<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35>
УДК 616-018-003.93-08:612.664.191]-053.2

Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста

М.В. Колосова¹, Е.Н. Павлюкова², Г.В. Неклюдова², Р.С. Карпов²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Обзор литературы посвящен анализу перспектив использования грудного молока в неонатологии, педиатрии и детской кардиологии для оптимизации постнатального роста и развития детей, рожденных недоношенными.

Ключевые слова:	вскармливание, грудное молоко, дети, недоношенность, стволовые клетки, иммунные клетки, факторы роста, экзосомы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Перспективы применения грудного молока в индивидуальной регенеративной медицине детского возраста. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):30–35. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35 .

Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood age

Marina V. Kolosova¹, Elena N. Pavlyukova², Galina V. Neklyudova², Rostislav S. Karpov²

¹ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The review of literature is devoted to the analysis of prospects for using breast milk in neonatology, pediatrics, and pediatric cardiology to optimize the postnatal growth and development of children born prematurely.

Keywords:	feeding, breast milk, children, prematurity, stem cells, immune cells, growth factors, exosomes.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
For citation:	Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Prospects for the use of breast milk in individual regenerative medicine of childhood age. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):30–35. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-30-35 .

Колосова Марина Владимировна, e-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из основных угроз здоровью человека. Патологические состояния, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, признаны весьма перспективными мишенями для клеточной терапии [1, 2]. В современных условиях особую актуальность приобретает развитие технологий регенеративной медицины, а исследования в области клеточных технологий рассматриваются как одно из приоритетных направлений развития [1].

В связи с вышесказанным весьма перспективным представляется использование грудного молока в неонатологии, педиатрии и детской кардиологии для оптимизации постнатального роста и развития детей, рожденных недоношенными, поскольку установлено неблагоприятное влияние преждевременных родов в данной клинической группе на сердечно-сосудистую систему [3]. Известно, что грудное молоко является источником питательных веществ и сложной биосистемой, содержит в своем составе цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , интерферон- γ , transforming growth factor β , and colony-stimulating factor), оптимизирующие ответ незрелой иммунной системы недоношенного ребенка путем баланса Th1 and Th2 [4], лактоферрин (протеин с бактериоцидными и бактериостатическими свойствами); секреторные иммуноглобулины A, M и G; остеоопонтин (osteopontin; участвует в регуляции иммунного ответа); лизоцим (активирует антибактериальные ферменты, воздействует на клеточную стенку бактерий и способствует уничтожению); лактопероксидазу, A-лактальбумин, β - и κ -казеин, фактор опухолевого роста β , микронутриенты (витамины A, B1, B2, B6, B12, D, йод) [4, 6].

Грудное молоко формирует защиту сосудов и способствует развитию детского сердца, поскольку содержит семейство факторов роста [3, 4], включая эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобные факторы роста [5, 6], которые, действуя через аутокринные или паракринные механизмы, инициируют клеточный рост, становление дифференцированной функции. Установлено, что фактор роста гепатоцитов (HGF) способствует дифференцировке стволовых клеток сердца [7]. Инсулиноподобные факторы роста (IGF-1 и -2), содержащиеся в грудном молоке [6], могут активировать резидентные стволовые клетки сердца, приводить к регенерации тканей и восстановлению более молодого фенотипа органа. Epidermal growth factor (EGF), в избытке определяющийся в молоке кормящих матерей независимо от продолжительности беременности, имеет более высокую концентрацию в переходном грудном молоке женщин, родивших детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела по сравнению с женщинами, родившими доношенных детей [8]. Фактор роста сосудистого эндотелия особенно важен и полезен для ранних стадий васкулогенеза и ангиогенеза у недоношенных детей [5, 9], что весьма существенно, поскольку изменения васкулогенеза и ангиогенеза, выявленные у недоношенных детей еще в эмбриональной жизни, продолжают и в зрелом возрасте [10].

Грудное молоко женщины является первой пробиотической пищей, получаемой младенцами, поскольку оно содержит разнообразные микробные сообщества (более 200 филотипов) [11]. Грудное молоко человека также содержит гормоны, определяющие обмен веществ и состав тела (инсулин, лептин, адипонектин, грелин) [12, 13].

Естественное вскармливание ребенка играет важную роль в процессах постнатального роста и развития детского организма, включая ткани детского сердца. С позиции современных представлений грудное молоко можно рассматривать как своеобразный орган иммунной системы младенцев [14]. Сложный состав грудного молока кормящей женщины включает не только питательные компоненты, факторы роста, но и клетки (иммунные и стволовые, последние локализованы в протоках молочных желез) [11, 15, 16, 18]. Клетки, обнаруженные в грудном молоке, могут быть объединены в две основные группы: клетки крови и клетки молочной железы, и в обоих этих пулах были идентифицированы небольшие группы клеток-предшественников или стволовых клеток [14].

Специфическая функциональная роль грудного молока, связанная со стволовыми клетками, интенсивно изучается в настоящее время, и их открытие предполагает существенную потенциальную пользу для развития грудного ребенка [15, 16, 19–25]. Маркеры стволовых клеток (embryonic (OCT4, SOX2, HLA-DR), hematopoietic (CD33, CD45, CD117), neural (CD133, Nestin), mesenchymal (CD44, SCA1) stem cell markers), находящихся в молозиве лактирующей родившей женщины, характеризуются более высокой степенью экспрессии по сравнению с аналогичными маркерами в свежем грудном молоке [14, 23]. В других исследованиях предполагаемые стволовые клетки молочной железы, присутствующие в грудном молоке, впервые идентифицированы путем определения маркеров цитокератина (cytokeratin; CK5, CK14 и CK19) и нестина (nestin). Из грудного молока человека выделены и идентифицированы популяции клеток, подобных мезенхимальным стволовым клеткам, которые имели положительные реакции для поверхностных маркеров CD44, CD29, Sca-1 и отрицательные для CD33, CD33, CD34, CD45 [14, 23].

В настоящий момент доказано, что поддержание и возобновление клеточного состава практически всех тканей организма человека, включая миокард, происходят благодаря пролиферации и дифференцировке соответствующих тканеспецифичных стволовых клеток. Однако наряду с тканеспецифичными стволовыми клетками в тканях млекопитающих обнаружены и другие стволовые клетки, названные мезенхимальными [26–28]. Мезенхимальные стволовые клетки по современным представлениям являются важнейшей популяцией стволовых клеток организма, принимающих непосредственное участие в физиологическом обновлении и регенерации тканей в течение всей жизни человека. В настоящий момент аналог мезенхимальных стволовых клеток, впервые выделенных из костного мозга, обнаружены и во всех тканях, включая грудное молоко [5, 23, 26–28].

«Стволовые клетки грудного молока похожи на эмбриональные стволовые клетки и другие известные типы плюрипотентных стволовых клеток человека, проявляют уникальные свойства (демонстрируют способности к плюрипотентности и репликации, могут дифференцироваться по множественным линиям (в том числе в мезенхимальные стволовые клетки – mesenchymal stem cell (MSC)» (цит.) [5, 23, 29–31].

Стволовые клетки грудного молока человека, обнаруженные в количестве от 1 до 30% от общего числа клеток грудного молока [30], обладая мультилинейным потенциалом и выживая у потомства, интегрируются и дифференцируются в функциональные клетки в различ-

ных тканях новорожденных, включая ткани сердца [29, 31–38]. Стволовые клетки грудного молока формируют *in vitro* сферические композиции, образующиеся из одной стволовой клетки грудного молока; могут создавать небольшие органоиды в культуре, в которых определяются первичные, вторичные и третичные структуры, заканчивающиеся альвеолообразными сферами, способными синтезировать и выделять компоненты молока. Кроме того, было показано, что стволовые клетки грудного молока дифференцируются в другие клетки (нейроны и глию, гепатоциты, панкреатические бета-подобные клетки, синтезирующие инсулин, остеобласты, хондроциты, адипоциты, кардиомиоциты) [29, 33].

Есть мнение, что 10–15% клеток, выделенных из свежего грудного молока, экспрессируют маркеры именно мезенхимальных стволовых клеток, а культивирование выделенного пула приводит к увеличению популяции мезенхимальных стволовых клеток вследствие их высокой способности к пролиферации [39]. Отмечено сниженное содержание стволовых клеток у кормящих женщин, страдающих ожирением [40].

Уместно отметить факт дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из костного мозга, в кардиомиоциты при наличии коллагена V типа [41, 42], и способность мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из миокарда, стимулировать выживание и пролиферацию стволовых клеток сердца *in vitro* [43]. Кокультивирование мезенхимальных стволовых клеток и кардиомиоцитов человека способствует формированию у мезенхимальных стволовых клеток наиболее полного фенотипа кардиомиоцитов (экспрессия тяжелых цепей миозина, бета-актина и тропонина T), что позволяет предположить необходимость тесного контакта с кардиомиоцитами для наиболее полной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в сторону кардиомиоцитов. Кроме того, мезенхимальные стволовые клетки при интрамиокардиальном введении способны дифференцироваться в предшественники гладкомышечных клеток/перичитов и эндотелиальных клеток [27, 44, 45].

Установлено, что эффективность колониеобразования стволовых/прогениторных клеток, полученных из грудного молока женщин, родивших детей преждевременно (гестационный возраст менее 37 нед.), была выше таковой у женщин, родивших доношенных детей (гестационный возраст более 37 нед.), что может быть обусловлено функционированием эволюционно целесообразных компенсаторных механизмов, предназначенных для улучшения развития тканей и формирования органов недоношенных детей. Состав грудного молока и содержание клеток грудного молока кормящей женщины отличается при доношенной и недоношенной беременности, а также зависит от периода лактации [6, 8, 9, 14, 17]. В ряде исследований подтверждается факт наличия стволовых клеток в грудном молоке в начале лактации у женщин, вскармливающих детей, рожденных недоношенными [5, 17, 29, 34, 46]. Экзосомы грудного молока кормящих женщин, секретируемые клетками молочной железы и клетками грудного молока [14], в случае доношенной и недоношенной беременностей различаются между собой по составу белков [47]. Экзосомы, секретируемые мезенхимальными стволовыми клетками при доношенной и недоношенной беременности, обладают способностью нормализовать биоэнергетику клеток [48] и стимулировать рост клеток младенцев [14].

Понимание преимуществ оптимальной продолжительности кормления грудным молоком для ремоделирования детского сердца с точки зрения гестационного возраста недоношенных детей позволит снизить риски для сердечно-сосудистой системы в отдаленные периоды постнатального развития [3, 8]. Хотя состав заменителей грудного молока для детей, рожденных недоношенными, постоянно улучшается, для более полного удовлетворения растущих потребностей Союз педиатров России и Американская академия педиатрии продолжают рекомендовать при вскармливании недоношенных младенцев пастеризованное донорское молоко [3, 6, 49–51], для хранения которого необходимо создавать банки донорского молока [6, 50, 52–54].

Открытие уникального феномена «внедрения стволовых клеток грудного молока в ткани младенца» (микрохимеризм) [14, 29, 31, 33, 34, 37] позволяет рассматривать весьма реальные терапевтические эффекты применения грудного молока, особенно у детей, рожденных недоношенными с очень низкой и экстремально низкой массой тела [5, 14, 20, 37, 55–57]. Возможен пероральный перенос материнских клеток ребенку при кормлении грудным молоком, поскольку клетки молока кормящей женщины выживают при pH желудка ребенка, сохраняя в течение нескольких дней жизнеспособность в кишечнике, а затем, преодолевая слизистую оболочку кишечника, попадают в кровоток и мигрируют в различные органы и ткани ребенка (пересекая барьеры посредством адгезии, диапедеза, миграции и ангиопеплеза) [29, 31, 33, 34, 37, 46].

Терапевтические эффекты использования грудного молока в детском возрасте могут быть обусловлены наличием иммунных и стволовых клеток, полученных ранее из пула эмбриональных/фетальных клеток плода, которые, проникнув в организм женщины, в последующем становятся клетками грудного молока кормящей матери ребенка, далее попадают при кормлении к младенцу повторно и могут далее распространяться без потенциальных проблем для аллогенных клеток [58]. Терапевтические эффекты применения стволовых клеток, выделенных из грудного молока, и возможные перспективы оптимизации протоколов лечения различных состояний показаны в серии оригинальных работ [14, 23, 59], обосновывая необходимость реализации нового направления индивидуальной (персонализированной) регенеративной медицины – создание банков стволовых клеток новорожденных [60].

Отдельное, весьма перспективное направление будущих терапевтических технологий регенеративной медицины в педиатрии, неонатологии и детской кардиологии связано с использованием внеклеточных пузырьков грудного молока [59]. После высвобождения из клеток внеклеточные пузырьки могут вызывать различные эффекты в соседних или удаленных клетках путем диффузии в биологических жидкостях. Внеклеточные пузырьки осуществляют взаимодействие с клетками-мишенями по различным механизмам: прямое слияние мембран, взаимодействие с рецепторами и интернализация (эндоцитоз) [59]. Установлено, что внеклеточные пузырьки (SC-EVs), вырабатываемые стволовыми клетками (в том числе мезенхимальными стволовыми клетками), могут регулировать самообновление и дифференцировку стволовых/прогениторных клеток, улучшают функцию сердца и формирование сосудов, ингибируя апоптоз кардиомиоцитов и воспаление. Введение EVs после ишемического

воздействия на ткани сердца уменьшало фиброз, увеличивало выживаемость и пролиферацию кардиомиоцитов вследствие доставки к ним miR-294 [59]. В то же время кардиомиоциты выделяют микровезикулы, содержащие ДНК/РНК и передают таким образом биологические сообщения клеткам-мишеням.

Вышеперечисленные механизмы позитивного влияния различных компонентов грудного молока на организм ребенка могут быть положены в основу новых терапевтических подходов разнообразных состояний детского возраста, имеющих в своей основе принципы индивидуальной (персонализированной) регенеративной медицины [2, 6, 14]. Однако данное направление индивидуальной (персонализированной) регенеративной медицины (включая проекты по созданию биобанков экзосом и банков стволовых клеток) [2, 60], подразумевающее исполь-

зование стволовых клеток и внеклеточных пузырьков в детской кардиологии, педиатрии, неонатологии и детской нутрициологии, еще требует дополнительных мультидисциплинарных исследований и тщательного анализа [1, 2, 25, 28, 47]. «Кроме того, необходимо отметить, что в Российской Федерации полностью отсутствует рынок биобанкинга. Несмотря на наличие значительного числа крупных частных биобанков, коллекций клеточных культур и биологического материала, не существует единой системы контроля за их деятельностью. Вместе с тем вопрос контроля является ключевым не только по соображениям национальной безопасности, но и с точки зрения гармонизации правил работы биобанков в целях обеспечения биологической безопасности, возможности интеграции в существующие международные регистры и развития коммерческих услуг» (цит.) [1].

Литература / References

1. Корсаков И.Н., Наделеева И.И., Еремин И.И., Пулин А.А., Котенко К.В., Зорин В.Л. Анализ рынка продуктов регенеративной медицины. *Гены и клетки*. 2017;12(1):72–89. DOI: 10.23868/201703010. Korsakov I.N., Nadelyaeva I.I., Eremin I.I., Pulin A.A., Kotenko K.V., Zorin V.L. Analysis of regenerative medicine products market. *Genes and Cells*. 2017;12(1): 72–89 (In Russ.). DOI: 10.23868/201703010.
2. Bardelli S., Moccetti M. Stem Cell banking and its impact on cardiac regenerative medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016;951:163–178. DOI: 10.1007/978-3-319-45457-3_14.
3. Lewandowski A.J., Lamata P., Francis J.M., Piechnik S.K., Ferreira V.M., Boardman H. et al. Breast milk consumption in preterm neonates and cardiac shape in adulthood. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160050. DOI: 10.1542/peds.2016-0050.
4. Haschke F., Haiden N., Thakkar S.K. Nutritive and bioactive proteins in breastmilk. *Ann. Nutr. Meta.* 2016;69(2):16–26. DOI: 10.1159/000452820.
5. Kaingade P.M., Somasundaram I., Nikam A.B., Sarang S.A., Patel J.S. Breastmilk-derived mesenchymal stem cells in vitro are likely to be mediated through epithelial-mesenchymal transition. *Breastfeeding Med.* 2016;11(3):152–152. DOI: 10.1089/bfm.2016.0023.
6. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: Nutrients and bioactive factors. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2013;60(1):49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002.
7. Zhou N., Wang Y., Cheng W., Yang Z. Hepatocyte growth factor (HGF) promotes cardiac stem cell differentiation after myocardial infarction by increasing mTOR activation in p27 kip haploinsufficient mice. *Genes & Genomics*. 2015;37(11):905–912. DOI: 10.1007/s13258-015-0320-3.
8. Castellote C., Casillas R., Ramírez-Santana C., Pérez-Cano F.J., Castell M., Moretones M.G. et al. Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk. *J. Nutr.* 2011;141(6):1181–1187. DOI: 10.3945/jn.110.133652.
9. Siafakas C.G., Anatolitu F., Fusunyan R.D., Walker W.A., Sanderson I.R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is present in human breast milk and its receptor is present on intestinal epithelial cells. *Pediatr. Res.* 1999;45(5–1):652–657. DOI: 10.1203/00006450-199905010-00007.
10. Ligi I., Simoncini S., Tellier E., Vassallo P.F., Sabatier F., Guillet B. et al. A switch toward angiostatic gene expression impairs the angiogenic properties of endothelial progenitor cells in low birth weight preterm infants. *Blood*. 2011;118(6):1699–1709. DOI: 10.1182/blood-2010-12-325142.
11. Fanos V. Metabolomics, milk-oriented microbiota (MOM) and multipotent stem cells: The future of research on breast milk. *JPNIM*. 2015;4(1):e040115. DOI: 10.7363/040115.
12. Demmelmair H., Koletzko B. Variation of metabolite and hormone contents in human milk. *Clin. Perinatol.* 2017;44(1):151–164. DOI: 10.1016/j.clp.2016.11.007.
13. Gridneva Z., Kuganathan S., Rea A., Lai C.T., Ward L.C., Murray K. et al. Human milk adiponectin and leptin and infant body composition over the first 12 months of lactation. *Nutrients*. 2018;10(8):1125. DOI: 10.3390/nu10081125.
14. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V., Lysikova E.A., Skuratovska L.N., Deykin A.V. et al. Stem cells in human breast milk. *Hum. Cell*. 2019;32(3):223–230. DOI: 10.1007/s13577-019-00251-7.
15. Faa G., Fanos V., Puddu M., Reali A., Dessì A., Pichiri G. et al. Breast milk stem cells: Four questions looking for an answer. *JPNIM*. 2016;5(2):e050203. DOI: 10.7363/050203.
16. Faa G., Fanos V., Giordano A. Past and future of stem cells: from Pro-methus to regenerative medicine. *JPNIM*. 2016;5(2):e050234. DOI: 10.7363/050234.
17. Li S., Zhang L., Zhou Q., Jiang S., Yang Y., Cao Y. 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.
18. Tang C., Lu C., Ji X., Ma L., Zhou Q., Xiong M. et al. Generation of two induced pluripotent stem cell (iPSC) lines from human breast milk using episomal reprogramming system. *Stem Cell Res.* 2019;39:101511. DOI: 10.1016/j.scr.2019.101511.
19. Hilton S. Breast milk breaks new boundaries. *Pract. Midwife*. 2012;5(7):37–39.
20. Twigger A.J., Hepworth A.R., Lai C.T., Chetwynd E., Stuebe A.M., Blanciafort P. et al. Gene expression in breastmilk cells is associated with maternal and infant characteristics. *Sci. Rep.* 2015;5(5):12933. DOI: 10.1038/srep12933.
21. Peterson M.B. The presence of stem cells in human breast milk and research implications. In book: Senior Honors Thesis, 2016. URL: <https://digitalcommons.liberty.edu/honors/582>.
22. Thomas E., Lee-Pullen T., Rigby P., Hartmann P., Xu J., Zeps N. Receptor activator of NF-κB ligand promotes proliferation of a putative mammary stem cell unique to the lactating epithelium. *Stem Cells*. 2012;30(6):1255–1264. DOI: 10.1002/stem.1092.
23. Pacheco C.M.R., Ferreira P.E., Saçaki C.S., Tannous L.A., Zotarelli-Filho I.J., Guarita-Souza L.C. et al. In vitro differentiation capacity of human breastmilk stem cells: A systematic review. *World J. Stem Cells*. 2019;11(11):1005–1019. DOI: 10.4252/wjsc.v11.i11.1005.
24. Valverde-Villegas J.M., Durand M., Bedin A.S., Rutagwera D., Kankasa C., Tuailon E. et al. Large stem/progenitor-like cell subsets can also be identified in the CD45⁺ and CD45⁺/high populations in early human milk. *J. Hum. Lact.* 2020;36(2):303–309. DOI: 10.1177/0890334419885315.
25. Gebauer C.M., Thome U.H. What is new in infant nutrition? In book: Innovations and Frontiers in Neonatology. *Pediatr. Adolesc. Med. Herting E., Kiess W. (eds.); vol. 22. Basel, Karger; 2020:123–132. DOI: 10.1159/000495439.*
26. Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей. *Acta Naturae*. 2011;3(4):32–39.
27. Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей. *Acta Naturae*. 2011;3(4):32–39 (In Russ.).
28. Владимирская Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в клеточной терапии. *Онкогематология*. 2007;1:4–16.
29. Владимирская Е.Б. Мезенхимальные стволовые клетки (MSCs) в клеточной терапии. *Oncohematology*. 2007;1:4–16 (In Russ.).
30. Samsonraj R.M., Raghunath M., Nurcombe V., Hui J.H., van Wijnen A.J., Cool S.M. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl. Med.* 2017;6(12):2173–2185. DOI: 10.1002/sctm.17-0129.
31. Kakulas F. Breast milk: A source of stem cells and protective cells for the infant. *Infant* 2015;11(6):187–191.
32. Hassiotou F., Beltran A., Chetwynd E., Stuebe A.M., Twigger A.J.,

- Metzger P. et al. Breastmilk is a novel source of stem cells with multilineage differentiation potential. *Stem Cells*. 2012;30(10):2164–2174. DOI: 10.1002/stem.1188.
31. Reali A., Puddu M., Pintus M.C., Marcialis M.A., Pichiri G., Coni P. et al. Multipotent stem cells of mother's milk. *JPNIM*. 2016;5(1):e050103. DOI: 10.7363/050103.
 32. Hassiotou F., Hepworth A.R., Williams T.M., Twigger A.J., Perrella S., Lai C.T. et al. Breastmilk cell and fat contents respond similarly to removal of breastmilk by the infant. *PLoS One*. 2013;8(11):e78232. DOI: 10.1371/journal.pone.0078232.
 33. Abd Allah S.H., Shalaby S.M., El-Shal A.S., El Nabety S.M., Khamis T., Abd El Rhman S.A. et al. Breast milk MSCs: An explanation of tissue growth and maturation of offspring. *IUBMB Life*. 2016;68(12):935–942. DOI: 10.1002/iub.1573.
 34. Briere C.E., Jensen T., McGrath J.M., Young E.E., Finck C. Stem-like cell characteristics from breast milk of mothers with preterm infants as compared to mothers with term infants. *Breastfeed Med*. 2017;12:174–179. DOI: 10.1089/bfm.2017.0002.
 35. 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.
 36. Hassiotou F. Breastmilk imparts the mother's stem cells to the infant: boosting early infant development? Medela's 10th Breastfeeding and Lactation Symposium, 2015:2.
 37. Aydin M.Ş., Yiğit E.N., Vatandaşlar E., Erdoğan E., Öztürk G. Transfer and integration of breast milk stem cells to the brain of suckling pups. *Sci. Rep*. 2018;8(1):14289. DOI: 10.1038/s41598-018-32715-5.
 38. Gephart S.M., Newnam K.M. Closing the gap between recommended and actual human milk use for fragile infants: What will it take to overcome disparities? *Clin. Perinatol*. 2019;46(1):39–50. DOI: 10.1016/j.clp.2018.09.003.
 39. Sani M., Ebrahimi S., Aleahmad F., Salmannejad M., Hosseini S.M., Mazarei G. et al. Differentiation potential of breast milk-derived mesenchymal stem cells into hepatocyte-like cells. *Tissue Eng. Regen. Med*. 2017;14(5):587–593. DOI: 10.1007/s13770-017-0066-x.
 40. Erlana U.D., Fly A.D. The function and alteration of immunological properties in human milk of obese mothers. *Nutrients*. 2019;11(6):1284. DOI: 10.3390/nu11061284.
 41. Tan G., Shim W., Gu Y., Qian L., Chung Y.Y., Lim S.Y. et al. Differential effect of myocardial matrix and integrins on cardiac differentiation of human mesenchymal stem cells. *Differentiation*. 2010;79(4–5):260–271. DOI: 10.1016/j.diff.2010.02.005.
 42. Cornelissen A.S., Maijenburg M.W., Nolte M.A., Voermans C. Organ-specific migration of mesenchymal stromal cells: Who, when, where and why? *Immunol. Lett*. 2015;168(2):159–169. DOI: 10.1016/j.imlet.2015.06.019.
 43. Lushaj E.B., Anstadt E., Haworth R., Roenneburg D., Kim J., Hematti P. et al. Mesenchymal stromal cells are present in the heart and promote growth of adult stem cells *in vitro*. *Cytotherapy*. 2011;13(4):400–406. DOI: 10.3109/14653249.2010.529890.
 44. Szaraz P., Gratch Y.S., Iqbal F., Librach C.L. In vitro differentiation of human mesenchymal stem cells into functional cardiomyocyte-like cells. *J. Vis. Exp*. 2017;(126):55757. DOI: 10.3791/55757.
 45. Brychtova M., Thiele J.A., Lysak D., Holubova M., Kralickova M., Vistejnova L. Mesenchymal stem cells as the near future of cardiology medicine – truth or wish? *Biomed. Pap. Med. Fac. Palacky Olomouc. Czech. Repub*. 2019;163(1):8–18. DOI: 10.5507/bp.2018.071.
 46. Wagner C.L. The impact of technological advances on our understanding of the dynamic nature of human milk cells: A commentary about "Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk" (Li et al., 2019). *J. Hum. Lact*. 2019;35(3):535–537. DOI: 10.1177/0890334419851489.
 47. Kraft J. Exosome protein diversity is greater in preterm milk than term milk. In book: Thesis. Canada: Department of Biochemistry, Microbiology & Immunology Faculty of Medicine University of Ottawa; 2019:119. DOI: 10.20381/ruor-23256.
 48. Panfoli I., Ravera S., Podestà M., Cossu C., Santucci L., Bartolucci M. et al. Exosomes from human mesenchymal stem cells conduct aerobic metabolism in term and preterm newborn infants. *FASEB J*. 2016;30(4):1416–1424. DOI: 10.1096/fj.15-279679.
 49. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827–841. DOI: 10.1542/peds.2011-3552.
 50. Mizuno K., Sakurai M., Itabashi K. Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists. *Pediatr. Int*. 2015;57(4):639–644. DOI: 10.1111/ped.12606.
 51. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2019:112. Program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: Methodological recommendations. Moscow: FSAU "NMITS of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia; 2019:112 (In Russ.).
 52. Landers S., Hartmann B.T. Donor human milk banking and the emergence of milk sharing. *Pediatr. Clin. North. Am*. 2013;60(1):247–260. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.009.
 53. Updegrave K. Nonprofit human milk banking in the United States. *J Midwifery Womens Health*. 2013;58(5):502–508. DOI: 10.1111/j.1542-2011.2012.00267.x.
 54. Verduci E., Gianni M.L., Di Benedetto A. Human milk feeding in preterm infants: What has been done and what is to be done. *Nutrients*. 2019;12(1):44. DOI: 10.3390/nu12010044.
 55. Sun H., Han S., Cheng R., Hei M., Kakulas F., Lee S.K. Testing the feasibility and safety of feeding preterm infants fresh mother's own milk in the NICU: A pilot study. *Sci Rep*. 2019;9(1):941. DOI: 10.1038/s41598-018-37111-7.
 56. Hosseini S.M., Talaei-Khozani T., Sani M., Owrahi B. Differentiation of human breast-milk stem cells to neural stem cells and neurons. *Neurol. Res. Int*. 2014;2014:807896. DOI: 10.1155/2014/807896.
 57. Underwood M.A. Human milk for the premature infant. *Pediatr. Clin. North. Am*. 2013;60(1):189–207. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.09.008.
 58. Yin S.D. Fetus breastmilk-breastfeeding-infant-cells cycle: fetus-to-infant his/her own fetal cell external transmission via breastfeeding. *J. Theoretical Fimpology*. 2013;1(1):e-20120612-2.
 59. Joo H.S., Suh J.H., Lee H.J., Bang E.S., Lee J.M. Current knowledge and future perspectives on mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic agent. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21(3):727. DOI: 10.3390/ijms21030727.
 60. Brown K.S., Rao M.S., Brown H.L. The future state of newborn stem cell banking. *J. Clin. Med*. 2019;8(1):117. DOI: 10.3390/jcm8010117.

Информация о вкладе авторов

Колосова М.В., Павлюкова Е.Н., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. – разработка концепции статьи, анализ и интерпретация полученных данных, участие в написании текста статьи.

Колосова М.В., Павлюкова Е.Н. – оформление статьи согласно требованиям редакции, перевод требуемых разделов на английский язык, подготовка к направлению в печать.

Сведения об авторах

Колосова Марина Владимировна, д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5550-5925.

E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Information on author contributions

Kolosova M.V., Pavlyukova E.N., Neklyudova G.V., and Karpov R.S. developed the concept of review, analyzed and interpreted obtained data, and contributed to writing the manuscript.

Kolosova M.V. and Pavlyukova E.N. prepared the manuscript according to the requirements of the editorial board, translated the relevant sections into English, and prepared the manuscript for submission to publication.

Information about the authors

Marina V. Kolosova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Children's Diseases, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-5550-5925. E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Elena N. Pavlyukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Неклюдова Галина Владимировна, аспирант, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7556-9379.

E-mail: lv_gal@mail.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-7011-4316.

E-mail: tvk@cardio-tomsk.ru.

Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3081-9477.

E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Galina V. Neklyudova, Postgraduate Student, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7556-9379.

E-mail: lv_gal@mail.ru.

Rostislav S. Karpov, Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-7011-4316.

E-mail: tvk@cardio-tomsk.ru.

Marina V. Kolosova, e-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Received May 05, 2021

Колосова Марина Владимировна, e-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

Поступила 05.05.2021