal*. 2020. Vol. 14, no. 2. P. 635–648. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0553-2>.
23. Wang M., Li M., Wu S. et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015. Vol. 60, no. 6. P. 825–833. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000752>.
24. Parada Venegas D., De la Fuente M. K., Landskron G. et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
25. Newburg D. S., He Y. Neonatal gut microbiota and human milk glycans cooperate to attenuate infection and inflammation // *Clinical Obstetrics Gynecology*. 2015. Vol. 58, no. 4. P. 814–826. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000156>.
26. Савич Ю. В., Исайкина Я. И., Новикова М. А. Характеристика экзосом и их потенциал для использования в диагностике и иммунотерапии онкологических заболеваний // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022. Т. 21, № 6. С. 29–37. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.29>.
27. Joo H. S., Suh J. H., Lee H. J. et al. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, no. 3. P. 727. <https://doi.org/10.3390/ijms21030727>.
28. Седых С. Е., Тимофеева А. М., Кулешова А. Е. и др. Экзосомы молока в качестве агентов доставки терапевтически значимых препаратов при онкологических заболеваниях // Успехи молекулярной онкологии. 2022. Т. 9, № 2. С. 23–31. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2022-9-2-23-31>.
29. Irmak M. K., Oztas Y., Oztas E. Integration of maternal genome into the neonate genome through breast milk mRNA transcripts and reverse transcriptase // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2012. Vol. 9. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-9-20>.
30. Fernández-Domínguez I. J., Manzo-Merino J., Taja-Chayeb L. et al. The role of extracellular DNA (exDNA) in cellular processes // *Dadaeva V. A., Aleksandrov A. A., Orlova A. S. et al. The role of breastfeeding in the prevention of overweight and obesity in children and adolescents. Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(5):125–130. <https://doi.org/10.17116/profmed201922051125>. (In Russ.).
18. Belykh A. E., Bobyntsev I. I. Delta sleep-inducing peptide: Several biological effects and mechanisms of their development. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2016;(1):79–90. (In Russ.).
19. Kunz C., Kuntz S., Rudloff S. Bioactivity of human milk oligosaccharides. In: Moreno F. M., Sanz M. L., eds. *Food Oligosaccharides: Production, Analysis and Bioactivity*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014. p. 1–20.
20. Ursova N. I. The significance of breastfeeding for the infant growth and development: A review. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(42):23–37. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-42-23-37>. (In Russ.).
21. Zakharova I. N., Orobinskaia I. V., Sugian N. G. et al. Breast milk oligosaccharides: What do we know today? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(3):204–212. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201851>.
22. Lawson M. A. E., O'Neill I. J., Kujawska M. et al. Breast milk-derived human milk oligosaccharides promote Bifidobacterium interactions within a single ecosystem. *The ISME Journal*. 2020;14(2):635–648. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0553-2>.
23. Wang M., Li M., Wu S. et al. Fecal microbiota composition of breast-fed infants is correlated with human milk oligosaccharides consumed. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015;60(6):825–833. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000752>.
24. Parada Venegas D., De la Fuente M. K., Landskron G. et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>.
25. Newburg D. S., He Y. Neonatal gut microbiota and human milk glycans cooperate to attenuate infection and inflammation. *Clinical Obstetrics Gynecology*. 2015;58(4):814–826. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000156>.
26. Savich Y. V., Isaikina Ya. I., Novikova M. A. Characteristic of exosomes and their potential for the use in the diagnosing and immunotherapy of oncological diseases. *Vestnik VGMU*. 2022;21(6):29–37. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2022.6.29>. (In Russ.).
27. Joo H. S., Suh J. H., Lee H. J. et al. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3):727. <https://doi.org/10.3390/ijms21030727>.
28. Sedykh S. E., Timofeeva A. M., Kuleshova A. E. et al. Milk exosomes as delivery agents for therapy of cancer diseases. *Advances in Molecular Oncology*. 2022;9(2):23–31. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2022-9-2-23-31>. (In Russ.).
29. Irmak M. K., Oztas Y., Oztas E. Integration of maternal genome into the neonate genome through breast milk mRNA transcripts and reverse transcriptase. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2012;9. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-9-20>.
30. Fernández-Domínguez I. J., Manzo-Merino J., Taja-Chayeb L. et al. The role of extracellular DNA (exDNA) in cellular processes // *Cancer Biology & Therapy*. 2021;22(4):267–278. <https://doi.org/10.1080/15384047.2021.1890319>.
31. Kosaka N., Izumi H., Sekine K. et al. MicroRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence*. 2010;1. <https://doi.org/10.1186/1758-907X-1-7>.
32. Liao Y., Du X., Li J. et al. Human milk exosomes and their microRNAs survive digestion in vitro and are taken up by human intestinal cells. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017;61(11). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700082>.

- Cancer Biology & Therapy. 2021. Vol. 22, no. 4. P. 267–278. <https://doi.org/10.1080/15384047.2021.1890319>.
31. Kosaka N., Izumi H., Sekine K. et al. MicroRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk // *Silence*. 2010. Vol. 1. <https://doi.org/10.1186/1758-907X-1-7>.
32. Liao Y., Du X., Li J. et al. Human milk exosomes and their microRNAs survive digestion in vitro and are taken up by human intestinal cells // *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017. Vol. 61, no. 11. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700082>.
33. Agrawal A. K., Aqil F., Jeyabalan J. et al. Milk-derived exosomes for oral delivery of paclitaxel // *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017. Vol. 13, no. 5. P. 1627–1636. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.001>.
34. Chen X., Ba Y., Ma L. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases // *Cell Research*. 2008. Vol. 18. P. 997–1006. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>.
35. Ладодо О. Б., Жданова С. И., Зубков В. В. и др. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспективы // *Общественное здоровье*. 2023. Т. 3, № 1. С. 18–32. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32>. (In Russ.).
33. Agrawal A. K., Aqil F., Jeyabalan J. et al. Milk-derived exosomes for oral delivery of paclitaxel. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2017;13(5):1627–1636. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.001>.
34. Chen X., Ba Y., Ma L. et al. Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Research*. 2008;18:997–1006. <https://doi.org/10.1038/cr.2008.282>.
35. Ladodo O. B., Zhdanova S. I., Zubkov V. V. et al. Breastfeeding in Russia: Problems and prospects. *Public Health*. 2023;3(1):18–32. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32>. (In Russ.).

Информация об авторах

Е. Н. Куш – студент;

<https://orcid.org/0009-0004-3792-2700>,

kushch.yekaterina@inbox.ru

Л. В. Макарова – кандидат медицинских наук;

<https://orcid.org/0009-0002-2505-4913>,

kafpdb@mail.ru

О. В. Антонов – доктор медицинских наук, доцент;

<https://orcid.org/0000-0002-5966-9417>,

antonovpdb@yandex.ru✉

About the authors

E. N. Kushch –Student;

<https://orcid.org/0009-0004-3792-2700>,

kushch.yekaterina@inbox.ru

L. V. Makarova – Candidate of Sciences (Medicine);

<https://orcid.org/0009-0002-2505-4913>,

kafpdb@mail.ru

O. V. Antonov – Doctor of Sciences (Medicine), Docent;

<https://orcid.org/0000-0002-5966-9417>,

antonovpdb@yandex.ru✉