



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

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Грудное вскармливание и вращательная механика сердца в процессе постнатального онтогенеза у детей (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Павлюкова Е.Н. – концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, их интерпретация, активное участие в написании первого варианта статьи, утверждение окончательной версии для публикации; Колосова М.В. – концепция и дизайн исследования, получение и анализ данных, их интерпретация, активное участие в написании первого варианта статьи, утверждение окончательной версии для публикации; Неклюдова Г.В. – получение и анализ данных, участие в переработке и трактовке полученных результатов, активное участие в написании первого варианта статьи; Карпов Р.С. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Финансирование. Исследование выполнено в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний». Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021).

Информированное согласие. Законные представители пациентов подписали информированные согласия.

Подана: 26.09.2022

Принята: 20.02.2023

Контакты: pavluk@cardio-tomsk.ru

Резюме

Прогрессивный взгляд на биологию лактации и физиологию грудного вскармливания позволяет рассматривать грудное молоко кормящей женщины в качестве «живой системы и иммунного органа». Обнаружение в составе грудного молока различных пулов клеток, включая стволовые клетки грудного молока, а также экзосом, содержащих микроРНК, делает возможным понимание и объяснение на новом уровне особенностей развития сердечно-сосудистой системы у взрослых и детей, рожденных недоношенными и получавших в течение первого года жизни различные варианты вскармливания. Отсутствие при вскармливании детей первого года жизни грудного молока приводит к более выраженным изменениям морфологии (ремоделированию) и функциональных характеристик сердца, преобладанию особых («реверсивных») форм вращения левого желудочка, что свидетельствует о специфичных закономерностях формирования механики, роста и развития детского сердца у рожденных преждевременно в постнатальный период. Междисциплинарный подход, изучение грудного молока с точки зрения сложной биосистемы, а не только как источника питательных веществ помогут установить влияние характера вскармливания детей до года на процессы постнатального роста и развития детского сердца при условии наличия фактора недоношенности в анамнезе. Дальнейшее исследование влияния на организм недоношенного ребенка компонентов грудного молока призвано революционно изменить традиционные представления о биологии лактации

и физиологии грудного вскармливания, а также существенно скорректировать теоретические фундаментальные постулаты по физиологии/патофизиологии постнатального роста, развития и функции сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: вскармливание, грудное молоко, дети, недоношенность, детское сердце, механика левого желудочка

Pavlyukova E.¹ ✉, Kolosova M.², Neklyudova G.¹, Karpov R.¹

¹ Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Breastfeeding and Rotational Mechanics of the Heart during Postnatal Ontogenesis in Children (A Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Pavlyukova E. – study concept and design, data acquisition, analysis and interpretation, active participation in writing the first version of the article and approval of the final version for publication; Kolosova M. – study concept and design, data acquisition, analysis and interpretation, active participation in writing the first version of the article and approval of the final version for publication; Neklyudova G. – acquisition and analysis of data, participation in results processing and interpretation and active participation in writing the first version of the article; Karpov R. – study concept and design and approval of the final version of the article for publication.

Funding. The study was performed in accordance with the plan of the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center, within the fundamental topic "Fundamental aspects of the formation of structural and functional changes in the heart and blood vessels in different age groups at preclinical, clinical stages and after hemodynamic correction of cardiovascular diseases". None of the authors had a financial interest in the presented materials or methods.

Ethics statement. The study was approved by the ethics committee of the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 210 dated February 18, 2021).

Informed consent. The legal representatives of the patients signed informed consents.

Submitted: 26.09.2022

Accepted: 20.02.2023

Contacts: pavluk@cardio-tomsk.ru

Abstract

A progressive outlook on the biology of lactation and the physiology of breastfeeding allows the breast milk of a nursing woman to be considered as a "living system and immune organ." Discovering of various cell pools in breast milk, including breast milk stem cells and exosomes containing microRNAs, makes it possible to understand and explain at one new level features of cardiovascular system development in adults and prematurely born children received various feeding options during the first year of life. The absence of breast milk during feeding of children in the first year of life leads to more pronounced changes in morphology (remodeling) and functional characteristics of the heart and the prevalence of special ("reversible") forms of left ventricular rotation, indicating specific patterns in formation of mechanics, growth and development of heart in children born prematurely in postnatal period. An interdisciplinary approach and the study of breast milk in terms of a complex biosystem and not only as a source of nutrients would help to establish the impact of the nature of feeding children under one year of age on processes of postnatal growth and development of child heart, under condition of

prematurity factor in the history. Further investigation of breast milk components' impact on premature infant's organism is intended to breakthrough conventional conceptions of lactation biology and breastfeeding physiology as well as to adjust in substantial way theoretical fundamental postulates on the physiology/pathophysiology of postnatal growth, development and function of the cardiovascular system.

Keywords: feeding, breast milk, children, prematurity, children's heart, left ventricular mechanics

Грудное вскармливание является крайне важным и необходимым этапом в процессе постнатального онтогенеза, имеет решающее значение для выживания новорожденных в критические периоды. Каждый вид млекопитающих для удовлетворения потребностей новорожденных и младенцев формирует в ходе эволюции уникальный состав молока [1, 2]. Грудное молоко кормящей женщины, по современным представлениям, является «живой» [1], «метаболической/эндокринной сигнальной системой» [3], «может рассматриваться как иммунный орган» [1, 4]. Компоненты триады «мать – грудное молоко – младенец» тесно связаны друг с другом и влияют на траекторию развития младенца [4]. Грудное молоко представляет собой сложный механизм для постнатального роста и программирования организма ребенка [3–7] (рис. 1).

Клетки, обнаруженные в грудном молоке, объединены в две основные группы – клетки крови и клетки молочной железы. В данных путях идентифицированы небольшие группы клеток-предшественников или стволовых клеток [1, 7–10]. Грудное молоко женщины содержит также факторы роста, цитокины, медиаторы клеточного иммунитета [8], микронутриенты [9], иммуноглобулины [11].

Стволовые клетки, выделенные из грудного молока человека, экспрессируют маркеры CD14, CD31, CD45 и CD86; идентифицирована также группа маркеров CD13, CD29, CD44, CD105, CD106, CD146, CD166 [12]. Плюрипотентные и мультипотентные стволовые клетки из образцов грудного молока демонстрируют клеточные маркеры, типичные для мезенхимальных стволовых клеток (CD90, CD105 и CD73) [10], количество которых достигает порядка 6–15% клеток [12]. Маркеры стволовых клеток (embryonic (OCT4, SOX2, HLA-DR, NANOG, SSEA 4 и TRA-1), hematopoietic (CD33, CD34, CD45, CD117), neural (CD133, Nestin), mesenchymal (CD 29/44/73/90/271/146/106, SCA1) stem cell markers), содержащихся в молозиве и молоке кормящей женщины, характеризовались более высокой степенью экспрессии в молозиве по сравнению со свежим грудным молоком [1, 4, 9]. Стволовые клетки молочной железы идентифицированы путем определения маркеров цитокератина (cytokeratin; CK5, CK14 и CK19) и нестина (nestin) [4, 10]. Миоэпителиальные клетки грудного молока женщины экспрессируют CK5, CK14, CK18, CK19, CD49f, SMA [10].

Доказано, что поддержание и возобновление клеточного состава практически всех тканей организма человека, включая миокард, происходят благодаря пролиферации и дифференцировке соответствующих тканеспецифичных стволовых клеток. Наряду с тканеспецифичными стволовыми клетками у млекопитающих обнаружены и другие типы стволовых клеток, названные мезенхимальными [1, 9, 13]. Способность

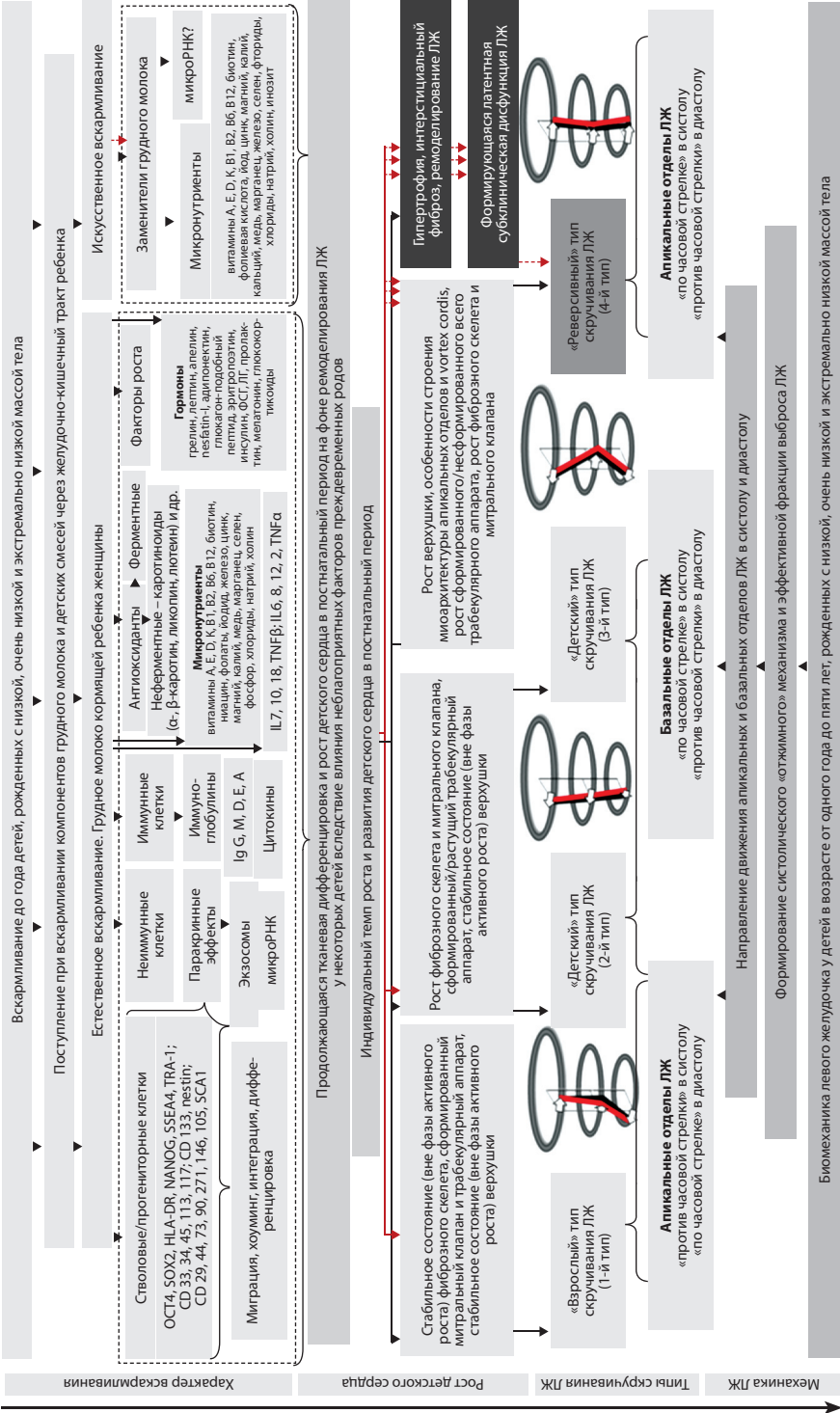


Рис. 1. Влияние вскармливания в течение первого года жизни на формирование ротационных механизмов ЛЖ у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, в процессе постнатального онтогенеза (гипотеза)
Fig. 1. The effect of feeding during the first year of life on the formation of LV rotational mechanisms in children aged one to five years, born with low, very low and extremely low body weight, during postnatal ontogenesis (hypothesis)

стволовых клеток грудного молока дифференцироваться в нейроны, адипоциты, гепатоциты, хондроциты, бета-клетки поджелудочной железы, остециты и кардиомиоциты сделала их перспективным источником стволовых клеток в регенеративной медицине [4, 12, 14].

Определенные типы клеток, присутствующие в грудном молоке, способны миновать барьеры желудочно-кишечного тракта и «заселять» органы ребенка (селезенку, печень, двенадцатиперстную кишку, лимфатические узлы, пейеровы бляшки, тимус, головной мозг, костную ткань, ткань детского сердца) [1, 14–16]. Выживание клеток грудного молока в условиях желудочно-кишечного тракта ребенка, проникновение их в лимфо- и кровообращение, сохранение жизнеспособности извлеченных из желудка новорожденных клеток на 80% обеспечивается рядом механизмов [14]. Во-первых, клетки грудного молока (например, Т- и В-лимфоциты) постоянно попадают в молочную железу матери из кровотока до и во время лактации [17]. Активированные лейкоциты могут проходить через сосудистый эндотелий путем комплексного процесса – адгезии, диапедеза и миграции клеток [14]. Механизм транспорта материнских лимфоцитов через ткань молочной железы в молоко во время лактации также обусловлен миграцией. Лимфоциты, экспрессирующие хемокиновые рецепторы, «ощущают» разницу концентрации хемокинов, продуцируемых эпителиальными клетками молочной железы (CCL2 и CCL28), и мигрируют по градиенту в области высокой концентрации [17]. Мезенхимальные стволовые клетки реализуют механизм миграции в ткани, аналогичный используемому лейкоцитами, но время миграции существенно больше (60–120 минут). Прежде чем мезенхимальные стволовые клетки мигрируют через стенку сосуда, они катятся по его поверхности, находят лучшее место для адгезии и затем трансмигрируют через эндотелий [18]. Стволовые клетки могут использовать своеобразный тип экстравазации – ангиопеллез, при котором стволовая клетка относительно пассивна, в то время как сосудистая стенка подвергается ремоделированию для ее «продавливания» [14].

Во-вторых, активность пищеварительных ферментов и содержимого желудка у новорожденных ниже, чем в зрелом кишечнике [14]. В ранний постнатальный период кислотность желудочного сока в большей степени обеспечивается не хлористоводородной кислотой, а молочной, так как париетальные клетки еще не способны синтезировать HCl. У новорожденных детей pH желудочного содержимого находится в диапазоне от слабоосновного или нейтрального до слабокислого (pH=6). В первые 6–12 часов жизни pH секрета у ребенка уменьшается до 1–2 единиц, затем в течение первой постнатальной недели достигает 4–6 единиц [19]. У детей грудного возраста кислотность желудочного сока умеренная (pH=3,0–5,0). К концу первого года жизни объем секреции (напряжение, скорость) достигает одного миллилитра в минуту и pH секрета снижается [19, 20].

В-третьих, проницаемость кишечника для макромолекул и клеток в неонатальном периоде выше, чем в зрелом кишечнике, что способствует их перемещению и сохранению жизнеспособности [14, 16]. Лейкоциты грудного молока мигрируют сквозь стенку кишечника посредством диапедеза, далее попадая в кровоток. Материнские Т-лимфоциты грудного молока обнаруживаются в ткани пейеровых бляшек, поскольку их проницаемость у новорожденных выше, чем других областей кишечника [14]. Через 24 часа после употребления материнского молозива в пищу новорожденным

лейкоциты молозива до попадания в кровоток обнаруживаются на поверхности эпителия, в lamina propria и подслизистой оболочке тонкой кишки [10].

Согласно современным представлениям, материнские стволовые/прогениторные клетки грудного молока с мультилинейным потенциалом также выживают в желудочно-кишечном тракте ребенка, пересекают слизистую оболочку путем диапедеза, проникают в кровоток, мигрируют (хоуминг) и далее интегрируются в разные органы ребенка, где дифференцируются в функциональные клетки [10]. Подобный феномен представляет собой определенный тип микрохимеризма [21], при котором «посеянные» клетки могут выживать в течение нескольких лет, и вполне возможно, что клетки, происходящие из грудного молока, следуют этой судьбе [1]. Сообщается, что материнские клетки могут проникать в органы ребенка и способствовать их функции, как, например, в случае обнаружения материнских клеток в сердце ребенка в виде дифференцированных кардиомиоцитов [14]. В то же время клетки-предшественники тканей сердца, обладая способностью дифференцироваться в основные клетки миокарда и сосудов сердца, находясь иерархически между стволовыми и зрелыми клетками, могут существовать в течение нескольких дней (эксперимент) или в течение нескольких недель (у плода человека), что свидетельствует об их важной роли в формировании сердца человека [22].

На основании экспериментальных данных и теоретических расчетов передача жизнеспособных клеток грудного молока, среди которых содержится значительное количество стволовых клеток, находящегося на грудном вскармливании ребенку оценена как $4 \times 10^6 - 17 \times 10^9$ за сутки [14]. Стволовые клетки грудного молока, количество которых в течение дня у младенца, получающего грудное молоко, может достигать миллиарда [10], обнаруживаются между кардиомиоцитами в кровеносных сосудах [14] и в соединительной ткани детского сердца [15]. Диапазон возможностей стволовых клеток грудного молока в известной степени аналогичен возможностям пула мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. В ответ на сигналы повреждения мезенхимальные стволовые клетки костного мозга могут перемещаться из своей ниши в периферическое кровообращение и проходить через стенки сосудов, чтобы достичь тканей-мишеней. На процесс их доставки влияют химические факторы (хемокины, цитокины, факторы роста) и механические факторы (гемодинамические силы, приложенные к стенкам сосудов в виде напряжения сдвига, циклического растяжения сосудов, жесткость внеклеточного матрикса) [23].

Дальнейшая судьба материнских клеток грудного молока в тканях ребенка может реализовываться по следующим сценариям. Установлено, что дифференцировка стволовых клеток в миокарде происходит за счет влияния микроокружения и прямой межклеточной сигнализации, когда соседние клетки регулируют направление дифференцировки путем межклеточной сигнализации. Механизмы взаимодействия стволовых/прогениторных клеток с кардиомиоцитами могут осуществляться через прямые контакты клеточных мембран, обмен цитоплазматическими сигналами и слияние клеток. Очевидно, что для полноценной регенерации миокарда стволовые клетки должны не просто дифференцироваться в кардиомиоциты, но и полностью интегрироваться в миокард с образованием соответствующих электрических и цитоплазматических связей, поскольку, не включившись в единый функциональный синцитий сердечной мышцы, даже дифференцировавшиеся в кардиомиоциты клетки не смогут улучшить функционирование миокарда [24–26]. Данные факты позволяют

предположить: процессы дифференцировки стволовых/прогениторных клеток идут параллельно с образованием устойчивых связей с кардиомиоцитами хозяина (ребенка), более того, именно образование таких контактов может служить сигналом для начала специализации недифференцированной клетки. В настоящее время экспериментальное подтверждение получили три основных типа взаимодействия стволовых/прогениторных клеток с кардиомиоцитами: слияние клеток, образование межклеточных контактов классического типа (щелевые «gap» контакты) и туннельных нанотрубочек [24, 25, 27, 28].

Тонкие мембранные каналы (туннельные нанотрубочки) [25, 29, 30] способны осуществлять передачу различных внутриклеточных компонентов между клетками, расположенными далеко друг от друга, что отличает их от щелевых контактов, соединяющих клетки только при тесном соприкосновении мембранных поверхностей [24, 25]. Туннельные нанотрубочки выявлены между прогениторными клетками и кардиомиоцитами [31], между кардиомиоцитами и мезенхимальными стволовыми клетками человека. Диаметр туннельных нанотрубочек составляет от 50 до 200 нм, а длина – до 100 мкм; между стволовыми клетками и кардиомиоцитами диаметр туннельных нанотрубочек находится в диапазоне от 50 до 800 нм, а длина колеблется от 5 до 120 мкм [25]. Формирующиеся туннельные нанотрубочки сначала напоминают филоподии, но когда достигают соседней клетки и сливаются с ее мембраной, то образуют прямые неветвящиеся нити, по которым возможен активный транспорт (митохондрий, мембранных везикул лизосомальной/эндосомальной природы), свидетельствующий о возможности передачи информации таким путем из клетки в клетку [24, 32].

Помимо передачи мембранных структур по нанотрубочкам, их образование обеспечивает наличие цитоплазматических мостиков между связанными клетками, по которым могут передаваться сигнальные молекулы и низкомолекулярные компоненты цитоплазмы. Между контактирующими клетками образуется единое цитоплазматическое пространство, объединяющее их и обеспечивающее согласование ионных токов и электровозбудимости [24]. Необходимо отметить, что наиболее активно среди механизмов репаративного эффекта аллогенных гемопоэтических стволовых/прогениторных клеток помимо кардиомиогенеза и ангиогенеза путем дифференцировки трансплантированных клеток и (или) их слияния с клетками органов-мишеней также обсуждается механизм стимуляции ангиогенеза и репарации за счет паракринной индукции, стимулирующей регенерацию трансплантированными клетками, которые в свою очередь продуцируют большое количество цитокинов и факторов роста, регулирующих репаративные процессы миокарда [33]. Экзосомы и микроРНК, генерируемые различными клетками сердца (фибробластами, телоцитами, кардиомиоцитами, клетками-предшественниками, адипоцитами), активно участвуют в процессах миграции, пролиферации, апоптоза, гипертрофии, регенерации, ангиогенеза и восстановлении функции сердца [22].

Одним из недавних и очень интересных открытий является обнаружение экзосом, выделенных из грудного молока [3, 34–36]. Экзосомы представляют собой небольшие везикулярные тела (30–200 нм), высвобождаемые из плазматической мембраны клеток. Они играют решающую роль во многих физиологических процессах, включая межклеточную коммуникацию. Экзосомы грудного молока уменьшают обусловленное окислительным стрессом повреждение [34], поддерживают развитие

органов и систем ребенка, в частности иммунной системы; способны стимулировать рост эпителиальных клеток кишечника у младенцев даже при искусственном вскармливании [1, 37]. Экзосомы облегчают межклеточную коммуникацию, связываясь с рецепторами на поверхности клеток-реципиентов и перенося свой груз из клеток-доноров в клетки-реципиенты [38]. Молоко кормящей женщины содержит $2,18 \pm 1,53 \times 10^{11}$ везикул (экзосом) на миллилитр, средние размеры которых составляют $149,7 \pm 20,7$ нм [39].

Исследования молока человека *in vitro* подтвердили, что экзосомы могут поступать из системы пищеварения, всасываясь в кишечнике [37, 40]. После попадания при кормлении экзосомы грудного молока могут переносить микроРНК в органы-реципиенты. В качестве механизма переноса содержимого экзосом молока в клетки человека предложен эндоцитоз экзосом эндотелиальными клетками сосудов человека [7, 40, 41]. Экзосомы грудного молока выживают *in vitro* в имитирующих переваривание условиях желудочно-кишечного тракта при вскармливании недоношенного ребенка, поглощаются кишечным эпителием и далее локализуются в ядре [3, 40, 42]. Экзосомы грудного молока и полученные из молока микроРНК достигают тканей младенцев, циркулируя с кровью и лимфой [7, 16]. В дальнейшем материнские клетки в организме ребенка могут стать постоянным источником экзосом, продолжая воздействовать на детские ткани эпигенетически и/или посредством химических сигналов после прекращения грудного вскармливания [14].

Подобный уникальный эффект связан с паракринной активностью и мезенхимальных стволовых клеток, способных секретировать внеклеточные везикулы (экзосомы, микровезикулы и апоптотические тела). Состав внеклеточных везикул во многом совпадает с компонентами, содержащимися в клетках, из которых они происходят. Физиологически внеклеточные везикулы играют важную роль в регуляции биологических функций, гомеостаза и иммунного ответа детского организма. Факторы, содержащиеся в секретах, ответственны за большую часть эффектов, оказываемых мезенхимальными стволовыми клетками при регенерации поврежденного участка, включая защиту клеток от апоптоза, индукцию их пролиферации, предотвращение чрезмерного фиброза тканей, стимуляцию процесса ангиогенеза, иммуномодулирующие эффекты, а также индукцию дифференцировки эндогенных стволовых клеток [43].

Анализ нуклеиновых кислот, выделенных из экзосом грудного молока кормящей женщины, выявил около 452 пре-микроРНК, что составляет примерно 32% от 1424 микроРНК, описанных у человека. Распределение различных микроРНК в экзосомах молока человека неравномерно. Десять микроРНК составляют до 62% от общего числа микроРНК. Наиболее часто определяются в грудном молоке miR-30b-5p, miR-141-3p, miR-148a-3p, miR-182-5p, miR-let-7a-5p и miR-let-7f-5p, miR-29a-3p, miR-21-5p, miR-146b-5p, miR-182-5p, miR-200a-3p, miR-378a-3p. miR-148a-3p может составлять до 35% от общего числа микроРНК экзосом молока человека [44].

Преждевременные роды приводят к формированию специфичного профиля микроРНК и состава клеток грудного молока, отличных от параметров при доношенной беременности [3, 38, 45]. В образцах молозива, переходного и зрелого молока кормящих женщин обнаружены стволовые и иммунные клетки. Количество стволовых клеток оказалось значительно выше в зрелом молоке по сравнению с молозивом, а процентное содержание иммунных клеток в зрелом молоке было ниже, чем в

молозиве. Зафиксирована взаимосвязь содержания стволовых клеток грудного молока человека (SOX2, NANOG, OCT4, KLF4) не только с периодом лактации женщины, но и гестационным возрастом [45]. Подобный феномен, как предполагается, играет защитную роль у недоношенных детей. Особый интерес в данной проблеме представляет роль экзосом в доставке и защите микроРНК [3, 41, 42].

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 ткани сердца; ослабляет ишемически-реперфузионное повреждение миокарда посредством реализации противовоспалительного механизма. miR-148a-3p, определяющаяся в экзосомах грудного 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 [3, 42]. МикроРНК экзосом грудного молока при вскармливании детей, рожденных недоношенными и доношенными, могут способствовать миграции клеток [5]. Таким образом, 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 [3].

Протеомный анализ выявил различия состава секретом стволовых клеток грудного молока человека (мезенхимальных стволовых клеток) в состоянии гипоксии и без гипоксии [46]. Инкубация экзосом молока женщины с дендритными клетками приводит к DC-SIGN ингибированию возбудителя ВИЧ-инфекции и защите CD4⁺ Т-лимфоцитов от вируса, что объясняет факт отсутствия заражения грудных детей ВИЧ-инфицированными матерями [44].

Поскольку детские смеси не содержат или содержат очень мало микроРНК по сравнению с грудным молоком кормящей женщины, то присутствие микроРНК в экзосомах грудного молока может быть реальной причиной различий в течении процессов постнатального онтогенеза между младенцами, находящимися на грудном и на искусственном вскармливании [36, 42]. Данное обоснованное предположение делает весьма актуальным вопрос по коррекции/обогащению детских смесей микроРНК аналогично грудному молоку [3, 47], поскольку экзосомы и микроРНК в детских формулах не обнаруживаются [3, 39] или обнаруживаются в ничтожно малых концентрациях (например, miR-148a, miR-125b) [7, 36, 37, 44]. Неблагоприятные эффекты кормления младенцев детскими смесями могут усугубляться при использовании соевых формул из-за связывания (агглютинации) экзосом лектинами соевых смесей [48].

Необходимо повторно отметить, что клетки грудного молока человека [49] содержат в своем составе жизнеспособные многофункциональные стволовые клетки, выживающие в тканях младенца, естественным образом интегрирующиеся в них, передавая сигналы развития [50], а стадии лактации могут быть одним из факторов, влияющих на популяцию стволовых клеток [13]. Установлено, что молозиво является резервуаром гетерогенных стволовых клеток, которые могут быть использованы в биомедицинских и клинических целях [13]. Эффективность колониеобразования стволовых/прогениторных клеток, полученных из грудного молока женщин, родивших детей преждевременно (гестационный возраст менее 37 недель), была выше таковой у женщин, родивших доношенных детей (гестационный возраст более 37 недель), что может быть обусловлено функционированием эволюционно целесообразных компенсаторных механизмов, предназначенных для улучшения развития тканей и формирования органов недоношенных детей [51]. Сниженное содержание стволовых клеток грудного молока отмечено у кормящих женщин, страдающих ожирением [52].

Мезенхимальные стволовые клетки выделяют широкий спектр паракринных факторов, поддерживающих регенеративные процессы в поврежденных тканях. Существенной группой факторов с точки зрения процессов регенерации являются факторы роста с антиапоптотическим действием, в том числе: HGF (Hepatocyte growth factor), IGF-1 (Insulin-like growth factor 1), VEGF (Vascular endothelial growth factor), CINC-3, TIMP-1 (metallopeptidase inhibitor 1), TIMP-2 (metallopeptidase inhibitor 2), остеоопонтин, BDNF (Brain-derived neurotrophic factor). Способностью уменьшать фиброз тканей во время регенерации обладают секретируемые мезенхимальными стволовыми клетками факторы роста – KGF (Keratinocyte growth factor), Ang-1, SDF1, IGF-1, EGF, HGF, NGF, TGF- α . Большое значение для процессов регенерации также имеют факторы, стимулирующие пролиферацию: TGF- α (Transforming growth factor alpha), HGF, EGF (Epidermal growth factor), NGF (Nerve growth factor), bFGF (fibroblast growth factor), IGFBP-1, IGFBP-2 (insulin-like growth factor-binding protein) и M-CSF (macrophage colony-stimulating factor [43].

Грудное молоко – потенциальный источник биологически активных веществ, содержание которых подчиняется циркадным ритмам [53]. Функции гормонов и их эффекты в грудном молоке (паратиреоидный гормон, инсулин, лептин, грелин, апелин, несфатин-1 [54], обестатин и адипонектин) у младенцев еще недостаточно известны [55–57] (рис. 1). Многие факторы роста изучены относительно больше и, как известно, оказывают различное воздействие на кишечный тракт, сосудистую систему, нервную и эндокринную систему [43, 53, 55, 57].

Здоровье сердечно-сосудистой системы взрослых и детей, рожденных недоношенными, является областью постоянных исследований [58, 59]. Появляются новые свидетельства, указывающие на проблемы, с которыми сталкиваются рожденные недоношенными взрослые. Молодые люди, родившиеся недоношенными, демонстрируют уникальный фенотип сердца, характеризующийся уменьшением бивентрикулярного объема, относительно более низкой систолической и диастолической функциями, непропорциональным увеличением массы миокарда. Уникальный фенотип сердца, морфологические и функциональные различия сохраняются на разных этапах развития от рождения до молодого возраста [58, 59]. Клинически это может проявляться повышенным риском дебютов сердечно-сосудистых заболеваний (включая

ишемическую болезнь сердца), гипертонии и снижением толерантности к физической нагрузке. Подобные последствия, по-видимому, являются результатом раннего ремоделирования сердца вследствие преждевременных родов и связанных с этим сопутствующих состояний (незрелость ткани детского сердца, неблагоприятное влияние гипоксии/гипероксии, развитие воспаления и формирование интерстициального фиброза, применение глюкокортикостероидов, респираторной терапии в неонатальный период, наличие интеркуррентных заболеваний/состояний (например, бронхолегочной дисплазии, задержки внутриутробного развития и т. д.)) [58–61]. Раннее воздействие грудного молока замедляет или даже останавливает патологические изменения, смягчая долгосрочные неблагоприятные последствия преждевременных родов для здоровья сердечно-сосудистой системы [58, 59]. Установлено, что у детей, рожденных на сроке беременности 27,0 недели (26,0–28,0 недели), имевших средний вес при рождении 960 г (800–1138 г) и вскармливаемых грудным молоком, к возрасту одного года отмечаются положительные изменения структурно-функциональных характеристик левого и правого желудочков сердца [6].

Очевидное положительное влияние характера вскармливания на ротационные механизмы левого желудочка сердца, функциональные способности миокарда и фенотип сердечно-сосудистой системы у взрослых добровольцев, рожденных недоношенными, освещено в отдельных публикациях [60, 61]. Молодые взрослые, рожденные с массой тела менее 1850 г, которых в младенчестве кормили исключительно грудным молоком, имели улучшенные индекс конечного диастолического объема левого и правого желудочков ($P=0,04$; $P<0,001$) и индекс ударного объема ($P=0,01$) по сравнению с недоношенными ровесниками, вскармливаемыми в младенчестве исключительно детскими смесями [61].

Использование современных неинвазивных ультразвуковых технологий исследования сердечно-сосудистой системы у рожденных недоношенными детей позволило существенно расширить традиционные представления по физиологии и патофизиологии биомеханики детского сердца при условии учета в анамнезе информации о наличии факта преждевременных родов и о характере вскармливания до года [62].

В клинических исследованиях с применением неинвазивной ультразвуковой технологии диагностики «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) нами были описаны и классифицированы четыре модели вращательного движения ЛЖ, одновременно существующие у детей, рожденных недоношенными, включая ранее отмечавшееся только при патологии у взрослых вращательное движение верхушки в систолу «по часовой стрелке» («реверсивный» (четвертый) тип в оригинальной классификации) [62] (рис. 1–3).

Собственные фактические данные позволяют расширить традиционные представления о формировании систолического «отжимного» механизма левого желудочка (ЛЖ), обеспечивающего его эффективную работу, с учетом типа вскармливания и особенностей структуры ЛЖ детей, рожденных недоношенными. Установленным является факт одновременного существования различных типов скручивания ЛЖ в систолу у детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела (рис. 2). Количество «реверсивных» типов скручивания существенно превышало аналогичные значения у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными, но получавшими в течение первого года жизни только заменители

грудного молока (анализ таблиц сопряженности: $\chi^2=26,62$; $df=9$; $p=0,001$; $\Phi=0,45$; $CC=0,41$) [62].

Проведение дискриминантного анализа для изучения многомерного пространства признаков, характеризующих механику ЛЖ сердца, исследованную с использованием ультразвуковой технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain), в группе 237 детей от одного года до пяти лет (рожденных доношенными – 51 ребенок, рожденных недоношенными – 186 детей) [63], позволило нам при $F(8,462) = 100,84$ отнести к наиболее информативным критериям показатели «характер вскармливания до года» ($p=0,000000$), «масса тела при рождении» ($p=0,000000$), $Rotation_{\text{Апекс}}$ ($p=0,0098$). Для визуализации структуры распределения клинических групп детей в многомерном пространстве признаков использовали метод главных компонент с расчетом канонических переменных (рис. 4).

Данные, полученные с использованием дискриминантного анализа, свидетельствуют о неидентичности процесса постнатального онтогенеза ЛЖ у детей от одного года до пяти лет, рожденных с низкой массой тела, и детей-сверстников, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, что было неочевидно в случае применения методов одномерной статистики (рис. 4).

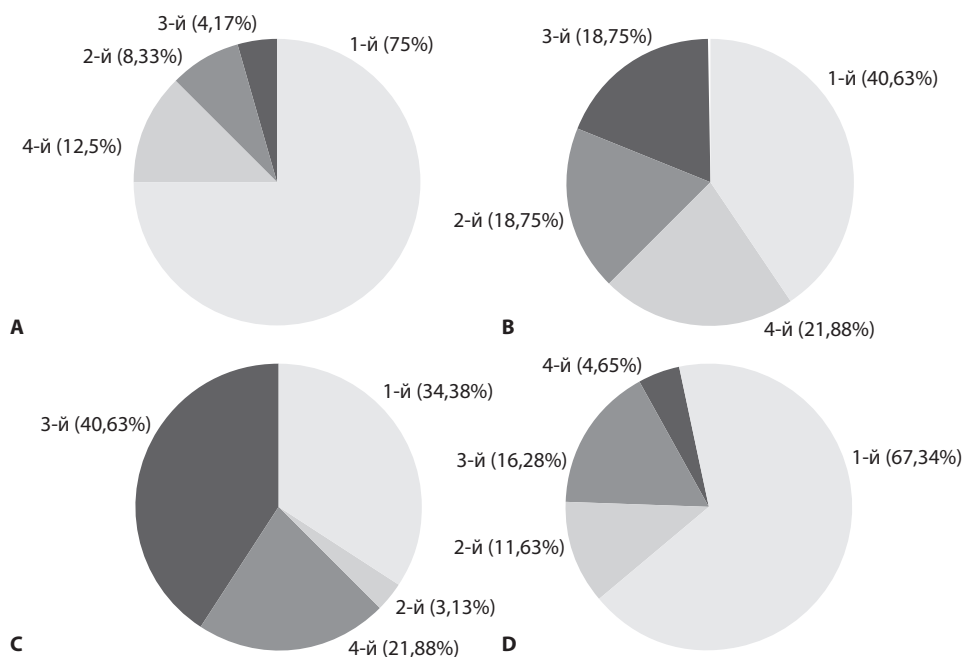


Рис. 2. Распределение типов скручивающего движения ЛЖ в систолу в зависимости от вида вскармливания в течение первого года жизни у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (А – естественное вскармливание, В – смешанное вскармливание, С – искусственное вскармливание), и детей, рожденных доношенными, получавших естественное вскармливание (D)

Fig. 2. Distribution of types of LV twist movement in systole depending on the type of feeding during the first year of life in children aged 1 to 5 years old, born with very low and extremely low body weight (A – natural feeding, B – mixed feeding, C – artificial feeding), and children born full-term, who received natural feeding (D)

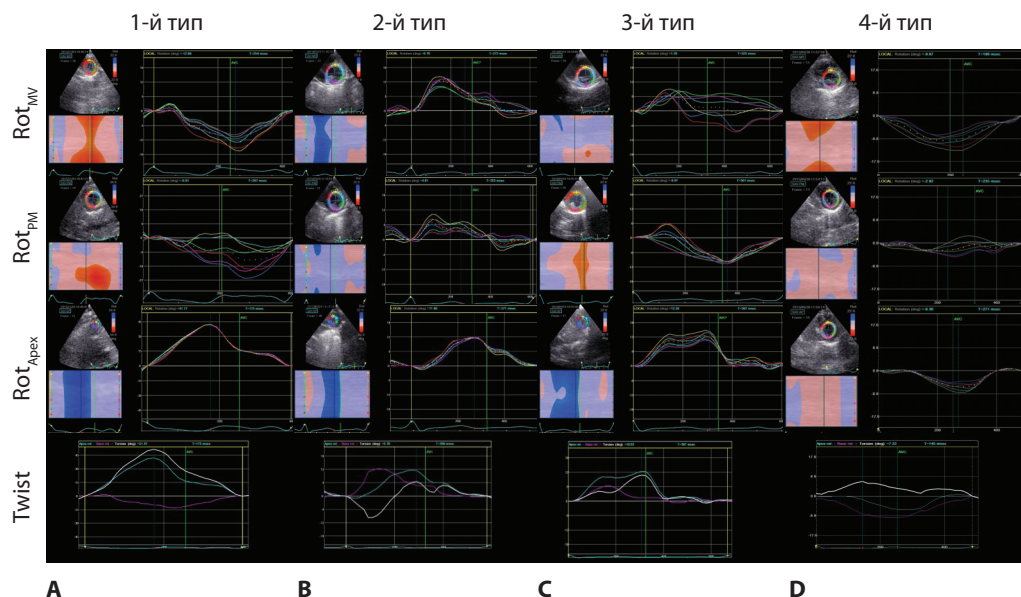


Рис. 3. Кривые скручивания (Twist) левого желудочка ребенка Л. 4 лет, рожденного на сроке гестации 26 недель, масса при рождении 1170 г, 1-й тип скручивания ЛЖ (А); ребенка С. 4 лет, рожденного на сроке гестации 29 недель, масса при рождении 1250 г, 2-й тип скручивания ЛЖ (В); ребенка В. 4 лет, рожденного на сроке гестации 30 недель, масса при рождении 1490 г, 3-й тип скручивания ЛЖ (С); ребенка К. 5 лет, рожденного на сроке гестации 31 неделя, масса при рождении 1460 г, 4-й («реверсивный») тип скручивания ЛЖ (D). Кривая белого цвета – скручивание ЛЖ, кривая розового цвета – ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов, голубого цвета – ротация ЛЖ на уровне верхушечных сегментов

Fig. 3. Curves of LV twist of a child L. 4 years old, born at a gestational age of 26 weeks, birth weight 1170 grams, type 1 LV twist (A); child S., 4 years old, born at a gestational age of 29 weeks, birth weight 1250 grams, type 2 of LV twist (B); child V., 4 years old, born at 30 weeks' gestation, birth weight 1490 grams, type 3 of LV twist (B); child K., 5 years old, born at a gestational age of 31 weeks, birth weight 1460 grams, 4th ("reverse") type of LV twist (G). White curve – left ventricular twisting, pink curve – left ventricular rotation at the level of the basal segments, blue – left ventricular rotation at the level of the apical segments

Установленные факты одновременного существования трансформирующихся друг в друга нескольких вариантов вращательного движения ЛЖ, увеличение количества клинических случаев с «реверсивным» типом скручивания ЛЖ [62] требуют объяснений. Понимание природы феномена повышения количества «реверсивных» типов скручивания у детей раннего и дошкольного возрастов, рожденных недоношенными, получавших в течение первого года жизни только заменители грудного молока по сравнению с группами детей, рожденных доношенными и недоношенными, но получавшими грудное молоко [62], возможно с привлечением современных знаний о природе контрактильно-ротационных процессов и анатомо-физиологических особенностях ткани сердца при недоношенности [64].

Известно, что фиброзный скелет (ФС), представляющий собой «плотную ткань в основании сердца» [65, 66], претерпевает существенные трансформации от эмбрионального до внутриутробного [67] и постнатального периодов, непрерывно

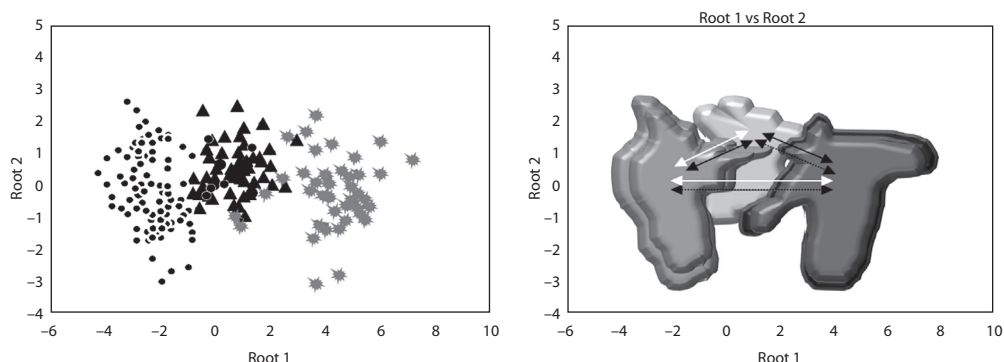


Рис. 4. Распределение клинических групп (НМТ (треугольники), ОНМТ и ЭНМТ (круглые черные точки), ДН (абстрактные серые фигуры)) в многомерном пространстве признаков (характер вскармливания до года, масса при рождении, Rot_{Apex}) с использованием дискриминантного анализа. Рисунок справа – схематически показано расстояние Махаланобиса между подмножествами точек, соответствующих анализируемым показателям в группах детей от 1 года до 5 лет, рожденных недоношенными с низкой массой тела (фигура в центре), с очень низкой и экстремально низкой массой тела (фигура слева), и рожденных доношенными (фигура справа) (собственные данные)

Fig. 4. Distribution of clinical groups (NMT (triangles), ONMT and ENMT (round black dots), DN (abstract gray figures)) in a multidimensional feature space (feeding pattern up to a year, birth weight, Rot_{Apex}) using discriminant analysis. Figure on the right – schematically shows the Mahalanobis distance between subsets of points corresponding to the analyzed indicators in groups of children from one to five years old, born prematurely with low body weight (figure in the center), with very low and extremely low body weight (figure on the left), and born full-term (figure on the right) (own data)

продолжая рост и развитие. В 20 недель гестации у плодов соединительная ткань в центральном фиброзном теле наиболее приближена по структуре к хрящевой [67]. Центральное фиброзное тело на 21–22-й неделях внутриутробного развития плода человека приобретает четырехугольную форму с оформленными отрогами разной толщины, содержит хондрогенные клетки, количество которых по сравнению с более ранними сроками гестации уменьшается [67, 68]. Однако «к рождению процесс формирования дефинитивного строения фиброзных треугольников, колец и центрального фиброзного тела не завершен» [67].

Неокончательно формируется от момента рождения и до 10 лет приблизительно недавно описанный элемент фиброзного скелета сердца – cardiac fulcrum (точка опоры), расположенный у аорты, ниже правого фиброзного треугольника и области начала правой коронарной артерии. Cardiac fulcrum характеризуется выраженными особенностями строения у плодов и детей, отличающими его от взрослых [69]. «Точка крепления или точка опоры сердца» (cardiac fulcrum) есть фиксированная область ФС, позволяющая осуществиться механике скручивания (вращению в противоположных направлениях основания и верхушки ЛЖ, движению, подобному «отжиму мокрого полотенца», облегчающему эффективную работу ЛЖ в систолу и диастолу и обеспечивающему изгнание содержимого ЛЖ) [69, 70]. По-видимому, данными процессами можно объяснить наличие «детских» типов скручивания, описанных нами ранее [62], при различных вариантах вскармливания у рожденных недоношенными

детей. Зафиксированный факт о нюансах строения ФС детского сердца не противоречит теоретическим знаниям по биологии лактации и составу грудного молока кормящей женщины, установившим способность стволовых (мезенхимальных) клеток грудного молока женщины к «перепрограммированию» для генерации широкого спектра тканей, включая дифференцировку в хондрогенные клеточные линии [9].

Бесспорно, важную роль в формировании особого варианта «отжимного механизма» ЛЖ (движение апикальных отделов в систолу «по часовой стрелке») играет верхушка детского сердца. Данное утверждение приобретает особый смысл и выглядит весьма логичным на фоне диагностированных морфологических признаков ЛЖ в условиях ремоделирования при недоношенности (шаровидная форма сердца, увеличение массы миокарда и толщины стенок ЛЖ, снижение объема камеры ЛЖ [71], «уменьшение конусности апикального отдела ЛЖ» [71], апикальное смещение [60]). Необходимо отметить, что любое увеличение сферичности ЛЖ у новорожденных ставит под угрозу целостность клапана в будущем, может привести к увеличению нагрузки и к потенциальному циклу неблагоприятного ремоделирования ЛЖ [71]. Патология ремоделирования ЛЖ при недоношенности в качестве особенностей и характера динамического изменения физиологических функций в неонатальный период выделяет функциональную и гистологическую незрелость миокарда, гипертрофию, увеличенное отложение интерстициального коллагена у новорожденных и признаки фиброза миокарда, неблагоприятное влияние гипероксии (в том числе при респираторной поддержке) [71].

У детей, рожденных недоношенными, очевиден вклад процессов «созревания» ткани сердца в возникновение разнообразия типов скручивания ЛЖ (включая «реверсивный» вариант). При анализе образцов сердец детей, рожденных на 22–27-й неделях гестации, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, обнаружены гиперэозинофилия, нарушения микроциркуляции, слабая экспрессия протеинов экстрацеллюлярного матрикса, очаговая деструкция крист митохондрий, лизис миофибрилл, сниженная экспрессия тропонина Т, увеличенная экспрессия TGF- β_1 (трансформирующего ростового фактора) [64].

По-новому на природу контрактильно-ротационных процессов детского сердца можно взглянуть, приняв во внимание прогрессивные представления о биологии стволовых клеток сердца [72, 73], учитывая тот факт, что стволовые клетки сердца и предшественники стволовых клеток сердца в основном расположены в предсердиях (включая межпредсердную перегородку), рассеяны по границе между предсердием и желудочком внутри эпикардального слоя, определяются в большей части миокарда желудочков, но преимущественно в апикальных отделах желудочка вдали от гемодинамического стресса [72, 73], то есть в областях сердца, наиболее активно участвующих в реализации торсионных механизмов в систолу и диастолу [62, 70].

Механизм возникновения «реверсивного» типа скручивания левого желудочка [62] связан со сложным движением верхушки сердца «по часовой стрелке» во время систолы, которое образуется, возможно, вследствие нарушения баланса «право»- и «лево»-ориентированных спиралей, сформированных доминирующими пучками кардиомиоцитов. Спиральная организация мышечных волокон, образующих левый и правый желудочки сердца как единую трехмерную синцитиеподобную структуру, представлена в современной интерпретации ленточной теории строения сердца F. Torrent-Guasp [70, 74].

Среди важнейших факторов в условиях преждевременных родов в анамнезе, определяющих генез контрактильно-ротационных процессов, включая возникновение «реверсивного» варианта движения в систолу апикальных отделов, выделяются не только фиброз и гипертрофия ЛЖ [64, 75], но и весьма вероятен вклад в механику ЛЖ хаотичного расположения мышечных волокон [64], уменьшенного количества [75] и незавершенной дифференцировки кардиомиоцитов [64].

Таким образом, учитывая высокие показатели преждевременных родов и увеличение выживаемости рожденных недоношенными, особый интерес для общественного здравоохранения представляет разработка стратегий первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в данной клинической группе [59]. Ремоделирование детского сердца, связанное с преждевременными родами и отмечаемое уже в неонатальный период (изменения массы, объема и формы ЛЖ), может объяснить повышенную смертность и заболеваемость болезнями сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые у молодых взрослых, рожденных недоношенными [71]. Установленная роль преждевременных родов в возникновении патологии сердечно-сосудистой системы у взрослых [76] позволяет заключить, что «преждевременные роды могут быть ранее неизвестным фактором риска развития сердечной недостаточности во взрослом возрасте». Регулярное и долгосрочное клиническое наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы у детей и взрослых, родившихся недоношенными, весьма важно и оправдано [59, 71].

Знания фундаментального характера о становлении вращательной механики ЛЖ детского сердца имеют определенно новое звучание в свете данных современной литературы о биологии лактации, о составе грудного молока кормящей женщины. Благодаря новым открытиям роли экзосом, микроРНК, стволовых клеток грудного молока [59, 77, 78], вклада антиоксидантной системы грудного молока [79, 80] в развитие новорожденных детей и детей раннего возраста в перспективе может быть пролит свет на взаимодействия между матерью и ребенком после рождения, установлено значение грудного вскармливания в формировании состояния здоровья ребенка и предотвращении заболеваний в более позднем возрасте. Отсутствие грудного молока при вскармливании детей первого года жизни приводит к более выраженным изменениям морфологии и функциональных характеристик ЛЖ в отдаленные временные промежутки [6, 61], преобладанию особых («реверсивных») форм вращения апикальных отделов ЛЖ в детском возрасте [62]. Данные факты свидетельствуют о специфичных закономерностях формирования механики ЛЖ, роста и развития детского сердца в постнатальный период в условиях недоношенности при различных вариантах вскармливания до года.

Таким образом, междисциплинарный подход в изучении грудного молока с точки зрения сложной биосистемы, а не только как источника питательных веществ, расширение знаний по физиологии/патофизиологии механики детского сердца у детей, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, помогут установить влияние характера вскармливания детей до года на процессы постнатального роста и развития в условиях недоношенности в анамнезе. Дальнейшие исследования воздействия компонентов грудного молока на организм ребенка не только призваны революционно изменить традиционные представления о биологии лактации и физиологии грудного вскармливания, но и существенно корректировать

теоретические постулаты по физиологии/патофизиологии механики детского сердца, открывая новые возможности для улучшения понимания важности естественного вскармливания.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V. Stem cells in human breast milk. *Human Cell*. 2019; 32(3):223–230. doi: 10.1007/s13577-019-00251-7
2. Sánchez C., Franco L., Regal P. Breast Milk: A Source of Functional Compounds with Potential Application in Nutrition and Therapy. *Nutrients*. 2021;13(3):1026. doi: 10.3390/nu13031026
3. Melnik B.C., Stremmel W., Weiskirchen R. Exosome-Derived MicroRNAs of Human Milk and Their Effects on Infant Health and Development. *Biomolecules*. 2021;11(6):851. doi: 10.3390/biom11060851
4. Pacheco C.M.R., Ferreira P.E., Saçaki C.S. In vitro differentiation capacity of human breastmilk stem cells: A systematic review. *World J. Stem Cells*. 2019;11(11):1005–1019. doi: 10.4252/wao.v11.i11.1005
5. Zhou Y., Yu Z., Wang X. Exosomal circRNAs contribute to intestinal development via the VEGF signalling pathway in human term and preterm colostrum. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(8):11218–11233. doi: 10.18632/aging.202806
6. El-Khuffash A., Lewandowski A.J., Jain A. Cardiac performance in the first year of age among preterm infants fed maternal breast milk. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(8):e2121206. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.21206
7. Chiba T., Kooka A., Kowatari K. Expression profiles of hsa-miR-148a-3p and hsa-miR-125b-5p in human breast milk and infant formulae. *International Breastfeeding Journal*. 2022;17(1):1–9. doi: 10.1186/s13006-021-00436-7
8. Bardanzellu F., Peroni D.G., Fanos V. Human Breast Milk: Bioactive Components, from Stem Cells to Health Outcomes. *Curr. Nutr. Rep.* 2020;9:1–13. doi: 10.1007/s13668-020-00303-7
9. Mane S., Taneja S., Madala J.S. Study of Stem Cells in Human Milk. *Cureus*. 2022;14(3):23701. doi: 10.7759/cureus.23701
10. Witkowska-Zimny M., Kaminska-El-Hassan E. Cells of human breast milk. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2017;22:11. doi: 10.1186/s11658-017-0042-4
11. Spooner M., Dallas D.C. Differences in maternal immunoglobulins within mother's own breast milk and donor breast milk and across digestion in preterm infants. *Nutrients*. 2019;11(4):920. doi: 10.3390/nu11040920
12. Rahmani-Moghadam E., Zarrin V., Mahmoodzadeh A. Comparison of the Characteristics of Breast Milk-derived Stem Cells with the Stem Cells Derived from the Other Sources: A Comparative Review. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2022;17(1):71–90. doi: 10.2174/1574888X16666210622125309
13. Goudarzi N., Shabani R., Ebrahimi M. Comparative phenotypic characterization of human colostrum and breast milk-derived stem cells. *Human cell*. 2020;33(2):308–317. doi: 10.1007/s13577-019-00320-x
14. Abd Allah S.H., Shalaby S.M., El-Shal A.S. Breast milk MSCs: An explanation of tissue growth and maturation of offspring. *IUBMB Life*. 2016;68(12):935–942. doi: 10.1002/iub.1573
15. Aydin M.S., Yigit E.N., Vatandaşlar E. Transfer and Integration of Breast Milk Stem Cells to the Brain of Suckling Pups. *Sci Rep.* 2018;8(1):14289. doi: 10.1038/s41598-018-32715-5
16. Leroux C., Chervet M.L., German J.B. Perspective: milk microRNAs as important players in infant physiology and development. *Advances in Nutrition*. 2021;12(5):1625–1635. doi: 10.1093/advances/nmab059.
17. Liu P., Zhang P., Yuan C. Mechanism of transendothelial migration of lymphocytes into the milk in porcine mammary glands. *J. Reprod. Immunol.* 2022;149:103440. doi: 10.1016/j.jri.2021.103440
18. Nitzsche F., Müller C., Lukomska B. Concise Review: MSC Adhesion Cascade – Insights into Homing and Transendothelial Migration. *Stem Cells*. 2017;35(6):1446–1460. doi: 10.1002/stem.2614
19. Klorin A. Some age-related features of the functions of the gastrointestinal tract in children: A guide to children's diet (ed. I. Vorontsov, A. Mazurin). L.: Medicine, 1977;5–11. (in Russian)
20. Zakharova I., Sugyan N. Steator in young children: what to do? *Medical advice*. 2019;2:124–130. doi: 10.21518/2079-701x-2019-2-124-130. (in Russian)
21. Stevens A.M., Hermes H.M., Kiefer M.M. Chimeric maternal cells with tissue-specific antigen expression and morphology are common in infant tissues. *Pediatr Dev Pathol.* 2009;12(5):337–346. doi: 10.2350/08-07-0499.1
22. Xu M.Y., Ye Z.S., Song X.T., Huang R.C. Differences in the cargos and functions of exosomes derived from six cardiac cell types: a systematic review. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):194. doi: 10.1186/s13287-019-1297-7
23. Fu X., Liu G., Halim A. Mesenchymal Stem Cell Migration and Tissue Repair. *Cells*. 2019;8(8):784. doi: 10.3390/cells8080784
24. Plotnikov E., Zorov D., Sukhikh G. Stem cells in regenerative therapy of heart disease: the role of intercellular interactions. *Genes and cells*. 2009;4(1):43–49. (in Russian)
25. Volotovskiy I. Resident and progenitor stem cells of the heart: morphology and function properties and prospects for practical application. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological Series*. 2019;64(4):499–512. doi: 10.29235/1029-8940-2019-64-4-499-512 (in Russian)
26. Leong Y.Y., Ng W.H., Ellison-Hughes G.M., Tan J.J. Cardiac stem cells for myocardial regeneration: they are not alone. *Front Cardiovasc. Med*. 2017;4:47. doi: 10.3389/fcvm.2017.00047
27. Shadrin I., Yoon W., Li L. Rapid fusion between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes yields electrically active, non-contractile hybrid cells. *Sci Rep.* 2015;5:12043. doi: 10.1038/srep12043
28. Vladimirovskaya E. Mesenchymal stem cells (MSCs) in cell therapy. *Oncohematology*. 2007;1:4–16. (in Russian)
29. Rajan T.S., Gugliandolo A., Bramanti P. Tunneling Nanotubes-Mediated Protection of Mesenchymal Stem Cells: An Update from Preclinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3481. doi: 10.3390/ijms21103481
30. Drab M., Stopar D., Kralj-Iglic V., Iglic A. Inception Mechanisms of Tunneling Nanotubes. *Cells*. 2019;8(6):626. doi: 10.3390/cells8060626
31. Koyanagi M., Brandes R.P., Haendeler J. Cell-to-cell connection of endothelial progenitor cells with cardiac myocytes by nanotubes: a novel mechanism for cell fate changes? *Circ. Res.* 2005;96:1039–41. doi: 10.1161/01.RES.0000168650.23479.0c
32. Möbius M.A., Thébaud B. Stem cells and their mediators—next generation therapy for bronchopulmonary dysplasia. *Front. Med. (Lausanne)*. 2015;2:50. doi: 10.3389/fmed.2015.00050

33. Severova E., Berkinbaev S., Nugmanova M. The effect of allogeneic hematopoietic stem/progenitor cells treated with IL-3 on structural and functional changes in the heart in experimental postinfarction heart failure in the long term. *Genes and cells*. 2015;10(1):103–110. (in Russian)
34. Martin C., Patel M., Williams S. Human breast milk-derived exosomes attenuate cell death in intestinal epithelial cells. *Innate Immun*. 2018;24(5):278–284. doi: 10.1177/1753425918785715
35. Galley J.D., Besner G.E. The Therapeutic Potential of Breast Milk-Derived Extracellular Vesicles. *Nutrients*. 2020;12(3):745. doi: 10.3390/nu12030745
36. Munir J., Lee M., Ryu S. Exosomes in food: Health benefits and clinical relevance in diseases. *Adv Nutr*. 2020;11(3):687–696. doi: 10.1093/advances/nmz123
37. Zemleni J., Aguilar-Lozano A., Sadri M. Biological activities of extracellular vesicles and their cargos from bovine and human milk in humans and implications for infants. *J. Nutr*. 2017;147(1):3–10. doi: 10.3945/jn.116.23894
38. Wang H., Wu D., Sukreet S. Quantitation of Exosomes and Their MicroRNA Cargos in Frozen Human Milk. *JPGN Rep*. 2022;3(1):e172. doi: 10.1097/pg9.0000000000000172
39. Leiferman A., Shu J., Upadhyaya B. Storage of extracellular vesicles in human milk, and microRNA profiles in human milk exosomes and infant formulas. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2019;69(2):235–238. doi: 10.1097/MPG.0000000000002363
40. Liao Y., Du X., Li J., Lönnerdal B. Human milk exosomes and their microRNAs survive digestion in vitro and are taken up by human intestinal cells. *Mol. Nutr. Food Res*. 2017;61(11). doi: 10.1002/mnfr.201700082
41. Smyczynska U., Bartłomiejczyk M.A., Stanczak M.M. Impact of processing method on donated human breast milk microRNA content. *PLoS one*. 2020;15(7):e0236126. doi: 10.1371/journal.pone.0236126
42. Kahn S., Liao Y., Du X. 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;62(11):e1701050. doi: 10.1002/mnfr.201701050
43. Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem cells*. 2019;37(7):855–864. doi: 10.1002/stem.3016
44. Sedykh S., Burkova E., Purvinsh L.V. Milk exosomes: Isolation, biochemistry, morphology, and perspectives of use. *Extracellular Vesicles and Their Importance in Human Health*. 2020;1–28. doi: 10.5772/intechopen.85416
45. Li S., Zhang L., Zhou Q. Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk. *J. Hum. Lact*. 2019;35(3):528–534. doi: 10.1177/0890334419838986
46. Widjaja S.L., Salimo H., Yulianto I. Proteomic analysis of hypoxia and non-hypoxia secretome mesenchymal stem-like cells from human breastmilk. *Saudi J. Biol. Sci*. 2021;28(8):4399–4407. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.04.034
47. Golan Gerstl R., Elbaum Shiff Y., Moshayoff V. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol. Nutr. Food Res*. 2017;61(10). doi: 10.1002/mnfr.201700009
48. Mutai E., Ngu A.K.H., Zemleni J. Preliminary evidence that lectins in infant soy formula apparently bind bovine milk exosomes and prevent their absorption in healthy adults. *BMC nutrition*. 2022;8(1):1–6. doi: 10.1186/s40795-022-00503-0
49. Cachon N.T., Lawrence R.M. Innate immunity and breast milk. *Front. Immunol*. 2017;8:584. doi: 10.3389/fimmu.2017.00584
50. Kakulas F. Breast milk: a source of stem cells and protective cells for the infant. *Infant*. 2015;11(6):187–91.
51. Tirkani A.N., Arjmand M.H., Jalili-Nik M. Comparison of Colony-forming Efficiency between Breast Milk Stem/progenitor Cells of Mothers with Preterm and Full-term Delivery. *Iranian Journal of Neonatology*. 2019;10(3). doi: 10.22038/ijn.2019.32358.1452
52. Erlina U.D., Fly A.D. The Function and Alteration of Immunological Properties in Human Milk of Obese Mothers. *Nutrients*. 2019;11(6). doi: 10.3390/nu11061284
53. Italianer M.F., Naninck E.F., Roelants J.A. Circadian Variation in Human Milk Composition, a Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8). doi: 10.3390/nu12082328
54. Angelone T., Rocca C., Pasqua T. Nesfatin-1 in cardiovascular orchestration: from bench to bedside. *Pharmacol. Res*. 2020;156:104766. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104766
55. Kim S.Y., Yi D.Y. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. *Clin. Exp. Pediatr*. 2020;63(8):301–309. doi: 10.3345/cep.2020.00059
56. Vass R.A., Kiss G., Bell E.F. Breast Milk for Term and Preterm Infants – Own Mother's Milk or Donor Milk? *Nutrients*. 2021;13(2):424. doi: 10.3390/nu13020424
57. Mazzocchi A., Gianni M.L., Morniroli D. Hormones in breast milk and effect on infants' growth: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(8):1845. doi: 10.3390/nu11081845
58. 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;87(2):385–390. doi: 10.1038/s41390-019-0648-5
59. Telles F., McNamara N., Nanayakkara S. Changes in the Preterm Heart From Birth to Young Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20200146. doi: 10.1542/peds.2020-0146
60. Lewandowski A.J., Augustine D., Lamata P. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 2013;127(2):197–206. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920
61. Lewandowski A.J., Lamata P., Francis J.M. Breast Milk Consumption in Preterm Neonates and Cardiac Shape in Adulthood. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160050. doi: 10.1542/peds.2016-0050
62. Pavlyukova E., Kolosova M., Neklyudova G., Karpov R. The mechanics of the left ventricle in children aged one to five years, born with very low and extremely low birth weight. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2020;3:74–90. doi: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90. (in Russian)
63. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
64. Kulida L., Marchenko M., Peretyatko L. Pathomorphology of hypoxic-ischemic myocardial lesions in newborns 22–27 weeks of gestation. *Archive of Pathology*. 2021;83(4):2. doi: 10.17116/ptol20218304129. (in Russian)
65. Saremi F., Sánchez-quintana D., Mori S. Fibrous skeleton of the heart: anatomic overview and evaluation of pathologic conditions with CT and MR imaging. *Radiographics*. 2017;37(5):1330–1351. doi: 10.1148/rq.2017170004
66. Van Gils F.A. The fibrous skeleton in the human heart: embryological and pathogenetic considerations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1981;393(1):61–73. doi: 10.1007/BF00430871
67. Spirina G. Some features of the morphology of the heart of human fetuses. *International Journal of Experimental Education*. 2010;7:64–65. (in Russian)

68. Ming L, Yuexian Y, Fengdong L. Histological examination of the central fibrous body in human heart. *J. Chinese Journal of Anatomy*. 1992;3.
69. Trainini J., Lowenstein J., Beraudo M. Myocardial torsion and cardiac fulcrum. *Morphologie*. 2021;105(348):15–23. doi: 10.1016/j.morpho.2020.06.010
70. Mora V., Roldán I., Romero E. Myocardial contraction during the diastolic isovolumetric period: analysis of longitudinal strain by means of speckle tracking echocardiography. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2018;5:41. doi: 10.3390/jcdd5030041
71. Cox D.J., Bai W., Price A.N. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlasing shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr. Res.* 2019;85(6):807–815. doi: 10.1038/s41390-018-0171-0
72. Mehanna R.A., Essawy M.M., Barkat M.A. Cardiac stem cells: Current knowledge and future prospects. *World J. Stem Cells*. 2022;14(1):1–40. doi: 10.4252/wjsc.v14.i1.1
73. Mannino G., Russo C., Maugeri G. Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J Cell. Physiol.* 2022;237(1):239–257. doi: 10.1002/jcp.30562
74. MacIver D.H., Stephenson R.S., Jensen B. The end of the unique myocardial band: Part I. Anatomical considerations. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2018;53(1):112–119. doi: 10.1093/ejcts/ezx290
75. Vrselja A., Pillow J.J., Bensley J.G. Intrauterine inflammation exacerbates maladaptive remodeling of the immature myocardium after preterm birth in lambs [published online ahead of print, 2022 Mar 11]. *Pediatr. Res.* 2022. doi: 10.1038/s41390-022-01955
76. Carr H., Cnattingius S., Granath F. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J.Am. Coll. Cardiol.* 2017;69(21):2634–2642. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.572
77. Faa G., Fanos V., Puddu M., Reali A., Dessì A., Pichiri G., Fanni D. Breast milk stem cells: four questions looking for an answer. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*. 2016;5(2):e050203. doi: 10.7363/050203
78. Hassiotou F., Geddes D.T., Hartmann P.E. Cells in human milk: state of the science. *J. Hum. Lact.* 2013;29(2):171–182. doi: 10.1177/0890334413477242
79. Shoji H., Shimizu T. Effect of human breast milk on biological metabolism in infants. *Pediatr. Int.* 2019;61(1):6–15. doi: 10.1111/ped.13693
80. Gombert M., Codoñer-Franch P. Melatonin in Early Nutrition: Long-Term Effects on Cardiovascular System. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(13):6809. doi: 10.3390/ijms22136809