

Promote Microbiota-Dependent Growth in Models of Infant Undernutrition. *Cell*. 2016; 164 (5): 859–871. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.024.

27. *Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, Feng R, Coffin SE*. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population based cohort study. *Pediatrics*. 2012; 130: 794–703. doi: 10.1542/peds.2011-3886

28. *Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Kelibaugh SA*. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 2011; 334: 105–108.

29. *Тимошко М.А., Струтинский Ф.А., Богдан В.К., Федаш В.В.* Микробиота кишечника и ее роль в поддержании оптимального уровня здоровья организма. *ВЕЛЕС*. 2016; 1: 33–37.

30. *Clarke SF, Murfy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A*. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014; 63: 1913–1920.

31. *Luoto R, Kalliomaki M, Laitinen K, Isolauri E*. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Int. J. Obes. Nature Publishing Group*. 2010; 34 (10): 1531–1537.

32. *Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF*. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 129 (3): 185–185.

33. *Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G*. Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2014; 168 (3): 228–233. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4367.

34. *AlFaleh K, Anabrees J*. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid. Based Child Health*. 2014; 9 (3): 584–671. doi: 10.1002/ebch.1976.

35. *Koletzko S*. Probiotics and prebiotics for prevention of food allergy: indications and recommendations by societies and institutions. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63: (1): 9–10.

36. *Кафарская Л.И., Шкопоров А.Н., Чаплин А.В., Пикина А.П., Ефимов Б.А.* Практика педиатра: роль пробиотиков в нормализации баланса микробиоты кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2016; 14 (3): 22–28.

37. *Шендеров Б.А.* Метабиотики – новая технология профилактики заболеваний, связанных с микробиологическим дисбалансом человека. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 4 (80): 40–49.

38. *Scott KP, Martin JC, Duncan SH, Flint HJ*. Prebiotic stimulation of human colonic butyrate-producing bacteria and bifidobacteria, in vitro. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2014; 87 (1): 30–40. doi: 10.1111/1574-6941.12186.

39. *Mathur R, Barlow GM*. Obesity and the microbiome. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. Informa Healthcare*. 2015; 9 (8): 1087–1099. doi: 10.1586/17474124.2015.1051029.

40. *Delzenne NM, Cani PD*. Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition. *Annu. Rev. Nutr. Annual Reviews*. 2011; 31 (1): 15–31.

41. *Kelder T, Stroeve JH, Bijlsma S, Radonjic M, Roeselers G*. Correlation network analysis reveals relationships between diet-induced changes in human gut microbiota and metabolic health. *Nutr. Diabetes*. 2014; 4: 122. doi: 10.1038/ndt.2014.18.

42. *Wegh CAM, Schoterman MHC, Vaughan EE, Belzer C, Benninga MA*. The effect of fiber and prebiotics on children's gastrointestinal disorders and microbiome. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 11 (11): 1031–1045.

43. *Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T*. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab.* 2015; 22 (6): 971–982. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.001.

44. *De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Storia A, Laghi L*. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016; 65 (11): 1812–1821. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309957.

45. *Norris V, Molina F, Gewirtz AT*. Hypothesis: Bacteria control host appetites. *J. Bacteriol. Febr.* 2013; 195 (3): 411–416. doi: 10.1128/JB.01384-12.

46. *Шендеров Б.А.* Микробиологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия. *Вестник восстановительной медицины*. 2016; 1 (71): 21–28.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-139-146
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-139-146>

Л.А. Харитоновна¹, О.В. Папышева^{1,2}, Т.А. Маяцкая¹, Г.А. Котайш²

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», г. Москва, РФ



Микробиота кишечника (МК) выполняет ряд важных функций в организме человека, участвуя в самых значимых жизненных процессах. Сегодня доказана связь между МК и заболеваниями человека. Существенное влияние на МК оказывают метаболические нарушения. В обзоре представлена оценка гипотез «стерильная матка» и «внутриутробная колонизация», противоречащих друг другу. Также в статье изложены данные современной литературы, подтверждающие, что дисбиоз у женщин с метаболическими нарушениями во время беременности оказывает влияние на иммунитет, метаболизм и здоровье потомства в целом. МК воздействует на ЦНС,

Контактная информация:

Харитоновна Любовь Алексеевна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (903) 671-72-10, E-mail: luba2k@mail.ru
Статья поступила 10.10.19, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Kharitonova Lyubov Alekseevna – MD., prof., head of Pediatrics and Infectious Diseases in Children Department, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova, 1
Tel.: (903) 671-72-10, E-mail: luba2k@mail.ru
Received on Oct. 10, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019

нарушая гематоэнцефалический барьер. Это может усугублять нейродегенеративные процессы, имеющиеся у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. Однако полноценные научные исследования в этой области отсутствуют.

Ключевые слова: кишечная микробиота, гестационный сахарный диабет, нейродегенерация, метаболические нарушения, дисбиоз, иммунитет.

Цит.: Л.А. Харитоновна, О.В. Папышева, Т.А. Маяцкая, Г.А. Котайш. Микробиота кишечника у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. Педиатрия. 2019; 98 (6): 139–146.

L.A. Kharitonova, O.V. Papisheva, T.A. Mayatskaya, G.A. Kotaysh

INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²City Clinical Hospital № 29 named after N.E. Bauman, Moscow, Russia

Intestinal microbiota (IM) performs a number of important functions in the human body, participating in the most significant life processes. Nowadays, the connection between IM and human diseases was proven. Metabolic disorders have a significant effect on IM. The review provides an assessment of the hypotheses «sterile uterus» and «intrauterine colonization», which contradict each other. Also, the article presents the data of modern literature, confirming that dysbiosis in women with metabolic disorders during pregnancy affects the immunity, metabolism and health of the child in general. IM affects the central nervous system, causing blood-brain barrier disorders. This can aggravate the neurodegenerative processes in children born to mothers with diabetes mellitus. However, there are no full-fledged scientific researches in this area.

Keywords: intestinal microbiota, gestational diabetes mellitus, neurodegeneration, metabolic disorders, dysbiosis, immunity.

Quote: L.A. Kharitonova, O.V. Papisheva, T.A. Mayatskaya, G.A. Kotaysh. Intestinal microbiota in children born to mothers with diabetes mellitus. Pediatrics. 2019; 98 (6): 139–146.

Человек на протяжении жизни контактирует с различными микроорганизмами, образуя различные бактериальные сообщества, сосуществуя с ними в рамках симбиотических отношений. Наиболее густо и разнообразно населен кишечник [1]. Присутствие бактерий в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в конце прошлого века обнаружил Т. Эшерих [2]. Гипотеза о влиянии микрофлоры кишечника (микробиоты) на здоровье человека впервые была выдвинута в 1907 г. Ильей Мечниковым [3].

В настоящее время доказано, что микробиота кишечника (МК) является «открытым органом человека», содержит второй геном (имеющий в 100 раз больше генов, чем геном человека) и выполняет ряд важных функций: помогает в усвоении питательных веществ, жиров, жирорастворимых витаминов, сложных углеводов и растительных полисахаридов; участвует в метаболизме желчных кислот и синтезе витаминов; осуществляет барьерную функцию; способствует становлению иммунитета; поддерживает кишечный эпителиальный барьер, регулирует проницаемость кишечной стенки; нормализует высшую нервную деятельность [4–6].

Основными компонентами МК являются бактерии отделов *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и прокариоты *Archaea*. Также в МК присутствуют вирусы, грибки и простейшие.

По разным оценкам, в кишечнике проживают от 300 до 1000 видов, в общей сложности – около 100 триллионов симбиотических микроорганизмов [1, 7]. Эту скрытую биосферу удалось обнаружить лишь благодаря современным методам метагеномного секвенирования: около 70% видов являются некультивируемыми. Метагеномика стала центральным инструментом для фундаментального изучения микробных сообществ человека [3]. Одним из наиболее популярных методов метагеномного исследования является секвенирование участков гена *16S* рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) [8]. Использование секвенирования основано на определении *16S* рРНК, присутствующей во всех бактериях и отличающейся между разными видами и родами. Преимущество метода заключается в отсутствии необходимости секвенирования полных геномов бактерий и исключения примеси ДНК эукариот (в т.ч. организма хозяина), грибов и вирусов [9].

Благодаря секвенированию гена *16S* рРНК, помимо богатства видов микробиоты, доказана значительная вариация ее состава между людьми. Генная структура МК здорового взрослого человека была охарактеризована в рамках проекта MetaHIT, в котором проведено полногеномное секвенирование образцов кала 124 жителей Западной Европы [10]. Инвентаризация геномного

репертуара позволила собрать каталог, содержащий 3,3 млн генов МК. В среднем, у каждого участника исследования были идентифицированы 540 тыс генов. Оказалось, что генный состав МК во многом пересекается между разными людьми и в то же время обладает значимой индивидуальностью [11]. Метагеномные исследования доказали, что составу МК населения разных стран мира свойственна временная стабильность, а среди факторов, вызывающих ее изменения, отмечены диета, стиль жизни и прием антибиотиков [7].

Метагеномика стала важным инструментом для выяснения связи между составом МК и заболеваниями человека, позволив детально изучить ассоциацию отдельных таксонов и функциональных групп генов с клиническим статусом пациента. Первыми были проведены исследования МК при ожирении [12, 13]. R.E. Ley et al. показали, что у людей с избыточным весом, по сравнению с лицами с нормальным индексом массы тела (ИМТ), в кишечнике увеличено количество бактерий *Firmicutes* и уменьшено число *Bacteroidetes*. В научных работах последних лет подтверждено, что при ожирении изменяются состав и разнообразие МК [14–17].

В то же время при оценке результатов исследований МК у беременных с ожирением среди ученых отсутствует единая позиция. M.C. Collado et al. [13], сравнив состав МК у беременных с избыточной и нормальной массой тела, обнаружили значительное увеличение *Bacteroides* и *Staphylococcus* в экспериментальной группе. R.E. Ley et al. [12] получили противоположные данные, установив, что у беременных с ожирением численность семейства *Enterobacteriaceae* (в т.ч. *Escherichia coli*) и кокков рода *Staphylococcus* была повышена, а полезных *Bifidobacterium* и анаэробов *Bacteroides*, наоборот, снижена. Следовательно, научные изыскания по определению состава МК у беременных с ожирением необходимо продолжать для получения однозначных результатов.

Особого внимания заслуживают исследования, изучающие связь между структурой микробиома кишечника и наличием сахарного диабета (СД). M. Murri et al. [18] в своей работе показали снижение разнообразия кишечной флоры у больных СД 1-го типа по сравнению с контрольной группой, а также достоверные различия в соотношении численности *Bacteroidetes* и *Firmicutes* между двумя группами. J. de la Cuesta-Zuluaga et al. [19] обнаружили большее количество патогенных микроорганизмов (в частности, *E. coli*) у больных СД 2-го типа по сравнению со здоровыми людьми. Авторы установили, что некоторые изменения флоры, обусловленные наличием СД, могут быть устранены лекарствами, такими как метформин. В двух крупных исследованиях МК при СД 2-го типа были выявлены биомаркеры заболевания, причем они различались между китайской и европейской когортами [20, 21].

В то же время по поводу влияния гестационного СД (ГСД) на МК имеются противоречивые данные. В более ранних работах показано, что во время беременности на фоне СД микробиом может быть серьезно реконструирован с уменьшением разнообразия микроорганизмов в III триместре по сравнению с началом гестации. M. Fugmann et al. [22] изучили состав МК у 42 женщин с ГСД в недавнем прошлом (роды 3–16 месяцев назад) и сравнили с результатами обследования 35 женщин контрольной группы. Было установлено, что у пациенток с ГСД в анамнезе, по сравнению с контролем, снижалось число бактерий *Firmicutes*, а также изменялось соотношение *Bacteroidaceae/Prevotella*. Однако в другом исследовании, в ходе которого изучена МК у 60 женщин с ГСД и 68 беременных контрольной группы, различия между двумя группами обнаружены не были [23]. Следовательно, влияние и значение кишечного микробиома в патогенезе ГСД целесообразно продолжать для получения более достоверных данных.

Наличие во время беременности СД и ожирения является серьезной проблемой медицины из-за неблагоприятного воздействия этих метаболических заболеваний на здоровье самой матери и потомства. Современные данные показали, что важную роль в метаболической дисфункции у беременных играет МК [6, 24]. Изменения материнской микробиоты до родов могут негативно влиять на структуру флоры ЖКТ ребенка [1, 17, 25]. В последнее время МК идентифицируется не только как фактор развития нарушений обмена у самой матери, но и как риск возникновения связанной с ними метаболической патологии у потомства [26, 27].

Однако теория «внутриутробной колонизации матки», согласно которой внутриутробная среда может влиять на микробиоту новорожденного, существовала не всегда. На протяжении более 100 лет считалась, что внутриматочная среда стерильна (парадигма «стерильной матки»), и становление микробиоты ребенка происходит в течение первых часов после рождения [28]. Лишь в недавних исследованиях доказано, что флора существует в плаценте, амниотической жидкости, пуповинной крови и меконии. Важную роль в создании микробиома потомства играют материнские микроорганизмы, передаваемые внутриутробно [6].

Так, в работе J. Hu et al. [29] показано, что по сравнению с микробиотой фекалий родильниц меконий новорожденных характеризовался меньшим видовым разнообразием, высоким обогащением *Proteobacteria* и снижением числа *Bacteroidetes*. Глобальных различий в микробиоте у детей, рожденных естественным и оперативным путем, не выявлено, что подтверждает теорию формирования микробиоты до рождения. Кроме того, проведенный сравнительный анализ микробиоты детей, рожденных от матерей с СД (n=9), и младенцев здоровых женщин

(n=13) выявил более высокое α -разнообразие микроорганизмов у потомства при СД матери, что доказывает вероятность влияния метаболических нарушений беременной на микробиоту новорожденного [29].

M.C. Collado et al. [30] проанализировали состав флоры материнской плаценты, амниотической жидкости и мекония после кесарева сечения у 15 матерей и их доношенных детей. Было установлено, что плацента и околоплодные воды содержат отчетливую микробиоту, характеризующуюся низким разнообразием микроорганизмов и преобладанием протеобактерий, что также подтверждает теорию «внутриутробной колонизации матки». Меконий имел некоторые сходства с микробными сообществами в плаценте и амниотической жидкости предположительно по причине ее заглатывания младенцем.

Другие авторы [31] впервые сравнили микробиоту плаценты у новорожденных с макросомией и нормальной массой тела. Были выявлены достоверные различия между двумя группами в типах и количестве микроорганизмов в зависимости от длины и массы тела ребенка, веса плаценты, ИМТ матери во время беременности и концентрации лептина в пуповинной крови. Авторы сделали вывод, что на профиль микробиоты плаценты влияли клинико-лабораторные параметры матери и новорожденного.

Еще одним источником микробиоты плода может стать флора влагалища в силу его близости к внутриутробной среде. Лактобактерии преобладают в структуре влагалищной микробиоты, в т.ч. во время беременности [32]. R.C. Robertson et al. [7] показали, что материнская влагалищная флора имеет четкое сходство с микробиотой младенцев вскоре после рождения.

В подтверждение теории «внутриутробной колонизации матки» сегодня установлено, что нарушения углеводного и жирового обменов во время беременности сопровождаются кишечным дисбиозом, влияя на передачу микробиоты от матери и в дальнейшем приводя к возникновению метаболических заболеваний у потомства [6, 7, 33].

S. Hasan et al. [23] сравнили микробиоту детей 5 лет, рожденных от пациенток с ГСД (n=60) и здоровых женщин (n=68). Было выявлено, что в группе ГСД, по сравнению с контролем, более распространены бактерии рода *Anaerotruncus*. Их присутствие ассоциировалось с непереносимостью глюкозы и проницаемостью кишечника, что свидетельствовало о роли этого микроорганизма в развитии СД. Авторы уверены, что выявление бактерий рода *Anaerotruncus* у потомства матерей с ГСД требует дальнейших исследований с целью определения роли этих микроорганизмов в патогенезе СД и ожирения, а также установления факторов риска развития заболеваний во взрослом периоде при выявлении большого числа *Anaerotruncus* еще в детстве.

В проспективном когортном обследовании 163 беременных в III триместре, проведенном

D.M. Chu et al. [30], посредством секвенирования гена *16S* рРНК было обнаружено значительное уменьшение количества бактериоидов в МК новорожденных у матерей с ожирением, сохранившееся до 6-недельного возраста.

Помимо СД и ожирения, на МК матери и новорожденного оказывает влияние прегравидарная гиперандрогения, часто встречающаяся у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), характеризующимся метаболическими нарушениями. S.B. Sherman et al. [34] установили, что пренатальное повышение уровня андрогенов у матери вызывало у потомства дисбиоз кишечника с относительно более высокой численностью бактерий, связанных с синтезом стероидных гормонов и метаболитов короткоцепочечных жирных кислот, бактерий *Nocardiaceae* и *Clostridiaceae*, а также более низким числом *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*. Полученные результаты позволили авторам предположить, что прегравидарная гиперандрогения у пациенток с СПКЯ может привести к длительным изменениям МК и кардиометаболической дисфункции у их дочерей в раннем возрасте.

R.C. Robertson et al. [7] в своей работе уделили внимание изучению МК детей и подтвердили, что на ее формирование и становление метаболизма у потомства влиял профиль жирных кислот матери во время беременности и в период лактации. Снижение содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у матери приводило к значительному истощению колоний эpsilon-протеобактерий, бактериоидов, аккермансий и относительно более высокой распространенности клостридий у потомства мужского пола. Метаболизм жирных кислот у матери в период беременности и лактации оказывал влияние на состав микробиоты и обмен веществ у потомства. Это воздействие на детей сохранялось длительные годы. По мнению авторов исследования, полученные данные представляют новые доказательства того, что увеличение массы тела и метаболическая дисфункция у детей опосредованы через изменения липидного профиля и метаболизм жирных кислот у матери во время беременности и лактации, а также через длительную перестройку МК у самого ребенка [7].

Таким образом, МК матери может быть ключевым программирующим фактором при нарушениях метаболизма до зачатия и во время беременности, повышающим риск развития метаболических нарушений у потомства. Однако механизмы подобного влияния остаются неясными.

Сегодня доказано, что, помимо вертикальной передачи микроорганизмов, на метаболическое здоровье матери и потомства влияют нарушения метаболизма желчных кислот и изменения синтеза метаболитов микробиоты (короткоцепочечных жирных кислот) при дисбиозе во время беременности, играющие важную роль в становлении метаболизма и иммунитета у ребенка [35].

Среди причин нарушений микробиоты новорожденного особое место отводится диете матери во время беременности. Так, чрезмерное потребление жиров может отрицательно воздействовать на проницаемость кишечной стенки женщины, позволяя компонентам микробиоты проникать в системный кровоток, способствуя воспалению жировой ткани. Изменение материнской микробиоты может нарушать микробную колонизацию у потомства, повышая проницаемость кишечной стенки ребенка [1, 36].

Кроме того, некоторые ученые предположили, что микробиота влияет на набор эпигенетических факторов, включая метилирование ДНК и модификацию гистонов, дополнительно изменяя экспрессию генов, связанных с метаболизмом [37]. Следовательно, дисбиоз МК у матерей с метаболическими нарушениями оказывает воздействие на иммунитет, метаболизм и здоровье потомства в целом.

Несмотря на наличие множества доказательств, подтверждающих гипотезу «внутриутробной колонизации» плода и влияние внутриутробной среды на микробиоту новорожденного, ряд исследователей считает их недостаточными, а саму теорию – ошибочной. Так, М.Е. Perez-Muñoz et al. [38] выразили сомнения в том, что патогенные микроорганизмы (не комменсалы) способны обойти анатомические барьеры «мать–плод» и внедриться в окружающую среду плода. Клиницистам совершенно не ясно, как иммунологически незрелый плод может успешно контролировать жизнедеятельность бактерий, предотвращать их размножение и возникновение инфекции. Кроме того, М.Е. Perez-Muñoz et al. [38] считают, что результаты оценки образцов ДНК при низкой микробной биомассе (таких тканей, как плацента, амниотическая жидкость и меконий) часто имеют ошибочные результаты из-за «загрязненной» ДНК, в связи с чем анализ с низким уровнем содержания ДНК, на их взгляд, не является надежным. Авторы предположили, что вместо живых бактерий в плацентарных тканях могут присутствовать бактериальные продукты, созданные антимикробным действием иммуноглобулинов. Даже если бактериальная ДНК выявляется, микроорганизмы к моменту проведения анализа могли уже погибнуть, уверены клиницисты. По мнению М.Е. Perez-Muñoz et al. [38], для исследований, позволяющих успешно оспаривать парадигму «стерильной матки», крайне важно продемонстрировать жизнеспособность микробов, поскольку сайты могут быть стерильными даже при наличии бактериальной ДНК. Следовательно, необходимы дополнительные исследования, позволяющие выявить время и механизм передачи микробиоты от матери к потомству.

И если оправданность теории «внутриутробной колонизации» все еще широко обсуждается в литературе, то влияние других факторов на формирование микробиома ребенка не вызы-

вает никаких сомнений: способа родоразрешения (естественные или оперативные роды), вида вскармливания ребенка (грудное или искусственное), состава прикорма, структуры микробиоты матери после родов, материнской дородовой или ранней постнатальной диеты, гигиены окружения новорожденного и приема антибиотиков [5, 7, 39].

А. Raun et al. [40] уверены, что, в первую очередь, метод родоразрешения и применение антибиотиков модулируют микробиом матери и потомства, а также могут влиять на развитие СД 1-го типа у ребенка. По мнению авторов, кишечник и поджелудочная железа анатомически и биохимически связаны через энтероинсулярную ось – систему, в которой иммунные и метаболические сигналы из кишечника воздействуют на поджелудочную железу. Микробиом кишечника влияет на многочисленные аспекты метаболизма и развития, а также иммунитет хозяина. В исследованиях установлена связь между изменениями состава микробиома грызунов, способствующими развитию провоспалительной метаболической среды в кишечнике, и риском возникновения СД 1-го типа [40]. Клиницисты подчеркивают необходимость проведения дальнейших научных изысканий по определению основы микробиомной модуляции СД 1-го типа, выявлению биомаркеров и терапевтических средств для лечения и профилактики заболевания.

Сегодня доказано, что на кишечный микробиом младенца могут влиять не только сами нарушения углеводного и жирового обменов у матери, но и изменения состава грудного молока, сопутствующие ожирению и СД. D.J. Lemas et al. [41] показали, что повышенный ИМТ матери является серьезным фактором риска развития детского ожирения, так как увеличение уровня лептина и инсулина в грудном молоке вызывало дисбиоз у младенца. Авторами было установлено, что у матерей с ожирением, по сравнению с женщинами контрольной группы, грудное молоко содержало в 2 раза больше инсулина и лептина, а микробиота их детей характеризовалась значительным снижением гамма-протеобактерий (*Gamma-proteobacteria*). В то же время повышенный уровень лептина и инсулина грудного молока способствовал снижению бактериальных протеаз, отвечающих за проницаемость стенки кишечника и уменьшению концентрации пируваткиназы – биомаркера воспаления ЖКТ. Клиницисты пришли к заключению: несмотря на то, что материнское ожирение может неблагоприятно влиять на кишечный микробиом младенца, инсулин и лептин грудного молока повышают барьерную функцию кишечника и снижают вероятность его воспаления.

Как было сказано выше, микробиота играет критическую роль в развитии и последующем функционировании метаболической, иммунной и желудочно-кишечной систем. Однако в настоящее время появляется все больше доказательств того, что кишечный микробиом также влияет

на деятельность мозга и поведение человека [42, 43]. Надежные доклинические и клинические испытания доказали существование двунаправленной связи между мозгом и МК, называемой осью «микробиом–кишечник–мозг» [44].

Точные механизмы, с помощью которых МК оказывает влияние на ЦНС, еще не описаны. Вероятнее всего, они включают иммунологические, эндокринные, метаболические и нервные пути [45]. Микробиом кишечника является виртуальным эндокринным органом, а биохимические процессы, протекающие в кишечнике, нередко имеют более сложный характер, чем химические реакции в мозге [46].

Многие гормоны, вырабатываемые МК (катехоламины, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, глутамат, гистамин, ацетилхолин, триптофан и др.), действуют как нейротрансмиттеры. Эти метаболические соединения обладают биологически активными свойствами и могут транспортироваться по всему организму через систему кровообращения. Особое место среди нейротрансмиттеров занимает триптофан – аминокислота и предшественник многих биологически активных веществ, в т.ч. серотонина [47]. Все больше доказательств указывают на патогенетическую роль нарушений метаболизма триптофана в возникновении расстройств ЦНС и ЖКТ [48].

Не менее важным аспектом передачи сигналов от микробиоты к ЦНС является ось «гипоталамус–гипофиз–надпочечник», которая регулирует секрецию кортизола, воздействующего на иммунные клетки как локально в кишечнике, так и системно. Кортизол может изменять проницаемость кишечной стенки и барьерную функцию, а также нарушать состав микробиоты.

Недавние исследования открыли другой потенциальный механизм передачи сигналов, посредством которого микробиота может модулировать функцию мозга во время развития, – нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [49]. В настоящее время становится все более очевидным, что кишечный микробиом и мозг связываются во время беременности. ГЭБ обеспечивает оптимальную микросреду для роста и развития нейронов. Интактный и регулируемый ГЭБ необходим для защиты новорожденного в критические периоды развития нервной системы [42]. Повышенная проницаемость ГЭБ, связанная с инфильтрацией цитокинов и нейровоспалением, приводит к аномальному формированию нейронов, нарушениям развития нервной системы и иммунитета, возникновению аутоиммунных заболеваний [49].

В то же время, помимо влияний микробиоты, повышение проницаемости ГЭБ и возникновение нейродегенеративных нарушений могут быть обусловлены непосредственно аутоиммунными процессами. По данным И.Н. Отман [50], повышенный синтез аутоантител (ААТ) к нейроантигенам является специфической реакцией приобретенного иммунитета на патологический процесс в нервной ткани.

В современных исследованиях [51, 52] доказано, что иммунная система вовлечена в патогенез перинатальных осложнений и развитие гипоксически-ишемических поражений ЦНС. И.Н. Отман [50] продемонстрировала, что в крови детей с перинатальными поражениями (ПП) ЦНС гипоксически-ишемического генеза определялись повышенными уровни нейроантител (в первую очередь, белка S100) и ААТ к ним, коррелирующие со степенью тяжести поражения ЦНС. Концентрация белка S100 и ААТ к нему в спинномозговой жидкости и сыворотке также напрямую зависела от состояния детей с гипоксией/ишемией. В другом исследовании [53] у новорожденных, родившихся в асфиксии средней и тяжелой степени, отмечено повышение уровня антител к S100 до 0,003–0,435 нг/мл.

Известно, что большинство детей, рожденных у беременных с СД, имеет повреждения ЦНС гипоксически-травматического и аутоиммунного генеза, а также патологию ЦНС различной степени тяжести [54]. Как утверждают авторы, на первом году жизни практически все дети матерей с СД наблюдались у невролога по поводу ПП ЦНС [55–57]. Очевидна взаимосвязь наличия ПП ЦНС у новорожденного с состоянием хронической внутриутробной гипоксии, развивающейся во время беременности на фоне СД, а также острой асфиксией и травматизацией во время родов.

Следовательно, в патогенезе ПП ЦНС детей, рожденных у матерей с ГСД, важную роль играют аутоиммунные нарушения и возникновение нейродегенерации по причине повреждения ЦНС нейроантителами [53], а также нарушения проницаемости ГЭБ, обусловленные структурными изменениями микробиоты [42, 49]. Однако взаимосвязь между выраженностью процессов нейродегенерации и степенью изменения микробиоты у детей, рожденных у матерей с СД, в современной литературе не отражена, что требует проведения научных изысканий в этой области медицины.

Заключение

Согласно данным литературы, МК участвует в самых важных жизненных процессах человека. Существенное влияние на микробиом кишечника оказывают метаболические нарушения, в т.ч. происходящие в организме беременной и воздействующие внутриутробно на становление и развитие иммунной системы ребенка. Механизм и время передачи микробиоты от матери плоду находят свое объяснение в двух противоречащих друг другу теориях: парадигме «стерильной матки» и гипотезе «внутриутробной колонизации матки», последняя из которых нашла к настоящему времени наибольшее число сторонников и подтверждений.

Согласно гипотезе «внутриутробной колонизации матки», дисбиоз кишечника у женщин с метаболическими нарушениями до зачатия и

во время беременности оказывает влияние на иммунитет, метаболизм и здоровье потомства в целом. Многие исследователи считают, что изменения МК у беременных с ГСД, нарушая гематоэнцефалический барьер, воздействуют на развитие нервной системы плода, что может приводить к нейродегенеративным процессам и проявляться у детей как в раннем детстве, так и в последующей жизни. Однако полноценные научные исследования в этой области отсутству-

ют, что представляет несомненный научно-практический интерес для изучения.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Kharitonova L.A.  0000-0003-2298-7427
Papisheva O.V.  0000-0002-1143-669X
Mayatskaya T.A.  0000-0001-8760-3231
Kotaysh G.A.  0000-0003-1090-097X

Литература

- Astbury S, Song A, Zhou M, Nielsen B, Hoed A, Willing BP, Symonds ME, Bell RC. High Fructose Intake During Pregnancy in Rats Influences the Maternal Microbiome and Gut Development in the Offspring. *Front. Genet.* 2018 Jun 19; 9: 203. doi: 10.3389/fgene.2018.00203.
- Escherich T. The intestinal bacteria of the neonate and breast-fed infant. *Rev. Infect. Dis.* 1989 Mar–Apr; 11 (2): 352–356.
- Тягт А.В. Функциональный анализ метагенома кишечника человека: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2014.
- Liu Q, Shao W, Zhang C, Xu C, Wang Q, Liu H, Sun H, Jiang Z, Gu A. Organochloride pesticides modulated gut microbiota and influenced bile acid metabolism in mice. *Environ Pollut.* 2017 Jul; 226: 268–276. doi: 10.1016/j.envpol.2017.03.068.
- Knoop KA, Holtz LR, Newberry RD. Inherited nongenetic influences on the gut microbiome and immune system. *Birth Defects Res.* 2018 Dec 1; 110 (20): 1494–1503. doi: 10.1002/bdr2.1436.
- Zhou L, Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci. Rep.* 2018 Apr 13; 38 (2): pii: BSR20171234. doi: 10.1042/BSR20171234.
- Robertson RC, Kaliannan K, Strain CR, Ross RP, Stanton C, Kang JX. Maternal omega-3 fatty acids regulate offspring obesity through persistent modulation of gut microbiota. *Microbiome.* 2018 May 24; 6 (1): 95. doi: 10.1186/s40168-018-0476-6.
- Красненко А.Ю., Елисеев А.Ю., Борисевич Д.И., Цуканов К.Ю., Давыдова А.И., Ильинский В. В. Особенности подготовки библиотек для метагеномного секвенирования образцов на платформе Illumina. *Вестник РГМУ.* 2017; 2: 30–36.
- Аникаев А.Ю., Ломоносов А.М. Применение секвенирования нового поколения (NGS) в клинической практике. *Лабораторная служба.* 2014; 1: 32–36.
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 Mar 4; 464 (7285): 59–65. doi: 10.1038/nature08821.
- Koren O, Knights D, Gonzalez A, Waldron L, Segata N, Knight R, Huttenhower C, Ley RE. A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput. Biol.* 2013; 9 (1): e1002863. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002863.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec 21; 444 (7122): 1022–1023. doi: 10.1038/4441022a/
- Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 Oct; 88 (4): 894–899. doi: 10.1093/ajcn/88.4.894
- Kiilerich P, Myrmet LS, Fjære E, Hao Q, Hugenholtz F, Sonne SB, Derrien M, Pedersen LM, Mortensen A, Licht TR, Römer MU, Vogel UB, Waagbø LJ, Giallourou N, Feng Q, Xiao L, Liu C, Liaset B, Kleerebezem M, Wang J, Madsen L, Kristiansen K. Effect of a long-term high-protein diet on survival, obesity development, and gut microbiota in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016 Jun 1; 310 (11): E886–899. doi: 10.1152 / ajpendo.00363.2015.
- Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol. Life Sci.* 2016 Jan; 73 (1): 147–162. doi: 10.1007/s00018-015-2061-5.
- Kvit KB, Kharchenko NV. Gut microbiota changes as a risk factor for obesity. *Wiad Lek.* 2017; 70 (2): 231–235.
- Singh S, Karagas MR, Mueller NT. Charting the Maternal and Infant Microbiome: What Is the Role of Diabetes and Obesity in Pregnancy? *Curr. Diab. Rep.* 2017 Feb; 17 (2): 11. doi: 10.1007/s11892-017-0836-9.
- Murri M, Leiva I, Gomez-Zumaquero JM, Tinahones FJ, Cardona F, Soriguier F, Queipo-Ortuño MI. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med.* 2013 Feb 21; 11: 46. doi: 10.1186/1741-7015-11-46.
- de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care.* 2017 Jan; 40 (1): 54–62. doi: 10.2337/dc16-1324.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 Oct 4; 490 (7418): 55–60. doi: 10.1038/nature11450.
- Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature.* 2013 Jun 6; 498 (7452): 99–103. doi: 10.1038/nature12198.
- Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, Banning F, Ferrari U, Sacco V, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Clavel T, Lechner A. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2015 Aug 17; 5: 13212. doi: 10.1038/srep13212.
- Hasan S, Aho V, Pereira P, Paulin L, Koivusalo SB, Auvinen P, Eriksson JG. Gut microbiome in gestational diabetes: a cross-sectional study of mothers and offspring 5 years postpartum. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2018 Jan; 97 (1): 38–46. doi: 10.1111/aogs.13252.
- Lu Y, Yan Z, Zhao X, Gang X, He G, Sun L, Li Z, Wang G. The effects of gut microbiota on metabolic outcomes in pregnant women and their offspring. *Food Funct.* 2018 Sep 19; 9 (9): 4537–4547. doi: 10.1039/c8fo00601f.
- Garcia-Manzanares I, Collado MC. Obesity and overweight: Impact on maternal and milk microbiome and their role for infant health and nutrition. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016 Aug; 60 (8): 1865–1875. doi: 10.1002/mnfr.201501018.
- Kozyrskyj AL, Kalu R, Koleva PT, Bridgman SL. Fetal programming of overweight through the microbiome: boys are disproportionately affected. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2016 Feb; 7 (1): 25–34. doi: 10.1017/S2040174415001269.
- Chu DM, Antony KM, Ma J, Prince AL, Showalter L, Moller M, Aagaard KM. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet. *Genome Med.* 2016 Aug 9; 8 (1): 77. doi: 10.1186/s13073-016-0330-z.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci.*

Transl. Med. 2014 May 21; 6 (237): 237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.

29. *Hu J, Nomura Y, Bashir A, Fernandez-Hernandez H, Itzkowitz S, Pei Z, Stone J, Loudon H, Peter I.* Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. *PLoS One.* 2013 Nov 6; 8 (11): e78257. doi: 10.1371/journal.pone.0078257.

30. *Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S.* Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016 Mar 22; 6: 23129. doi: 10.1038/srep23129.

31. *Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Mao L, Yu M, Xu J, Wang T.* Correlation of placental microbiota with fetal macrosomia and clinical characteristics in mothers and newborns. *Oncotarget.* 2017 Oct 10; 8 (47): 82314–82325.

32. *DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, Sun CL, Goltsman DS, Wong RJ, Shaw G, Stevenson DK, Holmes SP, Relman DA.* Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015 Sep 1; 112 (35): 11060–11065. doi: 10.1073/pnas.1502875112.

33. *Taylor K, Soderborg, Sarah E. Clark, Christopher E. Mulligan, Rachel C. Janssen, Lyndsey Babcock, Diana Ir, Bridget Young, Nancy Krebs, Dominick J. Lemas, Linda K. Johnson, Tiffany Weir, Laurel L. Lenz, Daniel N. Frank, Teri L. Hernandez, Kristine A. Kuhn, Angelo D'Alessandro, Linda A. Barbour, Karim C. El Kasm, Jacob E. Friedman.* The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat. Commun.* 2018 Oct 26; 9 (1): 4462. doi: 10.1038/s41467-018-06929-0.

34. *Sherman SB, Sarsour N, Salehi M, Schroering A, Mell B, Joe B, Hill JW.* Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis. *Gut Microbes.* 2018; 9 (5): 400–421. doi: 10.1080/19490976.2018.1441664.

35. *Paul HA, Bomhof MR, Vogel HJ, Reimer RA.* Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. *Sci. Rep.* 2016 Feb 12; 6: 20683. doi: 10.1038/srep20683.

36. *Zhou L, Xiao X, Zhang Q, Zheng J, Li M, Yu M, Wang X, Deng M, Zhai X, Li R.* Improved Glucose and Lipid Metabolism in the Early Life of Female Offspring by Maternal Dietary Genistein Is Associated With Alterations in the Gut Microbiota. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018 Sep 4; 9: 516. doi: 10.3389/fendo.2018.00516.

37. *Baskaran C, Kandemir N.* Update on endocrine aspects of childhood obesity. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018 Feb; 25 (1): 55–60. doi: 10.1097/MED.0000000000000381.

38. *Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J.* A critical assessment of the «sterile womb» and «in utero colonization» hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017 Apr 28; 5 (1): 48. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.

39. *Tasnim N, Abulizi N, Pither J, Hart MM, Gibson DL.* Linking the Gut Microbial Ecosystem with the Environment: Does Gut Health Depend on Where We Live? *Front. Microbiol.* 2017 Oct 6; 8: 1935. doi: 10.3389/fmicb.2017.01935.

40. *Paun A, Yau C, Danska JS.* Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes. *J. Autoimmun.* 2016 Jul; 71: 10–18. doi: 10.1016/j.jaut.2016.02.004.

41. *Lemas DJ, Young BE, Baker PR2nd, Tomczik AC, Soderborg TK, Hernandez TL, de la Houssaye BA, Robertson CE, Rudolph MC, Ir D, Patinkin ZW, Krebs NF, Santorico SA, Weir T, Barbour LA, Frank DN, Friedman JE.* Alterations in human milk leptin and insulin are associated with early changes in the infant intestinal microbiome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016 May; 103 (5): 1291–1300. doi: 10.3945/ajcn.115.126375.

42. *Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB, Wang S, Borre Y, Anthony Ryan C, Knol J, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF.* Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutr. Rev.* 2017 Apr 1; 75 (4): 225–240. doi: 10.1093/nutrit/nuw069.

43. *Pronovost GN, Hsiao EY.* Perinatal Interactions bet-

ween the Microbiome, Immunity, and Neurodevelopment. *Immunity.* 2019 Jan 15; 50 (1): 18–36. doi: 10.1016/j.immuni.2018.11.016.

44. *Dinan TG, Cryan JF.* Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J. Physiol.* 2017 Jan 15; 595 (2): 489–503. doi: 10.1113/JP273106.

45. *El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF.* Gut Microbiota: The Conductor in the Orchestra of Immune-Neuroendocrine Communication. *Clin. Ther.* 2015 May 1; 37 (5): 954–967. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.03.002.

46. *Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG.* Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol. Endocrinol.* 2014 Aug; 28 (8): 1221–1238. doi: 10.1210/me.2014-1108.

47. *O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav. Brain Res.* 2015 Jan 15; 277: 32–48. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.

48. *Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G.* Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology.* 2017 Jan; 112 (Pt B): 399–412. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002.

49. *Stolp HB, Liddelow SA, Sá-Pereira I, Dziegielewska KM, Saunders NR.* Immune responses at brain barriers and implications for brain development and neurological function in later life. *Front. Integr. Neurosci.* 2013 Aug 23; 7: 61. doi: 10.3389/fnint.2013.00061.

50. *Отман И.Н.* Воспалительные и аутоиммунные реакции при различных формах нарушения функционирования нервной системы: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. М., 2015: 24.

51. *Felderhoff-Müser U, Bendix I.* Peripheral T-Cell Depletion by FTY720 Exacerbates Hypoxic-Ischemic Brain Injury in Neonatal Mice. *Front. Immunol.* 2018 Aug 6; 9: 1696. doi: 10.3389/fimmu.2018.01696.

52. *He M, Shi X, Yang M, Yang T, Li T, Chen J.* Mesenchymal stem cells-derived IL-6 activates AMPK/mTOR signaling to inhibit the proliferation of reactive astrocytes induced by hypoxic-ischemic brain damage. *Exp. Neurol.* 2019 Jan; 311: 15–32. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.09.006.

53. *Ветчинкина Ю.В.* Клиническое значение антител к нейроспецифическим антигенам у новорожденных, родившихся в асфиксии: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2014: 26.

54. *Schoch JJ, Hunjan MK, Anderson KR, Lohse CM, Hand JL, Davis DMR, Tollefson MM.* Temporal trends in prenatal risk factors for the development of infantile hemangiomas. *Pediatr. Dermatol.* 2018 Nov; 35 (6): 787–791. doi: 10.1111/pde.13659.

55. *Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е.* Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (4): 14–24.

56. *Kominiarek MA, Saade G, Mele L, Bailit J, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, Thorp JMJr, Caritis SN, Prasad M, Tita ATN, Sorokin Y, Rouse DJ, Blackwell SC, Tolosa JE; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Association Between Gestational Weight Gain and Perinatal Outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2018 Sep 7; 132 (4): 875–881. doi: 10.1097/AOG.0000000000002854.*

57. *Basri NI, Mahdy ZA, Ahmad S, Abdul Karim AK, Shan LP, Abdul Manaf MR, Ismail NAM.* The World Health Organization (WHO) versus The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus (GDM) and their associated maternal and neonatal outcomes. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018 Feb 17; 34 (1): pii: /j/hmbci.2018.34.issue-1/hmbci-2017-0077/hmbci-2017-0077.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0077.