

ГЕНЕТИКА

Влияние эпигенетических факторов на формирование здоровья новорожденных

Захарова Н.И.¹, Лаврентьев С.Н.^{1,2}, Аксенов Д.В.¹

- ¹ Государственное бюджетное учреждение Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Коминтерна, 24А строение 1, г. Мытищи, 141009, Московская область, Россия)
² Государственное бюджетное учреждение Московской области «Московский областной перинатальный центр Министерства здравоохранения Московской области», (Шоссе энтузиастов, 12, Балашиха, 143900, Россия)

Резюме

Обзор посвящен эпигенетическим факторам, связанным с физиологическими и патологическими процессами в развитии плода и новорожденного ребенка.

Обсуждены современные аспекты формирования микробиоты и иммунитета, роль лактобацилл матери в репродуктивной физиологии. Влияние переноса микробиоты влагалища на развитие нервной системы и микробиом новорожденных, рожденных путем кесарева сечения.

Показано формирование иммунного ответа через Толл-подобные рецепторы. Грудное молоко матери, как биологическая система, обеспечивающая оптимальное физическое и нервно-психическое развитие, профилактику инфекционных и неинфекционных заболеваний несомненный фактор здоровья ребенка после рождения. Представлена роль антибактериальной терапии, применяемой в антенатальном периоде и в первые часы жизни в формировании поздних инфекций новорожденных и нарушении их развития.

Ключевые слова: новорожденные, эпигенетические факторы, иммунитет, микробиота, грудное молоко

Для цитирования: Захарова Н.И., Лаврентьев С.Н., Аксенов Д.В. Влияние эпигенетических факторов на формирование здоровья новорожденных. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(3):21–26. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-21-26

GENETICS

The influence of epigenetic factors on the formation of health of newborns

N.I. Zakharova¹, S.N. Lavrentyev^{1,2}, D.V. Aksenov¹

- ¹ Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region, (24A, build 1, st. Komintern, Mytishchi, Moscow, 141009, Russia)
² Moscow regional perinatal center of the Ministry of Health of the Moscow region, (12, Entuziastov Ave., Balashikha, 143900, Russia)

Summary

The review is devoted to the study of the relationship of epigenetic factors with physiological and pathological processes in the development of the body of a newborn child. Modern aspects of the formation of microbiota and immunity, starting with fetal development, and the role of maternal lactobacilli in reproductive physiology are discussed. The effect of vaginal microbiota transfer on the development of the nervous system and the microbiome of newborns born by caesarean

section. The characteristic of the formation of an immune response through Toll-like receptors is given. Breast milk as a biological system providing optimal physical and neuropsychiatric development, prevention of infectious and non-communicable diseases. The role of antibacterial therapy used in the antenatal period and in the first hours of life in the formation of late infections of newborns and disruption of their development is presented.

Информация об авторах / Information about authors

✉ Захарова Нина Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отдела неонатальной медицины и когнитивного развития; e-mail: oor@bk.ru

Лаврентьев Сергей Николаевич, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных; научный сотрудник отдела неонатальной медицины и когнитивного развития

Аксенов Денис Валерьевич, младший научный сотрудник отдела неонатальной медицины и когнитивного развития

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Nina I. Zakharova, MD, PhD, DSc, Professor, Chief of the Department of Neonatal Medicine and Cognitive Development; ORCID: 0000-0001-7215-2212; e-mail: oor@bk.ru
 Sergei N. Lavrentyev, Anesthesiologist/Resuscitator, Neonatal Intensive Care Unit; Research Assistant; ORCID: 0000-0002-2214-1336

Denis V. Aksenov Neonatal Intensive Care Unit; ORCID: 0000-0003-4757-5576

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest

Key words: newborns, epigenetic factors, immunity, microbiota, breast milk

For citation: N.I. Zakharova¹, S.N. Lavrentyev^{1, 2}, D.V. Aksenov. The influence of epigenetic factors on the formation of health of newborns. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(3):21–26. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-21-26

В течение последнего десятилетия продолжают научные исследования о формировании здоровья новорожденного ребенка. Во время внутриутробной жизни и в младенчестве существуют критические окна для последующего программирования жизни и развития, которые будут определять последующее здоровье ребенка.

Три типа эпигенетического воздействия в онтогенезе опосредуются через прямые влияния жизненного опыта (direct epigenetic) воздействием некодирующих РНК на эпигенетические процессы; внутренние косвенные влияния (within indirect epigenetic), являющиеся внутриутробными, и внешние косвенные влияния (scross indirect epigenetic) – трансгенерации – эпигенетические изменения во внутриутробном и постнатальном периодах, возникшие в предыдущих поколениях. Последние относятся к быстросму маршруту передачи наследственной информации по сравнению с генным механизмом наследования [1]. Изменения эпигенетических маркеров могут влиять на экспрессию фенотипа и быть связанными с повышением риска «взрослых» заболеваний [2, 3].

От физиологических сформированных микробиоты и иммунитета зависят не только рост и развитие детского организма, но и его здоровье в дальнейшей жизни. В перинатальном и раннем детском возрасте на показатели здоровья влияют многие факторы: состояние микробиома матери, особенности течения беременности и родоразрешения, характер вскармливания ребенка, качество грудного молока, применение медикаментозной терапии (особенно антибиотиков), состояние окружающей среды и др. Формирование микробной системы начинается у плода за счет микробиома плаценты [4, 5].

Согласно концепции внутриутробной колонизации в плаценте, околоплодных водах, пуповинной крови, меконии и грудном молоке присутствуют бактерии родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus*. У недоношенных младенцев – следы *Enterobacter*, *Enterococcus* (в меньшей степени, чем у доношенных), *Lactobacillus*, *Photorhabdus* и *Tannerella* [6, 7].

В 2009 году американские исследователи выделили из плаценты 34 пациенток ДНК бифидобактерий и лактобацилл и предположили возможность транслокации молекул нуклеиновых кислот через плацентарную оболочку. По их мнению, функция обнаруженных в плаценте нуклеиновых кислот может заключаться в способствовании более раннему развитию иммунных механизмов Th-1-типа через активацию Toll-9-подобного рецептора [8]. Эти микроорганизмы отличались от кишечных и вагинальных микросимбионтов женщин, но оказались идентичными бактериям, широко представленным в составе биоценоза ротовой полости [9].

Способность микробиоты беременной женщины преодолевать плацентарный барьер была показана также на примере обнаружения бактерий рода *Lactobacillus* и *Escherichia* в меконии 20 новорожденных детей [10].

Формирование иммунного фенотипа микробиоты плода и новорожденного зависит от лактобацилл матери, являющихся первичными колонизаторами родовых путей, они же включают иммунную систему ребенка после рождения.

72% микробиоты новорожденного формируется под влиянием матери. Становление ее происходит при естественном родоразрешении и зависит от микробиоты родовых путей, особенностей микробной контаминации окружающей среды в родильном доме или больнице, активность генетически детерминированных неспецифических защитных механизмов, пассивного иммунитета (специфического и неспецифического), передаваемого матерью организму плода через кровь, особенно в последние 8 недель внутриутробного развития, и с молоком при первом кормлении грудью.

Это важный период в жизни новорожденного ребенка: индивидуальные микробные ассоциации слизистых оболочек определяют колонизационную резистентность пищеварительного канала.

Роль лактобацилл в репродуктивной физиологии и формировании здоровья ребенка трудно переоценить. Доминирование лактобацилл в составе микробиома влагалища уникально для людей. Количество их во влагалище у женщин обычно более 70%. У других млекопитающих лактобациллы редко превышают 1% влагалищного микробиома [11]. При беременности повышается стабильность состава микробиоты, преобладают *Lactobacillus crispatus* и *Lactobacillus iners*. Количественное превосходство этих видов подчеркивает их важность для поддержания здоровой среды родовых путей [12, 13].

Разнообразие микробиоты влагалища у женщин уменьшается во время беременности вместе с увеличением численности *Lactobacillus* spp, которые к родам достигают 95%. Они обеспечивают колонизацию верхних отделов пищеварительного тракта новорожденного, наиболее активного в функциональном отношении для усвоения пищи [14, 15].

Лактобациллы (факультативный анаэроб) обнаруживают внутриутробно и в первые 24 часа жизни, бифидобактерии и бактероиды появляются спустя 48 часов жизни. Лактобациллы снижают чувствительность ребенка к кислороду и создают кислотность в желудке, блокируют патогены, оказывают бактериостатическое и бактерицидное действия. Интестинальная микробиота верхних отделов тонкого кишечника формируется лактобациллами: 10X2, 10X3 – в желудке; 10X4, 1–0 X5 в двенадцатиперстной кишке. Память иммунной системы на микробные агенты, попадающие от матери к плоду через плаценту, сохраняется и во взрослом организме.

Трансплацентарное проникновение микробных антигенов сопровождается их поступлением в вилочковую железу плода и образованию предшественников Т-супрессоров. Клетки-предшественники после рождения мигрируют из тимуса в ассоциированную с пищеварительным

трактом лимфоидную ткань, где взаимодействуя с первыми антигенами микроорганизмов дифференцируются в Т-супрессорные клетки. Они обеспечивают толерантность к микроорганизмам, которые индуцировали у плода формирование клеток-предшественников [16, 17].

Развитие вторичных лимфоидных структур, в том числе пейеровых бляшек и одиночных лимфоузлов, происходит внутриутробно, задолго до начала бактериальной колонизации в родах. Фенотип микроорганизмов влияет на иммунное здоровье и иммуноопосредованные заболевания.

При прохождении через родовые пути формируется каскад иммунного ответа через Толл-подобные рецепторы в виде дальнейшего созревания энтероцитов или запуска воспаления незрелых энтероцитов.

Толл-подобные рецепторы (TLR 1 – TLR10) – трансмембранные гликопротеиды, обнаружены в геноме человека, они «узнают узоры» структуры микроорганизмов и играют роль во врожденном иммунном ответе. Активация толл-подобных рецепторов TLR2 связана с грам+ бактериями (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) и их участием в созревании энтероцитов. Активация TLR4 (лиганд – липополисахариды грам- отрицательных бактерий) запускает воспалительный процесс незрелых энтероцитов [18].

Генетическая детерминация Толл-рецепторов для связывания с лактобациллами (матери) указывается как факт их особой важности в формировании здоровья ребенка в неонатальном возрасте [19, 20].

Дифференцировка разных отделов и тканей желудочно-кишечного тракта подчинена не только генетической программе, гестационному возрасту и отдельным индивидуальным особенностям, но и условиям в которых происходит ранняя постнатальная адаптации ребенка.

Нарушение какого-либо этапа пищеварения или выпадение одной из функций пищеварительной системы отражается на всей последовательности процесса формирования здоровья ребенка, предрасполагает к развитию хронических заболеваний кишечника, атопических болезней и ожирения.

Точные механизмы, объясняющие программирующее влияние раннего питания на развитие неинфекционных заболеваний, неизвестны, но они могут быть связаны с и нарушенным развитием структуры органа или стойкими изменениями на клеточном уровне [21]. Грудное молоко способствует формированию «здорового» микробиома. Первые данные об обнаружении бактерий в женском молоке были получены в 1950 году, но исследователи тех лет интересовали лишь патогенные микроорганизмы. В 70-х годах в грудном молоке были найдены первые бактерио-симбионты, однако ученым не удалось их идентифицировать. Лишь в 2003 году, когда в молоке, на коже груди и ареолах сосков восьми кормящих матерей и в ротовой полости и фекалиях их детей были обнаружены родственные лактобациллы, ученые предположили, что эти бактерии не занесены случайно извне, а имеют эндогенное происхождение [22, 23, 24].

Во внутриутробном или раннем периоде постнатального развития кратковременные неблагоприятные воздействия окружающей среды могут изменить развитие органа. Эти периоды играют критическую роль в развитии индивидуума, что сделало программа 1000 дней в развитии ребенка

приоритетным направлением в здравоохранении, развитием профилактических мер [25]. Доктор Дэвид Баркер первым популяризировал концепцию фетального происхождения болезней у взрослых (FOAD) [26].

Открытия, сделанные в последнее десятилетие, указывают на более расширенную структуру и более глубокое воздействие грудного молока на рост, созревание и формирование органов и структур новорожденного ребенка. Одной из таких биологически активных молекул, считается микроРНК. МикроРНК относятся к классу не кодирующих РНК, осуществляющих регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Данные биологические молекулы, были обнаружены в различных жидкостях и средах организма, включая грудное молоко, при этом, отмечается, что в грудном молоке, концентрация их превышает концентрацию в других средах, достигая 1400 разновидностей. При этом, показано, что данные молекулы, опосредуют экспрессию около 60% генов человека. Использование данных, полученных в последние десятилетия, позволяет предположить прямое и опосредованное воздействие микроРНК на формирование и созревание плода внутриутробно, а также постнатально, по средствам передачи информации от матери к новорожденному, через грудное молоко. Сохранение данных молекул, при консервации грудного молока, представляет собой, значимую задачу, предполагающую углубление знаний о взаимодействии в системе мать-новорожденный [40].

Геном влияет на метаболизм нутриентов, как и нутриенты могут воздействовать на экспрессию генов [27, 28].

Формирование микробиома младенца происходит параллельно с онтогенетическим развитием мукозального и системного иммунитета, физиологическим созреванием и развитием органов пищеварительной, нервной и эндокринной систем. Раннее энтеральное кормление молоком матери продолжает обеспечивать структурную целостность и функциональную активность кишечного эпителия для пристеночного пищеварения, трофику энтероцитов, формирование защитного слоя слизистых наложений, нормализацию кровотока и лимфотока в слизистой оболочке, формирование нормальной моторики кишечника, нормализацию нервной и эндокринной регуляции функции кишечника.

Грудное молоко с его нутритивными и функциональными компонентами является биологической системой, обеспечивающей не только оптимальное физическое развитие, но и лучшее нервно-психическое развитие, профилактику инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Не важно, вскармливается малыш непосредственно из груди матери или получает сцеженное материнское молоко, если временно не может быть приложенными к груди с первых дней своей жизни. Ряд молекул, содержащихся в зрелом молоке и молозиве, дополняют врожденный иммунитет, воздействуя на состав микробиома ребенка. К антимикробным факторам, из которых некоторые активируются при частичном переваривании молока, относятся жирные кислоты и пептиды, входящие в состав молока. Секреторный IgA, лактоферрин, лизоцим, липопротеин-липаза, а также растворимые сигнальные молекулы модулируют локальный и системный иммунитет новорожденного [29]. Хорошо изучено ингибирующее действие бактерий на сосках, ареоле молочных желез и молока на патогенные

микробы, а также положительное селективное влияние на симбиотическую микробиоту живых бактериальных клеток и продуктов, которые способствуют настройке толерантных ответов у ребенка.

Эпигенетические факторы могут вмешиваться в любое время на протяжении всей жизни индивидуума [30]. Однако, критическим окном следует считать первые часы и дни жизни.

Важность материнских лактобацилл подтверждают исследования по микробиоте кишечника здоровых новорожденных на 1, 7 сутки, в 1 месяц жизни. Видовое разнообразие микроорганизмов появляется после первых суток жизни; лактобактерии значительно преобладают над бифидобактериями в возрасте 1–2 месяцев, далее – преобладают бифидобактерии. Кишечник новорожденного (доношенного и недоношенного) способен акцептировать лактобактерии, что связано с интранатальным созреванием Толл-подобных рецепторов. Для акцептирования и адгезии бифидобактерий нужны зрелые энтероциты кишечника. Поэтому при применении пробиотиков у недоношенных бифидобактерии проходят кишечник «транзитом», но создают фон для колонизации другими облигатными анаэробами [19].

Таким образом, сами бактерии-комменсалы могут регулировать экспрессию генов, контролирующих барьерную функцию кишечника и переваривание пищи. Компоненты грудного молока контролируют баланс про- и противовоспалительных реакций, являющихся решающими в сохранении нормальных функций кишечника.

При комбинированной пробиотической терапии у новорожденных (лактобактерии + бифидобактерии) уровень ДНК бифидобактерий очень низкий, они не задерживаются в кишечнике, а уровень ДНК лактобацилл очень высокий [19].

Хотя многие эпигенетические механизмы остаются неясными, польза грудного вскармливания в отношении снижения риска развития НЭК, инфекционной патологии, ожирения и связанных с ним метаболических расстройств, а также, рака груди может частично объясняться эпигенетической моделью. Грудное молоко, влияя на экспрессию гена без изменения нуклеотидной последовательности ДНК, может в положительную сторону менять фенотип и исходы развития заболевания, даже если есть генетическая предрасположенность к той или иной патологии [31].

Взаимовлияние двух систем: центральной нервной системы и энтеральной системы относится в настоящее время к важной теме научного интереса без ясного механизма взаимодействия [32].

Питание является одним из основных факторов, влияющих на развитие головного мозга с точки зрения не только морфологии, но и нейрохимии и нейрофизиологии [33].

Энтеральная нервная система ребенка выполняет ряд функций без контроля ЦНС. Существует двунаправленное взаимодействие: кишечная микробиота – головной мозг.

В последние годы получены новые научные данные о несомненной важности лактобацилл матери в формировании эндомикроэкологической системы, их участия в критические окна для последующего эпигенетического программирования жизни и развития, определения последующего здоровья ребенка. В особую группу риска включают новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения. Фекальная микробиота детей, рожденных естественным путем, в большей степени определяется микроорганизмами, транслоцируемыми из вагинального содержимого матерей: преобладали бактерии родов *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Atopobium*. У детей, рожденных путем кесарева сечения, бактериальный состав фекалий был наиболее близким к микробиоте кожи матери. Н.Е. Jakobsson et al. (2014) установили, что у таких детей в течение первых двух лет жизни отмечается более низкое микробное разнообразие, характеризующееся медленным становлением популяций *Bacteroidetes* и пониженным Th1-ответом [34].

Влияние переноса микробиоты влагалища на развитие нервной системы и микробиом новорожденных, рожденных путем кесарева сечения описано в слепом рандомизированном контролируемом исследовании. Обтирание новорожденных тампонами, пропитанным вагинальным содержимым, которые были введены перед профилактическим приемом антибиотиков до кесарева сечения во влагалище матери, приводило к значительному обогащению их микробиома представителями *Lactobacillus* и *Bacteroides* (ВМТ). Развитие нервной системы у младенцев, измеряемое по шкале «Возраст и стадии» (ASQ-3) через 6 месяцев, было значительно выше при ВМТ, чем в группе сравнения. ВМТ значительно ускоряла созревание кишечной микробиоты и регулировала уровни определенных фекальных метаболитов и метаболические функции, включая метаболизм углеводов, энергии и аминокислот, в течение 42 дней после рождения [35, 36].

Помимо генетических факторов, характера родоразрешения и вскармливания, на формирование микробиома и иммунитета у новорожденного в той или иной мере оказывают влияние особенности питания, опыт приема антибиотиков и факторы окружающей среды.

Применение антибиотиков в антенатальный ранний неонатальный периоды распространено в акушерстве и неонатологии, но они увеличивают число поздних неонатальных инфекций. Дисбиоз у новорожденных детей в критический период жизни, связанный как с перфичной колонизацией, так и с применением антибиотиков, может иметь длительные и непредотвратимые последствия иммунной и метаболической функций организма и не обеспечивают защиту колонизации от потенциальных патогенов на поверхности кишечника, провоцируя воспаление, некротизирующий энтероколит (НЭК), поздний неонатальный сепсис с повреждением печени, легких и головного мозга [37, 38, 39]. Очевидно, что эта область научных исследований нуждается в дальнейшем изучения и внимания как неонатологов, так и педиатров.

Литература | References

1. Sokolov P.L., Chebanenko N.V. Options and periods of epigenetic influences on the development of the fetus. *Doctor.Ru.* 2023;22(3):61–64. (in Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2023–22–3–61–64.
Соколов П.Л., Чебаненко Н.В. Варианты и периодичность эпигенетических влияний на развитие плода. *Доктор.Ру.* 2023;22(3):61–64. doi: 10.31550/1727–2378–2023–22–3–61–64.
2. Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D., Putter H., Blauw G.J., Susser E.S., Slagboom P.E., Lumey L.H. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Nov 4;105(44):17046–9. doi: 10.1073/pnas.0806560105.
3. World Health Organization. Long-term consequences of breast-feeding: a systematic review. WHO; Geneva, Switzerland: 2013. Всемирная организация здравоохранения. Долгосрочные последствия грудного вскармливания: систематический обзор. ВОЗ; Женева, Швейцария: 2013..
4. Yankovskyy D.S., Antipkin J.G., Dyment G.S., Znamenskaya T.K., Shunko E.E., Davydova J.V. [Microbial ecology of newborns: features of microbiome formation and prevention of its disorders]. *Neonatology, surgery and perinatal medicine.* 2015;5(2): 93–105. (in Russ.)
5. Arbolea S., Watkins C., Stanton C., Ross R.P. Gut Bifidobacteria Populations in Human Health and Aging. *Front Microbiol.* 2016 Aug 19;7:1204. doi: 10.3389/fmicb.2016.01204.
6. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun 8; 336(6086):1268–73. doi: 10.1126/science.1223490.
7. Ardisson A.N., de la Cruz D.M., Davis-Richardson A.G. et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.* 2014 Mar 10;9(3): e90784. doi: 10.1371/journal.pone.0090784.
8. Satokari R., Grönroos T., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* 2009 Jan;48(1):8–12. doi: 10.1111/j.1472–765X.2008.02475.x.
9. Whiteman H. (2014). Placenta ‘not a sterile environment’, study suggests. *Medical News Today.* // <http://www.bodyecology.com/.../what-pregnant-women-ne>.
10. Hamzelou J. Babies are born dirty, with a gutful of bacteria. *New Scientist.* 2012. 214: 2.
11. Miller E.A., Beasley D.E., Dunn R.R., Archie E.A. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol.* 2016 Dec 8;7:1936. doi: 10.3389/fmicb.2016.01936.
12. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011;108 Suppl 1, 4680–4687.
13. Yatsunenko T., Rey F.E., Manary M.J., Trehan I., Dominguez-Bello M.G., Contreras M. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486, 222–227.
14. Kroon S.J., Ravel J., Huston W.M. Cervicovaginal microbiota, women’s health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2018; 110 (3): 327–36.
15. Belmer S.V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Bataev S.M., Bekhtereva M.K. et al. [Children’s gastroenterology. National leadership. Brief edition]. Moscow, 2024. (in Russ.)
Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Батаев С.М., Бехтерева М.К. и др. *Детская гастроэнтерология. Национальное руководство. Краткое издание / Москва, 2024.*
16. Jiménez E., Fernández L., Marín M.L., Martín R., Odriozola J.M., Nueno-Palop C. et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol.* 2005;51, 270–274.
17. Rozenfeld C.S. The placenta-brain-axis. *J. Neurosci. Res.* 2021; 99(1):271–83.
18. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun 8; 336(6086):1268–73. doi: 10.1126/science.1223490.
19. Preputievich T.V. [Forecasting, prevention and correction of microbiota disorders in mother and newborn]. 6th annual multidisciplinary conference «Pathophysiology, clinical picture and consequences of microbiota disorders» May 20–21, 2023. (in Russ.)
Препутиевич Т.В. Прогнозирование, профилактика и коррекция нарушений микробиоты у матери и новорожденного. 6 ежегодная мультидисциплинарная конференция «Патофизиология, клиника и последствие нарушений микробиоты 20–21 мая 2023 г.
20. Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Timoshina I.V., Pripitnevich T.V. [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 61–5. (in Russ.) doi: 10.24411/2303–9698–2019–14004.
Ходжаева З.С., Горина К.А., Тимошина И.В., Припутневич Т.В. Программирование здоровья новорожденного – роль материнского микробиома // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019. Т. 7, № 4. С. 61–65. doi: 10.24411/2303–9698–2019–14004
21. Lukyanova O.L., Borovik T.E., Belyaeva I.A., Namazova-Baranova L.S., Yatsyk G.V., Bombardirova E.P., Skvortsova V.A., Shchepkina E.V. The development of donated breast milk banks in russia: necessity and possibilities. Survey results within the pilot project of a donated breast milk bank powered by the federal state budgetary scientific institution «scientific centre of children’s heal. *Current Pediatrics.* 2015;14(1):145–154. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v14i1.1274.
Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Яцык Г.В., Бомбардирова Е.П., Скворцова В.А., Щепкина Е.В. Необходимость и возможность создания банков донорского грудного молока в России: результаты социологического опроса в рамках пилотного проекта банка донорского молока на базе ФГБНУ «научный центр здоровья детей». *Вопросы современной педиатрии.* 2015;14(1):145–154. doi: 10.15690/vsp.v14i1.1274.
22. Latuga M.S., Stuebe A., Seed P.C. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin. Reprod. Med.* 2014;32, 68–73.
23. Hunt K.M., Foster J.A., Forney L.J., Schutte U.M., Beck D.L., Abdo Z. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One.* 2011;6: e21313.
24. Lif Holgersson P., Harnevik L., Hernell O., Tanner A.C., Johansson I. Mode of birth delivery affects oral microbiota in infants. *J. Dent. Res.* 2011;90:1183–1188.
25. Barker D.J. Developmental origins of chronic disease. *Public Health.* 2012;126: 185–9.

26. Calkins K., Devaskar S.U. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011 Jul;41(6):158–76. doi: 10.1016/j.cpped.2011.01.001.
27. Mutch D.M., Wahli W., Williamson G. Nutrigenomics and nutrigenetics: The emerging faces of nutrition. *FASEB J*. 2005; Vol. 19: 1602–16.
28. Но Е., Zempleni J. Overview to symposium «Nutrients and epigenetic regulation of gene expression». *J Nutr*. 2009; Vol. 139: 2387–8.
29. Lawrence R.M., Pane C.A. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2007;37: 7–36.
30. Tammen S.A., Friso S., Choi S.W. Epigenetics: The link between nature and nurture. *Mol Aspects Med*. 2013; 34: 753–64.
31. Heal the mother, heal the baby: epigenetics of breastfeeding and the human microbiome. *Breastfeeding Review*. 22(1), 7–9.
Исцели мать, исцели ребенка, эпигенетика грудного вскармливания и микробиома человека. Обзор грудного вскармливания, 22 (1), 7–9.
32. Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp. Pract*. 1999;34:31–52.
33. Anjos T., Altmae S., Emmett P., Tiemeier H. et al. Nutrition and neurodevelopment in children: Focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr*. 2013; Vol. 52: 1825–42.
34. Funkhouser L.J., Bordenstein S.R. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*. 2013;11: e1001631. doi: 10.1371/journal.pbio.1001631.
Лепенг Чжоу, Вэнь Цю, Цзе Ван, Тяньлу Чен, Ри-Хуа Се, Янь Хэ Yan He et al. / *Cell Host & Microbe*, 2023.
35. David Roseborough *Cell Host Cell Host & Microbe*. doi: 1016/g.chom.2023.05.22.
36. Fulde M., Sommer F., Chassaing B. et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature*. 2018 Aug;560(7719):489–493. doi: 10.1038/s41586-018-0395-5.
37. Zeissig S., Blumberg R.S. Life at the beginning: perturbation of the microbiota by antibiotics in early life and its role in health and disease. *Nat Immunol*. 2014 Apr;15(4):307–10. doi: 10.1038/ni.2847.
38. Didier C., Streicher M.P., Chognot D. et al. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr*. 2012 Apr;171(4):681–7. doi: 10.1007/s00431-011-1639-7.
39. Lavrentyev S.N., Petrova A.S., Kondratyev M.V et al. MicroRNA: problems of conservation in expressed breast milk. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022; 20(4): 81–88. (In Russ.) doi: 10.20953/1727-5784-2022-4-81-88.
Лаврентьев С.Н., Петрова А.С., Кондратьев М.В. и соавт. МикроРНК: проблемы консервации в сцеженном грудном молоке. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(4): 81–88. doi: 10.20953/1727-5784-2022-4-81-88.

CEDHWP

