

УДК 618.33-007.1-053.31:613.287.1:612.017]-037

О.Є. Абатуров¹, А.О. Товарицька²

Прогностичне значення впливу мікроРНК грудного молока на імунну відповідь новонароджених із затримкою внутрішньоутробного розвитку

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро
²ТОВ «Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини», м. Дніпро, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 53-61. doi 10.15574/SP.2021.113.53

For citation: Abaturov OE, Tovarnytska AO. (2021). Prognostic significance of the breast milk microRNA impact on the immune response of a newborn with intrauterine growth retardation. Modern Pediatrics. Ukraine. 1(113): 53-61. doi 10.15574/SP.2021.113.53

У літературному огляді наведено сучасні уявлення стосовно затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) як однієї з причин перинатальної захворюваності та смертності. Незважаючи на розвиток нових способів діагностики, лікування, профілактики, показник частоти ЗВУР зберігає тенденцію до зростання. Серед дітей зі ЗВУР відзначається високий рівень ускладнень у будь-якому віці. Рання діагностика супутніх захворювань у дітей зі ЗВУР становить великий інтерес у зв'язку з появою нових методів діагностики. У статті висвітлено особливості імунної відповіді в новонароджених і зокрема у дітей зі ЗВУР. Наведені дані свідчать про превалювання в новонароджених неспецифічної імунної відповіді над специфічною, переважання генералізованого характеру запалення, знижену активність фагоцитів, нейтрофілів, специфічних антигенпрезентуючих клітин (APCs) у відповідь на більшість агоністів Toll-подібного рецептора (TLRAs), високий рівень інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-23. Незважаючи на те, що в дітей зі ЗВУР порівняно з дітьми з масою тіла, що відповідає терміну гестації, відмічаються відносно низькі рівні інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8 після народження, проаналізовані літературні джерела свідчать про те, що рівень цих цитокінів стрімко підвищується на другому тижні життя. Підвищення рівня прозапальних цитокінів за системного запалення є прогностично несприятливим чинником перебігу захворювання. В огляді висвітлено інформацію щодо наявності мікроРНК у грудному молоці. МікроРНК — малі некодуючі РНК завдовжки 19–23 нуклеотиди, що регулюють експресію таргетного гена. МікроРНК грудного молока стійкі до ферментів шлунково-кишкового тракту дитини і переважно абсорбуються. Проаналізовано джерела, що доводять зміну транскриптому мікроРНК грудного молока залежно від термінів гестації, характеру перебігу пологів, дієти матері, вживання нею лікарських препаратів. За наведеними дослідженнями найбільш представлені в ранні терміни лактації мікроРНК грудного молока (miR-155, miR-148a, miR-146b, miR-181a, miR-181b, miR-17) імовірно змінюють рівень про- і протизапальних цитокінів, регулюючи гостроту імунної відповіді дитини. Дослідження мікроРНК грудного молока матері може відігравати важливу роль у прогнозуванні можливих ускладнень запального характеру в дитини зі ЗВУР. У роботі використано бази даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, PИИЦ. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку, ЗВУР, мікроРНК, грудне молоко, імунна відповідь, імунітет, огляд.

Prognostic significance of the breast milk microRNA impact on the immune response of a newborn with intrauterine growth retardation

O.E. Abaturov¹, A.O. Tovarnytska²

¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine», Dnipro

²Limited Liability Company «Dnipropetrovsk Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine», Dnipro, Ukraine

This literature review provides current information about intrauterine growth retardation (IGR) as one of the causes of perinatal morbidity and mortality. There is a sustaining trend to augmentation of the UGR level despite the new methods of diagnostics, treatment and prevention development. Furthermore, there is high percentage of complications among children with IGR at any age. Therefore, early diagnostics of accompanying diseases in children with IGR sparks the interest, especially in view of the fact the new diagnostic methods incipience. The article highlights the features of the neonatal immune response, including the one in children with IGR. These data indicate the predominance of non-specific immune response over specific one, prevalence of generalized inflammation, decreased activity of phagocytes, neutrophils, specific antigen-presenting cells (APC) as a response to most of the Toll-like receptor agonists (TLRAs), high levels of interleukin-6 and interleukin-23. Moreover, analyzed sources demonstrate spurt of growth of the levels of proinflammatory factors, despite the fact of their relatively low levels in neonates with IGR right after birth. Increased levels of proinflammatory cytokines on the ground of systemic inflammation is an unfavorable factor of the course of the disease. In addition, the review contents the information about microRNA presence in the breast milk. MicroRNAs are small non-coding RNAs of 19–23 nucleotides in length that regulate the expression of the target gene. Breast milk microRNAs are resistant to the enzymes of the gastrointestinal tract of the child and are mainly absorbed. There are the data, proving the change of the transcriptome of the breast milk microRNA depending on the gestational age, the nature of labor, the mother's diet, her medication. According to the mentioned studies, the breast milk microRNA, that are detected in the early stages of lactation (miR-155, miR-148a, miR-146b, miR-181a, miR-181b, miR-17), probably change the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines and regulate acuity of the child's immune response. Research of the breast milk microRNA may be important for the prediction of the presence of possible inflammatory complications in a child with IGR. We used such databases as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, RSCI for writing the article.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: intrauterine growth retardation, intrauterine growth restriction, IGR, breast milk, microRNA, miR, immune response, immunity, review.

Прогностическая значимость влияния микроРНК грудного молока на иммунный ответ новорожденного с задержкой внутриутробного развития

А.Е. Абатуров¹, А.А. Товарицька²

¹ГУ «Днепропетровская медицинская государственная академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

²ООО «Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины», г. Днепр, Украина

В литературном обзоре изложены современные представления о задержке внутриутробного развития (ЗВУР) как одной из причин заболеваемости и смертности. Несмотря на новые методы диагностики, лечения, профилактики, показатель заболеваемости ЗВУР сохраняет тенденцию к росту. Среди детей со ЗВУР отмечается высокий уровень осложнений в любом возрасте. Ранняя диагностика сопутствующих заболеваний у детей со ЗВУР представляет большой интерес, что особенно актуально в связи с появлением методов диагностики. В статье описаны особенности иммунного ответа

новорожених, в частині дітей со ЗВУР. Приведенні дані свідчать про переважання у новонароджених неспецифічного імунного відповіді над специфічним, тенденції до генералізації запального процесу, зниженої активності фагоцитів, нейтрофілів, специфічних антигенпрезентуючих кліток (APCs) в відповідь на більшість агоністів Toll-подібного рецептора (TLRs), високий рівень інтерлейкіну-6 і інтерлейкіну-23. Незважаючи на те, що у дітей со ЗВУР в порівнянні з дітьми з нормальною масою тіла, відповідної терміну вагітності, відзначаються відносно низькі рівні інтерлейкіну-6 і інтерлейкіну-8 одразу після народження, проаналізовані літературні джерела свідчать про стрімке підвищення цих показників на другій тижні життя. Підвищення рівня провоспалительних цитокінів при системному запаленні вважається прогностично несприятливим фактором перебігу захворювання. В огляді розглянуто інформація про наявність мікроРНК в грудному молоці. МікроРНК — малі некодируючі РНК довжиною 19–23 нуклеотиди, які регулюють експресію цільового гена. МікроРНК грудного молока стійкі до впливу ферментів шлунково-кишкового тракту і переважно абсорбуються. Приведені в статті дані наукових джерел свідчать про зміну транскрипту мікроРНК залежно від терміну вагітності, характеру перебігу родов, дієти матері, прийому лікарських препаратів. По проаналізованим результатам дослідження, найбільш представлені мікроРНК в ранні терміни лактації (miR-155, miR-148a, miR-146b, miR-181a, miR-181b, miR-17) ймовірно змінюють рівень про- і протизапальних цитокінів, регулюючи інтенсивність імунної відповіді дитини. Дослідження мікроРНК грудного молока матері можуть грати важливу роль в прогнозуванні наявності можливих ускладнень запального характеру у дитини со ЗВУР. В роботі використані бази даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, РИНЦ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: затримка внутрішньотробоного розвитку, ЗВУР, мікроРНК, грудне молоко, імунна відповідь, імунітет, огляд.

Затримка внутрішньотробоного розвитку (ЗВУР) — це патологічний стан, що вивчається в різних областях медицини, таких як акушерство, перинатологія, неонатологія, педіатрія, сімейна медицина. Про важливість цієї патології свідчить її значна питома вага в неонатальній захворюваності й смертності. За даними багатьох авторів, частота цього синдрому становить від 12% до 36%, а кількість новонароджених зі ЗВУР — 67,4 на 1000 живих дітей, народжених у термін, і 179,5 на 1000 народжених передчасно [19]. В Україні дані про поширеність ЗВУР у різних регіонах недостатні і суперечливі. У середньому цей показник становить 31,2% і має тенденцію до зростання [47]. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, серед віддалених наслідків ЗВУР спостерігається підвищення ризику захворюваності й смертності в будь-якому періоді життя в 4–10 разів [10]. Вірогідність настання летального кінця в плодів із малою вагою в перинатальному періоді в 35–37 разів вищий і приблизно становить 20% усіх мертворождалих [40,47].

Серед ранніх ускладнень у дітей зі ЗВУР автори визначають метаболічні, гематологічні порушення, нестабільність терморегуляції, респіраторний дистрес-синдром, некротичний ентероколіт, розвиток ретинопатії [32]. Одним із найзагрозливіших ускладнень при ЗВУР є розвиток сепсису (у 30% дітей), [39]. Останні дослідження підтверджують підвищення рівня нейрозапалення в дітей зі ЗВУР на тлі пологової травми [55]. Серед віддалених наслідків виділяють підвищений ризик цукрового діабету 2-го типу, дисліпідемії, порушення розвитку нервової системи, епілепсію, когнітивні порушення, розлади психіки, дитячий церебральний параліч [39]. В опрацьованих літературних

джерелах ми не знайшли достеменно визначених факторів ризику несприятливого перебігу ЗВУР.

Особливістю імунної відповіді дітей зі ЗВУР є збереження порівняно низького рівня нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів. Незважаючи на відносно низькі рівні прозапальних цитокінів одразу після народження, у новонароджених зі ЗВУР спостерігається різке підвищення рівня інтерлейкіну (IL) -6 та IL-8 на другому тижні життя [15,51]. Висока концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові є маркером синдрому системної запальної відповіді плода, раннього неонатального сепсису, предиктором високого ризику ушкодження білої речовини головного мозку [4,43]. Протягом останніх років у грудному молоці виявлено низьку мікроРНК, які вірогідно регулюють концентрацію про- і протизапальних цитокінів у крові дитини, активують нейтрофіли та макрофаги і, таким чином, впливають на активність імунної відповіді немовляти [13]. Ми не знайшли наукових робіт, присвячених вивченню зв'язку між рівнем мікроРНК у грудному молоці, рівнем експресії маркерів запалення, факторів транскрипції в дітей.

Затримка внутрішньотробоного розвитку

ЗВУР визначається як зниження внутрішньотробоного зростання плода відносно норми, що враховує расу, стать і генетичну схильність. Новонароджені зі ЗВУР мають клінічні ознаки недостатнього харчування і затримку розвитку незалежно від вагового перцентилі при народженні [45]. ЗВУР є загальним кінцевим результатом материнського, плацентарного, фетального або генетичного чинників. Зазвичай є наслідком хронічної плацентарної недостатності, порушення постачання кисню і нутрієнтів до організму плода [19].

Особливість імунної відповіді в новонароджених дітей зі ЗВУР

Імунна відповідь доношених новонароджених із масою тіла відповідно до гестаційного віку

Особливостями реакції організму плода й новонародженого на інфекцію є переважання неспецифічних змін над специфічними, відсутність сформованого противірусного імунітету, генералізований характер запалення [31]. Патогенасоційований молекулярний патерн (PAMP) і молекулярний патерн, пов'язаний з ушкодженням (DAMP) – активні індуктори запалення, які визначають його характер у ранньому віці. Стимуляція рецепторів розпізнавання структур (PRR) екзогенним PAMP активує Т-хелпери (Th) і виділення протизапальних цитокінів, які сприяють толерантності плода до антигенів матері і попереджають передчасні пологи внаслідок запалення. Неонатальна імунна відповідь переважно пов'язана з активацією Т-хелперів-2 (Th₂) і Т-хелперів-17 (Th₁₇), які продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13 та ІЛ-17 відповідно [20]. Недостатня активність сигнальних каскадів, а саме адаптерної молекули MyD88 і сигнальної молекули IRAK4, які беруть участь у збудженні Toll-подібних рецепторів (TLR), обумовлюють схильність новонародженого до розвитку гнійних та інфекційних захворювань. Дефіцит активації сигнальних шляхів призводить до недостатньої продукції медіаторів запалення, особливо ІЛ-12, інтерферону- α (IFN- α), [4]. Особливостями імунної відповіді немовлят є зниження активності фагоцитів, нейтрофілів, зменшення абсолютної кількості нейтрофілів і зниження активності специфічних антигенпрезентуючих клітин (APCs) у відповідь на більшість агоністів Toll-подібного рецептора (TLRAs), [4,9,52]. Дослідження останніх років підтверджують, що, незважаючи на відносне зниження активності клітин імунітету, недостатність продукції медіаторів запалення, інвазія живих мікроорганізмів може стимулювати прозапальну відповідь, у тому числі з підвищенням рівня фактора некрозу пухлин (TNF). Системне запалення, яке супроводжується підвищеними концентраціями прозапальних цитокінів, асоціюється з більшою вірогідністю розвитку несприятливого прогнозу для немовлят [43].

Імунна відповідь немовлят зі ЗВУР

Порівняно з новонародженими, які мають параметри маси, довжини відповідно до терміну гестації, у новонароджених зі ЗВУР відзна-

чається низький рівень нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів, імуноглобулінів G у пуповинній крові та тимусі [15]. Попри те, що рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 залишаються відносно низькими навіть після стимуляції сторонніми ліпополісахаридами в ранньому неонатальному періоді [51], діагностується значне відносне зростання рівнів прозапальних цитокінів на другому тижні життя. Т.Ф. McElrath та співавт. (2013) визначили підвищення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6, фактора некрозу пухлин α (TNF α), ІЛ-8 на другому тижні життя у дітей зі ЗВУР, що достовірно не пов'язано з особливостями пологів, наявністю бактеріємії або тривалістю вентиляції [37]. У дослідженні 2010 р. Neta G.I. та співавт. визначили, що вищі концентрації цитокінів Т-хелпера-1 (інтерферону- γ та інтелейкіну-12p70) асоціювалися зі зниженим ризиком народження дитини зі ЗВУР, особливо серед передчасно народжених немовлят [39]. На жаль, серед проаналізованих джерел ми не знайшли більше даних щодо особливостей імунної відповіді новонароджених зі ЗВУР.

МікроРНК грудного молока

Протягом останніх років науковий інтерес викликає не стільки нутритивний склад грудного молока, скільки його біологічно активні компоненти: материнські клітини, імуноглобуліни, мікроРНК. Грудне молоко являє собою середовище з найбагатшим вмістом мікроРНК. У грудному молоці виділено близько 1400 мікроРНК [50].

МікроРНК

МікроРНК – це сімейство малих некодуючих РНК завдовжки 19–23 нуклеотиди, які беруть участь у багатьох біологічних процесах, таких як виживання, апоптоз, клітинний цикл і регуляція генів [4]. За офіційними даними біологічної бази даних мікроРНК «MiRbase», біоінформаційного сервера «TargetScan», що прогнозує біологічні цілі мікроРНК, на сьогодні відомо близько 3 тис. мікроРНК людини, кожна з яких потенційно може регулювати роботу сотень генів-мішеней.

МікроРНК у більшості випадків знижує експресію таргетного гена. У цитоплазмі клітини мікроРНК реалізує свою дію зв'язуючись із мРНК-мішенями [2]. У деяких випадках відбувається з'єднання комплементарних мікроРНК із 9–12 центрами мРНК, що призводить до розщеплення і деградації останньої. Приєднання мікроРНК до ділянок менш комплементарної мРНК викликає пригнічення процесу трансляції і зниження рівня експресії

таргетного гена [3,6,11,18,44,53,59]. При цьому не всі мікроРНК негативно впливають на процес трансляції і транскрипції. Доведено, що деякі можуть сприяти активації транскрипції певних генів і активувати процес трансляції [2,64]. Один тип мікроРНК може взаємодіяти з широким спектром цільових мРНК, а в регуляції транскрипції однієї мРНК можуть брати участь декілька мікроРНК [2,7]. Більше того, деякі мікроРНК можуть регулювати дію інших мікроРНК. За даними проаналізованих джерел, вивчення функцій мікроРНК продовжується [44].

Тотожні мікроРНК можуть бути представлені в багатьох клітинах і тканинах, екстрацелюлярному просторі і мати різні рівні експресії. Хоча виявлено і високоспецифічні мікроРНК із високим ступенем тканинної специфічності (наприклад, miR-122 у клітинах печінки, miR-124 — у головному мозку). МікроРНК — частина міжклітинної комунікації: реалізують свою дію не лише в клітині-продуценті, але й, вивільняючись із нативної клітини, досягають клітин-реципієнтів і регулюють у них активність трансляції таргетних мРНК або взаємодіють із певними рецепторами. Перенесення мікроРНК із клітин-донорів до клітин-реципієнтів здійснюється за допомогою екзосом, ектосом, апоптичних тілець, ліпопротеїнів високої щільності й ліпопротеїнів низької щільності, рибонуклеопротеїнів [2].

МікроРНК у жіночому грудному молоці

У жіночому грудному молоці мікроРНК міститься в екстрацелюлярних везикулах — мікронаоцелюлярних везикулах. За даними M.J.C. van Herwijnen і співавт., 2018 [23], мембрана екстрацелюлярних везикул (EV) захищає мікроРНК від руйнування в шлунково-кишковому тракті новонародженого і, таким чином, дає їм змогу досягти таргетних клітинних генів (рис. 1).

Дослідження M. Alsaweed та співавт. (2015) доводять, що більшість мікроРНК міститься в жировій частині молока порівняно з верхнім шаром [5]. У дослідженнях R.J. Kusuma та співавт. (2016) показана можливість ендцитозу екзосом мікроРНК коров'ячого молока ендотелієм пупкової вени [28]. У цьому експерименті науковці також виявили, що при ретроорбітальних внутрішньовенних ін'єкціях екзосом із мікроРНК миші маркеровані екзосоми визначаються в печінці, селезінці та легенях. У пізніших наукових джерелах автори описують, що

значна частка фракцій мікроекзосом грудного молока накопичується в головному мозку [59], інші розподіляються відповідно до таргетних генів і відповідних тканин дитини. Фракції екзосом, не абсорбовані в кишечнику, безпосередньо впливають на формування мікробіому кишечника [18]. За деякими даними, зменшення кількості в харчовому раціоні дитини деяких мікроРНК може призводити до зниження інтелектуального розвитку, підвищення рівня метаболітів пуринового обміну, зниження фертильності, а також до змін імунної відповіді [59].

МікроРНК грудного молока жінки мають ендогенну і екзогенну природу [2,33]. На склад мікроРНК грудного молока впливають передчасні пологи, кесарів розтин, тривалість попередньої лактації, дієта матері, застосування нею деяких лікарських препаратів [11]. За даними проаналізованих джерел, вплив екзогенних рослинних мікроРНК, отриманих із грудного молока, на організм дитини ще не вивчений.

Дослідження M. Perri і співавт., 2018 [42] доводять, що пастеризація молозива і грудного молока не змінює склад мікроРНК. Кип'ятіння зменшує екзосомальну біоактивність молока [37]. При заморожуванні і зберіганні понад 24 год кількість мікроРНК, що виділяються, прогресивно знижується [29]. В опублікованих результатах дослідження M.J.C. van Herwijnen і співавт., 2018 [23], зазначається, що найбільш представлені в жіночому грудному молоці мікроРНК (зокрема, miR-148a та miR-let-7) також виділяються в значній кількості з молока інших ссавців (корови, свині, панди). Штучні суміші є мікроРНК-дефіцитними [4,12] і мікроРНК та екзосоми не виявляються в сумішах [29]. Якісний склад мікроРНК у молоці матерів доношених дітей відрізняється від складу мікроРНК у молоці матерів, чий діти народилися передчасно [11]. У роботі M. Alsaweed, P.E. Hartmann та співавт. (2015) підкреслюють вплив найбільш представлених мікроРНК грудного молока на становлення імунітету немовляти, зокрема, на регуляцію дозрівання Т- і В-клітин, вродженої та набутої імунної відповіді, регуляцію автоімунних процесів (наприклад, запальні захворювання кишечника) [6]. N. Kosaka і співавт. (2010) виявили високі концентрації мікроРНК, що регулюють імунну відповідь немовляти, у грудному молоці жінок зі строком лактації менше 6 міс. [27]. Серед виділених мікроРНК у найбільшій кількості були: miR-155, miR-181, miR-30, miR-146b, miR-17.

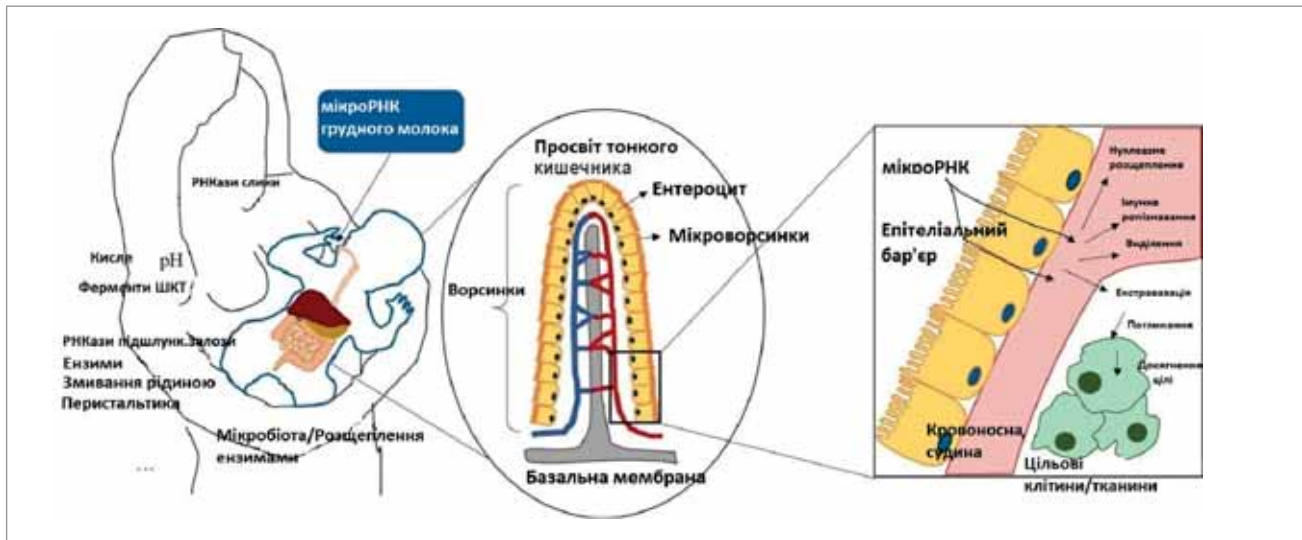


Рис. 1. Абсорбція мікроРНК грудного молока з тонкого кишечника немовляти [51]

Вплив мікроРНК грудного молока на імунну відповідь новонародженого

Q. Zhou і співавтор. (2012) зазначили, що при дослідженні грудного молока після 2 місяців лактації близько 35,45% виділеного транскриптому мікроРНК становила miR-148a [62].

miR-155

miR-155, що виділяється в значній кількості в грудному молоці, має суттєвий вплив на розвиток гемопоезу, регуляцію вродженої і набутої імунної відповіді. miR-155 є молекулярним регулятором активації механізмів вродженої імунної системи на прозапальні стимули. Висока концентрація цієї мікроРНК призводить до розвитку запалення, низька концентрація індукує механізми пригнічення запального процесу [1]. Підвищення рівня miR-155 посилює продукцію прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α [36]. Ця мікроРНК також позитивно регулює рівень IL-8 та IL-17. Зниження рівня miR-155 призводить до істотного зниження виділення трансформуючого фактора росту- β 1 (TGF- β 1) та IL-1 β макрофагами [62]. miR-155 суттєво впливає на розвиток T-залежної відповіді адаптивної імунної системи. Високий рівень miR-155 сприяє диференціюванню нативних CD4+T-лімфоцитів у Th1-клітини, а низький рівень експресії – в Th2-клітини. MiR-155 сприяє продукції антитіл у В-клітинах. Встановлено, що в мишей з нокаутним геном miR-155^{-/-} визначається низький рівень активності продукції антитіл [42]. Водночас посилена експресія miR-155 призводить до активації антитілогенеза та розвитку лімфопроліферативних захворювань [31]. Вважається, що miR-155 реалізує основний вплив

на В-клітини через інгібування негативного регулятора INPP5D (рис. 2) [1,34].

Високий рівень ендогенної miR-155 виявляється у фіброзних тканинах, зниження рівня цієї мікроРНК зупиняє процес склерозування. Нині підвищення miR-155 у тканинах і

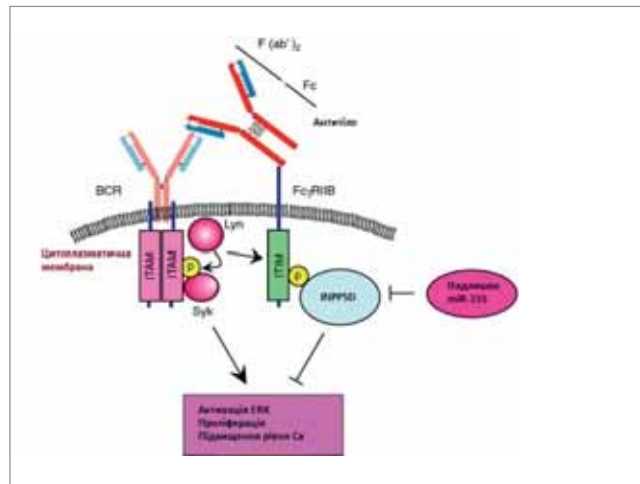


Рис. 2. Вплив miR-155 на антитілозалежну активацію В-клітин [35]

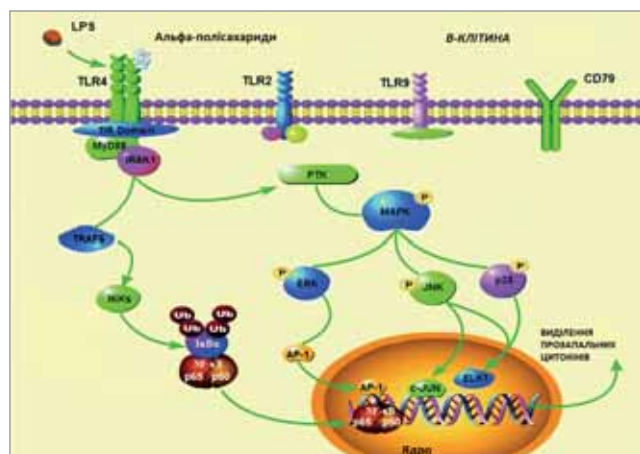


Рис. 3. NF- κ B p65 сигнальний шлях у В-клітинах [58]

крові розглядається деякими дослідниками як маркер активності склерозування [17,35].

miR-148a та miR-30a

К. Jiang і співавт. [25] зазначають, що вплив мікроРНК miR-148a на активність імунної відповіді реалізується шляхом інгібування комплементарної ділянки мРНК Toll-подібного рецептора-4 (TLR4). Інгібування TLR4, пригнічення активації білка NF-κB p65, зниження рівня експресії білків MyD88, IRAK1 та TRAF6 стримують активацію NF-κB шляхом ліпополісахаридами патогенів. За результатами дослідження Y. Xie і співавт., 2020 [58], гіперекспресія miR-148a знижує рівень ліпополісахарид-залежної продукції прозапальних цитокінів IL-1β та TNF-α у клітинах (рис. 3). Li G. і співавт. (2018) в експерименті виявили, що збільшення рівня miR-148a знижує рівні TNF-α, IL-1β та IL-6 [32]. У дослідженнях X. Jiang і співавт. (2017) відмічається істотне зниження рівня IL-1α, IL-6 і TNF-α при експериментальному підвищенні рівня miR-30a в запальній реакції лінії макрофагальних клітин мишей [26]. В експерименті доведено інгібуючий ефект miR-30 на p62-шлях, стимульований активацією TLR4. Таким чином, miR-30 перешкоджає ранньому пошкодженню клітин і апоптозу за наявного запального процесу. miR-148a і miR-30a в різних концентраціях виділяються в грудному молоці жінок на 3–158-му добу лактації [6].

mir-181

miR-181a та miR-181b стимулюють проліферацію і диференціювання Т-, В- і НКТ-клітин [49,54]. Група мікроРНК miR-181 забезпечує метаболічну стабільність при дозріванні імунних клітин, контролює активність і гостроту імунної відповіді при фізіологічних і патологічних процесах, зберігаючи гомеостаз організму в результаті імунної відповіді. С. Dan і співавт. (2015) припускають, що підвищення рівня miR-181 перешкоджає розвитку шокового стану у зв'язку з дією ендотоксинів. miR-181 може оптимізувати імунну відповідь від гіперреакції до толерантності до ендотоксинів шляхом зниження рівня прозапальних цитокінів [16,37].

miR-181b безпосередньо блокує експресію білка імпортина-α3, що є критично необхідним для транслокації фактора транскрипції NF-κB з цитоплазми до ядра клітини, і таким чином знижує продукцію прозапальних цитокінів. Експериментальне системне призначення miR-181b знижує рівень ядерної акумуляції

p65 в ендотелії судин, зменшує запалення легеневої тканини та покращує виживання ~50% ендотоксичних мишей [46].

Підвищення рівня мікроРНК miR-181a в моноцитарних клітинах суттєво знижує рівень IL-1b, IL-6, TNFα при ліпополісахаридзалежній індукції запалення [57]. Результати досліджень E.R. Hutchison і співавт. (2014) відображають роль miR-181 у нейрозапаленні [24]. Блокування miR-181 призводить до підвищення ліпополісахаридзалежної продукції прозапальних цитокінів, зокрема TNF-α, IL-6, IL-1β, та IL-8, тоді як гіперекспресія miR-181 стимулює продукцію протизапального IL-10. Таким чином, група miR-181 перешкоджає розвитку надмірного запалення, особливо в судинах і нервовій тканині [48].

miR-146b

Доведено, що рівень miR-146b в організмі людини підвищується у відповідь на запальну реакцію і є елементом контролю розвитку надмірного запалення [28]. miR-146b регулює активність імунної відповіді шляхом інгібування NF-κB, AP-1, MAPK/EGR-прозапальних сигнальних шляхів [14]. В експериментальних дослідженнях гіперекспресія miR-146b інгібувала активацію аутофагії клітин, знижувала рівні прозапальних цитокінів [21,60].

miR-17

За даними F. Wang і співавт. (2018), miR-17 зворотно регулює рівень IL-6 та IL-4 в клітинах [54]. В експерименті на мишах 2018 р. Y. Zhang і співавт. [61] виявили, що в разі підвищення рівня miR-17 знижується рівень Smad7-протеїну, при цьому підвищується рівень TGF-β1 і стимулюється гіперпроліферація фібробластів серця, секреція колагену, провокується кардіальний фіброз. TGF-β — цитокін, потужний стимулюючий чинник синтезу сполучної тканини і проліферації фібробластів у різних органах і системах. miR-17 також регулює розвиток моноцитів, дозрівання й диференціювання Т- і В-клітин [13].

Вплив мікроРНК грудного молока на імунну відповідь новонародженого зі ЗВУР

Наведені дані є доказом впливу мікроРНК на імунну відповідь дитини залежно від умов народження. Враховуючи тенденцію до відносної недостатності IL-6 та IL-10 після народження, низький рівень лейкоцитів і нейтрофілів, значне зростання рівнів прозапальних цитокінів на другому тижні життя [15,51], можна припустити наявність особливостей транскриптому мікроРНК грудного молока

матерів дітей зі ЗВУР. На жаль, серед опрацьованих літературних джерел ми не знайшли достатньої інформації щодо особливостей мікроРНК грудного молока матерів таких немовлят. Проте, враховуючи тонку індивідуальну регуляцію мікроРНК грудного молока, особливості анамнезу дітей зі ЗВУР, схильність таких новонароджених до інфекційно-запальних ускладнень, важливість майбутніх досліджень щодо вивчення впливу мікроРНК грудного молока на гостроту імунної відповіді в дітей зі ЗВУР для прогнозування можливих негативних наслідків у таких немовлят не викликає сумнівів.

Висновки

Затримка внутрішньоутробного розвитку посідає провідне місце серед станів, які ускладнюють перебіг запальних процесів, є причиною метаболічних розладів, порушень формування нервової системи.

Особливостями імунної відповіді новонародженого є переважання неспецифічної імунної відповіді над специфічною, схильність до генералізації процесу, зниження активності фагоцитів і нейтрофілів. Для новонароджених зі ЗВУР характерними є: відносно низькі рівні нейтрофілів, Т- і В-лімфоцитів, IgG у пуповинній крові й тимусі, відносно низькі рівні ІЛ-6 та ІЛ-10 протягом перших днів життя і тенденція

до підвищення ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α , починаючи з другого тижня життя.

Системне запалення в новонароджених, що супроводжується підвищеними концентраціями прозапальних цитокінів, асоціюється з більшою вірогідністю розвитку несприятливих наслідків для немовлят.

Грудне молоко — джерело мікроРНК, що регулюють різні процеси в організмі дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Визначені мікроРНК, наявні у вагомих кількостях у грудному молоці (miR-155, miR-146b, miR-148a, miR-30a, miR-17, miR-181a, miR-181b) впливають на активність імунної відповіді, гостроту і тривалість запального процесу при інфекційно-запальних захворюваннях у дітей раннього віку, що перебувають на грудному вигодовуванні.

Вивчення кореляції траскриптому мікроРНК у грудному молоці матері та рівня експресії чинників траскрипції запальної реакції в дитини раннього віку, що перебуває на грудному вигодовуванні, може мати прогностичне значення для розуміння подальшого перебігу захворювання, зокрема, раннього виявлення запальних ускладнень у дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та особистої фінансової зацікавленості в підготовці цієї статті.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Abaturon AE, Stepanov YM, Zavgorodnyaya NY. (2019). MikroRNK pri nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u detei. MicroRNA in non-alcoholic fatty liver syndrom in children. Dnipro: DOMINANTA PRINT: 252. [Абатуров АЕ, Степанов ЮМ, Завгородняя НЮ. (2019). МикроРНК при неалкогольной жировой болезни печени у детей. Днепр: ТОВ «ДОМІНАНТА ПРИНТ»: 252].
- Abaturon AE, Zavgorodnyaya NY, Babich VL. (2018). MikroRNK pri zabollevaniyah gepatobiliarnoy sistemy. MicroRNA in diseases of the hepatobiliary system. Dnipro: DOMINANTA PRINT: 338. [Абатуров ОЕ, Завгородняя НЮ, Бабич ВЛ. (2018). МикроРНК при заболеваниях гепатобилиарной системы. Днепр: ТОВ «ДОМІНАНТА ПРИНТ»: 336].
- Abaturon OE, Babych VL. (2017). The role of microRNA in diseases of the biliary system. ZDOROV'E REBENKA. 12 (7): 841–843. [Абатуров ОЕ, Бабич ВЛ. (2017). Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи. Здоров'я дитини. 12 (7): 841–843]. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191.
- Abaturon OE. (2020). Vazhki kombinovani imunodeficytni stany v ditej rann'ogo viku [Severe combined immunodeficiency in young children. Dnipro: LIRA: 180. [Абатуров ОЕ. (2020). Важкі комбіновані імунodefіцітні стани в дітей раннього віку. Дніпро: ЛІРА: 180].
- Alsaweed M, Hartmann PE, Geddes DT, Kakulas F. (2015, Oct 30). MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. Int J Environ Res Public Health. 12 (11): 13981–14020. doi:10.3390/ijerph121113981.
- Alsaweed M, Hepworth AR, Lefevre C, Hartmann PE, Geddes DT, Hassiotou F. (2015, Oct). Human Milk MicroRNA and Total RNA Differ Depending on Milk Fractionation. J Cell Biochem. 116 (10): 2397–2407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925799>. doi: 10.1002/jcb.25207.
- Arntz OJ, Pieters BC, Oliveira MC, Mathijs GA Broeren, Miranda B Bennink, Marieke de Vries et al. (2015, Sep). Oral administration of bovine milk derived extracellular vesicles attenuates arthritis in two mouse models. Mol Nutr Food Res. 59 (9): 1701–1712. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26047123>. doi: 10.1002/mnfr.201500222.
- Babar IA, Cheng CJ, Booth CJ, Liang X, Weidhaas JB, Saltzman WM, Slack FJ. (2012, Jun 26). Nanoparticle-based therapy in an *in vivo* microRNA-155 (miR-155)-dependent mouse model of lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 109 (26): 1695–1704. doi: 10.1073/pnas.1201516109.
- Basha S, Surendran N, Pichichero M. (2014). Immune responses in neonates. Expert Rev Clin Immunol. 10 (9): 1171–1184. doi: 10.1586/1744666X.2014.942288.
- Belousova TV, Andriushina IV. (2018). Zaderzhka vnutritrubnogo razvitiia i ee vliianie na sostoianie zdorov'ia. Sovremennye podkhody k vskarmli-vaniiu detei. Fetal growth retardation and its impact on health. Modern approaches to feeding children. LEHASHCHII VRACH. [Белуосова ТВ, Андриушина ИВ. (2018). Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. Лечащий врач]. ISSN: 2687–1181.

11. Carney MC, Tarasiuk A, DiAngelo SL, Silveyra P, Podany A, Birch LL et al. (2017, Aug). Metabolism-related microRNAs in maternal breast milk are influenced by premature delivery. *Pediatr Res.* 82 (2): 226–236. URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552431/. doi: 10.1038/pr.2017.54.
12. Carr L, Bowlin AK, Elolimy AA, Byrum SD, Washam CL, Randolph CE. (2020, June 23). Neonatal Diet Impacts Circulatory miRNA Profile in a Porcine Model. *Front Immunol.* URL : <https://www.frontiersin.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01240>.
13. Carrillo-Lozano E, Sebastian-Valles F, Knott-Torcal C. (2020). Circulating microRNAs in Breast Milk and Their Potential Impact on the Infant. *Nutrients.* 12 (10): 3066. Published 2020 Oct 8. doi: 10.3390/nu12103066.
14. Cheng HS, Sivachandran N, Lau A, Boudreau E, Zhao JL, Baltimore D, Delgado-Olguin P, Cybulsky MI, Fish JE. (2013, Jul). MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways. *EMBO Mol Med.* 5 (7): 1017-1034. doi: 10.1002/emmm.201202318.
15. Colella M, Frerot A, Novais ARB, Baud O. (2018). Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Current Pediatric Reviews.* 14 (4): 212–218. doi: 10.2174/1573396314666180712114531.
16. Dan C, Jinjun B, Zi-Chun H, Lin M, Wei C, Xu Z, Ri Z, Shun C, Wen-Zhu S, Qing-Cai J, Wu Y. (2015, Feb). Modulation of TNF- α mRNA stability by human antigen R and miR181s in sepsis-induced immunoparalysis. *EMBO Mol Med.* 7 (2): 140–157. doi: 10.15252/emmm.201404797.
17. Eissa MG, Artlett CM. (2019). The MicroRNA miR-155 Is Essential in Fibrosis. *Non-Coding RNA.* 5 (1): 23. URL: <https://www.mdpi.com/2311-553X/5/1/23/htm>. doi.org/10.3390/ncrna5010023.
18. Golan-Gerstl R, Elbaum Shiff Y, Moshayoff V, Schechter D, Leshkowitz D, Reif S. (2017, Oct). 23 Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol Nutr Food Res.* 61 (10). doi: 10.1002/mnfr.201700009.
19. Gromova AM, Berezhna VA. (2018). Etiological and pathogenetic aspects of intrauterine growth retardation. *Current problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.* 3: 63. [Громова АМ, Бережна ВА. (2018). Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 3: 63]. URL: <https://cyberleninka.ru/>.
20. Hajdukov SV, Zurochka AV. (2011). Analysis of T-helper subpopulations (Th1, Th2, Treg, Th17, activated T-helpers) by means of cytometry. *MEDICINSKAJA IMMUNOLOGIJA.* 13 (1,7–16). [Хайдуков СВ, Зурочка АВ. (2011). Цитометрический анализ субпопуляции Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные). Медицинская иммунология. 13 (1): 7–16]. URL: <https://www.mimmun.ru/>.
21. Hanwei J, Nie X, Zhu H, Li B, Pang F, Yang X, Cao R, Yang X, Zhu S, Peng D, Li Y, Li G, Zhang Z, Huang H, Xu K, Zhao T, Cheng Y, Chen C, Du L, Wang F. (2020, Jan 19). miR-146b-5p Plays a Critical Role in the Regulation of Autophagy in Dper Brucella melitensis-Infected RAW264.7 Cells. *Biomed Res Int.* 1953242. doi: 10.1155/2020/1953242.
22. He Y, Lawlor NT, Newburg DS. (2016, Jan 15). Human Milk Components Modulate Toll-Like Receptor-Mediated Inflammation. *Adv Nutr.* 7 (1): 102–111. doi: 10.3945/an.115.010090.
23. Herwijnen van MJC, Driedonks TAP, Snoek BL, Kroon AMT, Kleinjan M, Jorritsma R, Pieterse CMJ, Hoen ENMN, Wauben MHM. (2018, Sep 18). Abundantly Present miRNAs in Milk-Derived Extracellular Vesicles Are Conserved Between Mammals. *Front Nutr.* 5: 81. doi: 10.3389/fnut.2018.00081.
24. Hutchison ER, Kawamoto EM, Taub DD, Lal A, Abdelmohsen K, Zhang Y, Wood WH 3rd, Lehmann E, Camandola S, Becker KG, Gorospe M, Mattson MP. (2013, Jul). Evidence for miR-181 involvement in neuroinflammatory responses of astrocytes. *Glia.* 61 (7): 1018–1028. doi: 10.1002/glia.22483.
25. Jiang K, Yang J, Yang C, Zhang T, Shaikat A, Yang X, Dai A, Wu H, Deng G. (2020, Jan). miR-148a suppresses inflammation in lipopolysaccharide-induced endometritis. *J Cell Mol Med.* 24 (1): 405–417. doi: 10.1111/jcmm.14744. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31756048. PMCID: PMC6933404.
26. Jiang X, Xu C, Lei F, Liao M, Wang W, Xu N, Zhang Y, Xie W. (2017, Jul 13). MiR-30a targets IL-1 α and regulates islet functions as an inflammation buffer and response factor. *Sci Rep.* 7 (1): 5270. doi: 10.1038/s41598-017-05560-1. PMID: 28706254. PMCID: PMC5509704.
27. Kosaka N, Izumi H, Sekine K, Ochiya T. (2010, Mar 1). microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence.* 1 (1): 7. doi: 10.1186/1758-907X-1-7. PMID: 20226005. PMCID: PMC2847997.
28. Kusuma RJ, Manca S, Friemel T, Sukreet S, Nguyen C, Zemleni J. (2016, May 15). Human vascular endothelial cells transport foreign exosomes from cow's milk by endocytosis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 310 (10): C800-807. doi: 10.1152/ajpcell.00169.2015.
29. Kutty RK, Nagineni CN, Samuel W, Vijayarathay C, Jaworski C, Duncan T, Cameron JE, Flemington EK, Hooks JJ, Redmond TM. (2013, Apr 3). Differential regulation of microRNA-146a and microRNA-146b-5p in human retinal pigment epithelial cells by interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , and interferon- γ . *Mol Vis.* 19: 737-750. PMID: 23592910. PMCID: PMC3626297.
30. Leiferman A, Shu J, Upadhyaya B, Cui J, Zemleni J. (2019, Aug). Storage of Extracellular Vesicles in Human Milk, and MicroRNA Profiles in Human Milk Exosomes and Infant Formulas. *69 (2): 235-238.* doi: 10.1097/MPG.0000000000002363.
31. Lezhenko GO, Usachova OV. (2011). Urodzene ta rannje postnatal'ne infikuvannja plodu j novonarodzhеного cytomegalovirusom: osoblyvosti perebigu, problemy diagnostyky, likuvannja ta profilaktyky. Congenital and early postnatal cytomegalovirus infection of fetus and newborn: peculiarities of the course, problems of diagnosis, treatment and prevention. *DYTIACHY LIKAR.* 6 (13): 26-35. [Леженко ГО, Усачова ОВ. (2011). Уроджене та ранне постнатальне інфікування плоду й новонародженого цитомегаловірусом: особливості перебігу, проблеми діагностики, лікування та профілактики. Дитячий лікар. 6 (13): 26-35]. eISSN: 2522-4123.
32. Li G, Tang X, Chen H, Sun W, Yuan F. (2018). miR-148a inhibits pro-inflammatory cytokines released by intervertebral disc cells by regulating the p38/MAPK pathway. *Exp Ther Med.* 16 (3): 2665-2669. doi: 10.3892/etm.2018.6516.
33. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. (2013, Feb). Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26 (3): 222-225. doi: 10.3109/14767058.2012.715006.
34. Lukasik A, Brzozowska I, Zielenkiewicz U, Zielenkiewicz P. (2018). Detection of Plant miRNAs Abundance in Human Breast Milk. *Int J Mol Sci.* 19: 37. doi: 10.3390/ijms19010037.
35. Mashima R. (2015, Jul). Physiological roles of miR-155. *Immunology.* 145 (3): 323-333. doi: 10.1111/imm.12468.
36. McCoy CE. (2017). miR-155 Dysregulation and Therapeutic Intervention in Multiple Sclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 1024: 111–131. doi: 10.1007/978-981-10-5987-2_5. PMID: 28921467.
37. McElrath TF, Allred EN, Van Marter L, Fichorova RN, Leviton A. (2013, Oct). ELGAN Study Investigators. Perinatal systemic inflammatory responses of growth-restricted preterm newborns. *Acta Paediatr.* 102 (10): e439-442. doi: 10.1111/apa.12339.
38. Melnik BC, SM J & Schmitz G. (2014). Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy? *J Transl Med.* 12: 43. doi.org/10.1186/1479-5876-12-43.
39. Neta GI, von Ehrenstein OS, Goldman LR et al. (2010). Umbilical cord serum cytokine levels and risks of small-for-gestational-age

- and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 171 (8): 859–867. doi: 10.1093/aje/kwq028.
40. Ole B, Shuqiang R, Anders B, Per Torp S, Duc Ninh N. (2020). Impaired Neonatal Immunity and Infection Resistance Following Fetal Growth Restriction in Preterm Pigs. *Frontiers in Immunology.* 11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01808.
41. Pels A, Beune IM, van Wassenaer-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. (2020, Feb). Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 99 (2): 153–166. doi: 10.1111/aogs.13702. Epub 2019 Sep 10.
42. Perri M, Lucente M, Cannataro R, De Luca IF, Gallelli L, Moro G, De Sarro G, Caroleo MC, Cione E. (2018). Variation in Immune-Related microRNAs Profile in Human Milk Amongst Lactating Women. *MicroRNA.* 7 (2): 107–114. doi: 10.2174/2211536607666180206150503.
43. Rodriguez A, Vigorito E, Clare S, Warren MV, Couttet P, Soond DR, van Dongen S, Grocock RJ, Das PP, Miska EA, Vetrie D, Okkenhaug K, Enright AJ, Dougan G, Turner M, Bradley A. (2007, Apr 27). Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function. *Science.* 316 (5824): 608–611. doi: 10.1126/science.1139253.
44. Ryspaeva DE, Kriachok IA. (2016). The role of microRNA in the individualization of treatment of breast cancer patients. *KLINICHNA ONCOLOGIJA.* 4: 24. [Рыспаева ДЭ, Крячок ИА. (2016). Роль мікроРНК в індивідуалізації лікування хворих на рак грудної залози. *Клінічна онкологія.* 4: 24]. URL: <https://www.clinicaloncology.com.ua>.
45. Schuller SS, Kramer BW, Villamor E, Spittler A, Berger A, Levy O. (2018). Immunomodulation to Prevent or Treat Neonatal Sepsis: Past, Present, and Future. *Front Pediatr.* 6: 199. Published 2018 Jul 19. doi: 10.3389/fped.2018.00199.
46. Sharma D, Shastri S, Sharma P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 10: 67–83. Published 2016 Jul 14. doi: 10.4137/CMPed.S40070.
47. Sokolova SS, Iakovtsova II, Sergienko LY, Postnikov VO, Ivanova NV. (2016). 9 The Frequency of low weight children born with birth in Kharkiv region and the structure of this pathology. *VISNYK PROBLEM BIOLOGIJI I MEDYCYNY.* 2. [Соколова СС, Яковцова ІІ, Сергієнко ЛЮ, Постніков ВО, Іванова НВ. (2016). Частота народження дітей з низькою масою тіла по Харківському регіону та структура даної патології. *Вісник проблем біології і медицини.* 2]. URL: <https://cyberleninka.ru/>.
48. Sun X, Sit A, Feinberg MW. (2014, Apr). Role of miR-181 family in regulating vascular inflammation and immunity. *Trends Cardiovasc Med.* 24 (3): 105–112. doi: 10.1016/j.tcm.2013.09.002.
49. Tahamtan A, Teymoori-Rad M, Nakstad B, Salimi V. (2018, Jun 25). Anti-Inflammatory MicroRNAs and Their Potential for Inflammatory Diseases Treatment. *Front Immunol.* 9: 1377. doi: 10.3389/fimmu.2018.01377.
50. Ti D, Hao H, Fu X, Han W. (2016, Dec). Mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNAs contribute to wound inflammation. *Sci China Life Sci.* 59 (12): 1305–1312. doi: 10.1007/s11427-016-0240-4. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27864711.
51. Tome-Carneiro J, Fernandez-Alonso N, Tomas-Zapico C, Visioli F, Iglesias-Gutierrez E, Davalos A. (2018, Jun). Breast milk microRNAs harsh journey towards potential effects in infant development and maturation. Lipid encapsulation can help. *Pharmacol Res.* 132: 21–32. doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.003. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29627443.
52. Troger B, Muller T, Faust K, Bendiks M, Bohlmann MK, Thonissen S, Herting E, Gopel W, Hartel C. (2013). Intrauterine growth restriction and the innate immune system in preterm infants of ≤ 32 weeks gestation. *Neonatology.* 103 (3): 199–204. doi: 10.1159/000343260.
53. Tsafaras GP, Ntontsi P, Xanthou G. (2020). Advantages and Limitations of the Neonatal Immune System. *Front Pediatr.* 8: 5. Published 2020 Jan 28. doi: 10.3389/fped.2020.00005.
54. Wang F, Wang H, Jin D, Zhang Y. (2018, June). Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *Medicine.* 97 (24): e10853. doi: 10.1097/MD.00000000000010853.
55. Williams A, Henao-Mejia J, Harman CC, Flavell RA. (2013). miR-181 and metabolic regulation in the immune system. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 78: 223–230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24163395/>; doi: 10.1101/sqb.2013.78.020024.
56. Wixey AJ, Chand KK, Colditz BP, Bjorkman ST. (2017). Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. *Placenta.* 54: 117–124. ISSN 0143-4004. doi.org/10.1016/j.placenta.2016.11.012.
57. Xie W, Li M, Xu N et al. (2013). MiR-181a regulates inflammation responses in monocytes and macrophages. *PLoS One.* 8 (3): e58639. doi: 10.1371/journal.pone.0058639.
58. Xie Y, Wang L, Sun H, Shang Q, Wang Y, Zhang G, Yang W, Jiang S. (2020, Oct 21). A polysaccharide extracted from alfalfa activates splenic B cells by TLR4 and acts primarily via the MAPK/p38 pathway. *Food Funct.* 11 (10): 9035–9047. doi: 10.1039/d0fo01711f.
59. Zempleni J, Sukreet S, Zhou F, Wu D, Mutai E. (2019, Feb 15). Milk-Derived Exosomes and Metabolic Regulation. *Annu Rev Anim Biosci.* 7: 245–262. doi: 10.1146/annurev-animal-020518-115300.
60. Zhang L, Dong L, Tang Y, Li M, Zhang M. (2020, Jan). MiR-146b protects against the inflammation injury in pediatric pneumonia through MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Infect Dis (Lond).* 52 (1): 23–32. doi: 10.1080/23744235.2019.1671987.
61. Zhang Y, Lu Y, Ong'achwa MJ, Ge L, Qian Y, Chen L, Hu X, Li F, Wei H, Zhang C, Li C, Wang Z. (2018, Dec 17). Resveratrol Inhibits the TGF- β 1-Induced Proliferation of Cardiac Fibroblasts and Collagen Secretion by Downregulating miR-17 in Rat. *Biomed Res Int.* 2018: 8730593. doi: 10.1155/2018/8730593.
62. Zhou Q, Li M, Wang X, Li Q, Wang T, Zhu Q, Zhou X, Wang X, Gao X, Li X. (2012). Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci.* 8 (1): 118–123. doi: 10.7150/ijbs.8.118.
63. Zhou X, Mao Y, Zhu J, Meng F, Chen Q, Tao L et al. (2016, Oct 11). TGF- β 1 promotes colorectal cancer immune escape by elevating B7-H3 and B7-H4 via the miR-155/miR-143 axis. *Oncotarget.* 7 (41): 67196–67211. doi: 10.18632/oncotarget.11950.
64. <https://www.genecards.org/>

Відомості про авторів:

Абатуров Олександр Євгенович - д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Адреса: м. Дніпро, вул. Вернадського, 9. <http://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

Товарницька Анна Олександрівна - асистент каф. акушерства, гінекології та педіатрії ТОВ «Дніпропетровський медичний інститут традиційної та нетрадиційної медицини». Адреса: м. Дніпро, вул. Севастопольська, 17. <http://orcid.org/0000-0002-3486-3475>.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2020 р., прийнята до друку 05.02.2021 р.