



Check for updates



Влияние вида родоразрешения и акушерского анамнеза женщины на содержание цитокинов и иммуноглобулинов в пуповинной крови и грудном молоке

Н. М. Тихон¹, С. А. Ляликов¹, М. В. Белевцев², А. Н. Купчинская²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, д. Боровляны, Минский район, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Установить влияние вида родоразрешения, особенностей акушерского анамнеза (паритет родов, прерывание беременности) и гестационной прибавки массы тела на содержание цитокинов и иммуноглобулинов в пуповинной крови (ПК) и грудном молоке (ГМ).

Материалы и методы. В исследование включены 379 беременных женщин. Материалы для исследования: ПК; ГМ, полученное через 1 (ГМ1) и 3 месяца (ГМ2) после рождения ребенка. В биологических жидкостях определяли IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, TSLP, IFN-γ, TGFβ₁, TGFβ₂, CCL17, CCL22, CXCL10 методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Роды путем кесарева сечения ассоциированы с существенно более высокими концентрациями CCL17 в ПК ($p = 0,0006$), IgE в ГМ1 ($p = 0,02$), IL-5 в ГМ2 ($p = 0,048$) и более низкими уровнями sIgA в ГМ2 ($p = 0,05$), более значимым снижением концентрации TGFβ₁ в ГМ в течение первых трех месяцев ($p = 0,004$). В группе женщин, имеющих прерывание беременности в анамнезе, были значимо более высокие уровни CCL17 ($p = 0,04$) и IgE ($p = 0,019$) в ПК, IL-5 ($p = 0,037$) и IFN-γ ($p = 0,031$) в ГМ2. У первородящих женщин определялись более высокие уровни CCL22 ($p = 0,0006$) и IL-4 ($p = 0,032$) в ПК, IL-4 ($p = 0,047$) и IL-5 ($p = 0,047$) в ГМ1, IL-6 в ГМ2 ($p = 0,035$).

Заключение. У женщин, родивших путем кесарева сечения, первородящих, а также с наличием прерываний беременности в анамнезе были выявлены более высокие уровни в ГМ и в ПК IgE и T2-ассоциированных цитокинов (IL-4, IL-5, CCL17, CCL22), а также IL-6 и IFN-γ, но более низкие концентрации sIgA и TGFβ₁. Воздействие такого набора цитокинов в период становления иммунной толерантности может быть связано с изменением траектории развития иммунной системы младенцев в сторону T2-доминирования.

Ключевые слова: цитокины, иммуноглобулины, акушерский анамнез, пуповинная кровь, грудное молоко

Вклад авторов. Тихон Н.М.: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста; Ляликов С.А.: концепция и дизайн исследования, критический пересмотр и редактирование статьи; Белевцев М.В.: критический пересмотр и редактирование статьи; Купчинская А.Н.: лабораторные методы исследования, библиография. Все авторы: утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственной программы научных исследований на 2021–2025 гг. ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», задание 3.32 (01.01.2022–31.12.2024; № госрегистрации 202202018 от 28.02.2022).

Для цитирования: Тихон НМ, Ляликов СА, Белевцев МВ, Купчинская АН. Влияние вида родоразрешения и акушерского анамнеза женщины на содержание цитокинов и иммуноглобулинов в пуповинной крови и грудном молоке. Проблемы здоровья и экологии. 2025;22(4):45–52. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-4-06>



Effect of mode of delivery and woman's obstetric history on cytokine and immunoglobulins content in cord blood and breast milk

Natallia M. Tsikhan¹, Siarhei A. Lialikau¹, Mikhail V. Belevtsev²,
Aliaksandra N. Kupchynskaya²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Borovliany, Minsk District, Belarus

Abstract

Objective. To establish the effect of mode of delivery, aspects of obstetric history (parity, miscarriages), and gestational weight gain on cytokines and immunoglobulins content in cord blood (CB) and breast milk (BM).

Materials and methods. 379 pregnant women were included in the study. Study materials: CB; BM expressed in 1 (BM1) and 3 months (BM2) after childbirth. L-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, TSLP, IFN- γ , TGF β_1 , TGF β_2 , CCL17, CCL22, CXCL10 were typed in body fluids by the method of enzyme immunoassay (ELISA).

Results. Caesarean deliveries are associated with essential higher concentrations of CCL17 in CB ($p=0.0006$), IgE in BM1 ($p=0.02$), IL-5 in BM2 ($p=0.048$) and lower sIgA level in BM2 ($p=0.05$), more significant decrease in TGF β_1 concentration in BM within first three months ($p=0.004$). Significantly higher levels of CCL17 ($p=0.04$) and IgE ($p=0.019$) in CB, IL-5 ($p=0.037$) and IFN- γ ($p=0.031$) in BM2 were in a group of women having miscarriages in their medical history. Primiparous women had higher levels of CCL22 ($p=0.0006$) and IL-4 ($p=0.032$) in CB, as well as IL-4 ($p=0.047$) and IL-5 ($p=0.047$) in BM1, and IL-6 in BM2 ($p=0.035$).

Conclusion. Women delivered by caesarean section, primiparous women, and women with miscarriages in obstetric history were associated with higher BM and CB IgE levels and T2-associated cytokine concentration (IL-4, IL-5, CCL17, CCL22), as well IL-6 and IFN- γ , but lower sIgA and TGF β_1 concentrations. Effect of such cytokine patterns during the period of immune tolerance development may lead to infant immune maturing trajectory changing towards T2 predominance.

Keywords: cytokines, immunoglobulins, obstetric history, cord blood, breast milk

Author contributions. Tsikhan N.M.: study concept and design, data analysis and interpretation, text writing; Lialikau S.A.: study concept and design, critical review and article editing; Belevtsev M.V.: critical review and article editing; Kupchynskaya A.N.: laboratory methods of study, references. All authors: final approval of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the State Research Program for 2021–2025 No. 4 “Translational Medicine”, Subprogram 4.2 “Fundamental Aspects of Medical Science”, Task 3.32 (01.01.2022–31.12.2024; State Registration № 20220218, dated 28.02.2022).

For citation: Tsikhan NM, Lialikau SA, Belevtsev MV, Kupchynskaya AN. Effect of mode of delivery and woman's obstetric history on cytokine and immunoglobulins content in cord blood and breast milk. Health and Ecology Issues. 2025;22(4):45–52. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-4-06>

Введение

Согласно известной концепции о первой тысяче дней жизни, именно в это критическое окно, включающее внутриутробный период и первые два года после рождения, закладывается основа многих хронических болезней, и аллергические заболевания не исключение [1–3]. Появление симптомов аллергических заболеваний уже в первые годы жизни ребенка указывает на значимую роль событий, происходящих в этот период, когда идет быстрое развитие органов и тканей. Влияние матери на вероятность манифестиации аллергических заболеваний не ограничивается только генетическими факторами, важным является создание матерью определенного микрокружения или среды, в которой развивается ребенок [4, 5].

Во время беременности иммунная система матери, и в частности децидуальная ткань, пе-

рестраивается на доминирование Th2-ответа и синтез регуляторных цитокинов (TGF β , IL-10), что физиологически необходимо для предотвращения отторжения плода, несущего чужие для матери антигены [6]. Выраженность и длительность такого сдвига в организме женщины может зависеть от множества факторов [7]. Синтезируемые в организме матери цитокины могут свободно проникать в организм плода трансплацентарно и играть роль в становлении и «обучении» иммунной системы ребенка [2]. ГМ является источником не только питательных веществ, но и различных биологически активных компонентов. Иммунологические активные вещества секретируются в молоко эпителиальными клетками молочной железы и иммунными клетками, содержащимися в молоке, некоторые иммунные факторы попадают в молоко из крови матери [8, 9]. Комбинация биологически активных молекул в женском

молоке зависит от периода лактации, аллергологического статуса женщины, особенностей течения беременности и т. д., что определяет принципиальную важность и эксклюзивность грудного вскармливания для каждого ребенка [10, 11]. Иммунные факторы ГМ не только компенсируют функциональную незрелость иммунной системы слизистых оболочек младенца, как предполагали ранее, но и могут пересекать интестинальный барьер и напрямую взаимодействовать с клетками иммунной системы. Благодаря этому они могут индуцировать дифференцировку иммунных клеток ребенка в определенном направлении, способствовать становлению мукозальной иммунной системы и формированию иммунной толерантности [9, 12].

Таким образом, микроокружение, создаваемое матерью во время беременности и кормления грудью, может играть важную роль в становлении траектории развития иммунной системы ребенка. Изучение факторов, потенциально влияющих на данный процесс, является актуальным направлением научных исследований с точки зрения определения стратегии профилактики заболеваний.

Цель исследования

Установить влияние вида родоразрешения и других особенностей акушерского анамнеза (паритет родов, гестационная прибавка массы тела, прерывание беременностей) на содержание цитокинов и иммуноглобулинов в ПК и ГМ.

Материалы и методы

В исследование были включены беременные женщины согласно разработанным критериям отбора.

Критерии включения: беременные женщины (III триместр) в возрасте 18–45 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения; любые соматические заболевания и аномалии развития у женщины, способные повлиять на течение и исход беременности и требующие проведения лечебных мероприятий.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, отсутствие комплаентности, патологическое течение беременности, преждевременные роды, родоразрешение путем экстренного кесарева сечения, признаки инфекционного заболевания в течение месяца, предшествующего родам, прием лекарственных средств группы глюкокортикоидов за 1 месяц до исследования.

Акушерский анамнез у женщин выяснялся с помощью специально разработанной анкеты.

Основные характеристики группы наблюдения представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика группы наблюдения
Table 1. Characteristics of the study group

Показатели	
Количество женщин, абсолютное (%)	379 (100)
Возраст на момент наступления беременности, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	30 [26; 33]
Гестационная прибавка массы тела, кг	14 [11,5; 17]
Паритет родов, Ме [Q ₁ ; Q ₃]	2 [1; 3]
Вид родоразрешения, абсолютное (%): естественные роды; кесарево сечение	211 (56) 168 (44)
Пол рожденных детей, абсолютное (%): девочки; мальчики	178 (47) 201 (53)

Материалы для исследования: ПК; ГМ, полученное через 1 (ГМ1) и 3 месяца (ГМ2) после рождения ребенка.

Забор пуповинной крови осуществлялся после рождения ребенка из *v. umbilicalis*, кровь центрифугировали 1500×g в течение 10–15 мин, плазму хранили при –70 °C. Грудное молоко после сцеживания хранили при температуре –70 °C, после размораживания его центрифугировали 1500×g в течение 15 мин, для анализа использовали сыворотку.

Иммуноглобулин Е (IgE), секреторный иммуноглобулин А (sIgA), интерлейкины IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-25, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерферон γ (IFN-γ), трансформирующий фактор роста β₁ и β₂ (TGFβ₁, TGFβ₂), хемокины CCL17, CCL22 и CXCL10 в ПК и ГМ определяли методом ИФА согласно рекомендациям в инструкции к используемым ИФА-наборам (Fine test, Китай).

Для показателей, изучаемых в динамике (в ГМ в 1 и 3 месяца), рассчитывали абсолютный (D) и относительный (KD) прирост их концентрации. Абсолютный прирост — это разность между уровнем изучаемого показателя X в 3 месяца (X₂) и в 1 месяц (X₁): D_X = X₂ – X₁. Относительный прирост — частное от деления абсолютного прироста на уровень изучаемого показателя в 1 месяц (X₁): KD_X = D_X / X₁.

Проводимое исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии учреждением образования «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 2 от 12.02.2021).

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica, 10.0, ли-

цензиональный номер AXXAR207F394425FA-Q. Количественные переменные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q_1; Q_3]$). Качественные переменные описывали абсолютными значениями и относительными частотами (абс. (%)). Межгрупповые различия оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$, для промежуточных значений $0,05 < p \leq 0,10$ обсуждали тенденцию к достоверности.

Результаты и обсуждение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, частота родов путем кесарева сечения во всем мире продолжает расти и в настоящее время составляет в среднем 21 %, достигая в некоторых странах даже более 50 % [13].

По данным российских авторов, в Российской Федерации частота кесарева сечения составляет приблизительно 30 %. Схожие цифры обсуждаются и специалистами в Республике Беларусь [14].

При анализе влияния вида родоразрешения на иммунный профиль ПК и ГМ получены результаты, представленные в таблице 2. Роды путем кесарева сечения в сравнении с вагинальными родами были ассоциированы с существенно более высокими концентрациями Т2-ассоциированного хемокина CCL17 в пуповинной крови, IgE — в ГМ через 1 месяц после родов, IL-5 — в ГМ через 3 месяца после родов и более низкими концентрациями sIgA в ГМ через 3 месяца после родов. Снижение концентрации TGF β_1 в ГМ женщин в течение первых трех месяцев после кесарева сечения было более значительным, чем после вагинальных родов.

Таблица 2. Содержание некоторых цитокинов (пг/мл) в пуповинной крови и грудном молоке после вагинальных родов и кесарева сечения

Table 2. Some cytokine (pg/ml) concentrations in cord blood and breast milk after vaginal delivery and Caesarean section

Показатель	Вагинальные роды			Кесарево сечение			p
	n	Me	$Q_1; Q_3$	n	Me	$Q_1; Q_3$	
CCL17 (ПК)	75	57,48	46,08; 88,54	49	83,59	64,84; 103,13	0,0006
IgE (ГМ1)	88	13,75	5,76; 21,04	80	16,65	10,25; 40,61	0,02
IL-5 (ГМ2)	76	5,25	1,96; 14,61	64	8,84	4,16; 64,16	0,048
sIgA (ГМ2)	45	220,46	123,84; 291,64	27	139,35	116,88; 241,44	0,05
D TGF β_1	57	-22,37	-77,65; 0,027	49	-70,47	-89,24; -30,16	0,011
KD TGF β_1	57	-0,29	-0,95; 0,14	49	-0,91	-0,99; -0,67	0,004

Среди женщин, включенных в исследование, 38,8 % ($n = 147$) были первородящими. У первородящих женщин концентрация Т2-ассоциированных цитокинов в ПК (CCL22, IL-4) и ГМ

(IL-4, IL-5) была значимо выше, а содержание IL-6 ниже, чем у женщин с более высоким паритетом родов (таблица 3).

Таблица 3. Содержание некоторых цитокинов (пг/мл) в пуповинной крови и грудном молоке у первородящих женщин в сравнении с женщинами с более высоким паритетом родов

Table 3. Some cytokine (pg/ml) concentrations in cord blood and breast milk in primiparous women compared to women with higher parity

Показатель	Первые роды			Вторые роды и последующие			p
	n	Me	$Q_1; Q_3$	n	Me	$Q_1; Q_3$	
CCL22 (ПК)	40	623,31	392,18; 1835,40	72	414,17	217,33; 730,99	0,0006
IL-4 (ПК)	46	52,22	26,91; 142,26	68	32,39	15,46; 60,45	0,032
IL-4 (ГМ1)	58	69,47	28,23; 300,25	106	41,04	13,49; 261,9	0,047
IL-5 (ГМ1)	56	8,93	3,98; 70,39	104	5,04	2,34; 19,66	0,047
IL-6 (ГМ2)	48	1,025	0,36; 2,88	92	2,26	0,66; 8,91	0,035

Наличие прерываний беременности в акушерском анамнезе также имело определенное влияние на иммунный состав ГМ. Так, у женщин, имеющих в акушерском анамнезе прерывание беременности ($n = 66$), содержание IgE и T2-ассоциированных цитокинов в ПК (CCL17) и ГМ (IL-5), а также IFN- γ в ГМ было существенно выше в сравнении с женщинами, не имеющими такого

анамнеза (таблица 4). Стоит отметить, что частота родоразрешения путем кесарева сечения в группе женщин с отягощенным анамнезом в отношении прерываний беременности в сравнении с группой женщин с неотягощенным анамнезом достоверно не различалась ($p > 0,05$): 53 % ($n = 35$) и 41,5 % ($n = 122$) соответственно.

Таблица 4. Содержание некоторых цитокинов (пг/мл) и иммуноглобулинов (нг/мл) в пуповинной крови и грудном молоке женщин в зависимости от наличия прерываний беременности в акушерском анамнезе

Table 4. Some cytokine (pg/ml) and immunoglobulin (ng/ml) concentrations in cord blood and breast milk in women depending on miscarriages in medical history

Показатель	Прерывания беременности были			Не было прерываний беременности			p
	n	Ме	Q ₁ ; Q ₃	n	Ме	Q ₁ ; Q ₃	
CCL17 (ПК)	28	83,2	58,13; 116,60	85	64,45	49,11; 88,54	0,04
IgE (ПК)	27	30,81	26,61; 39,69	85	26,5	22,52; 35,63	0,019
IFN- γ (ГМ2)	29	8,93	2,70; 77,92	102	3,6	0,60; 21,83	0,031
IL-5 (ГМ2)	30	9,79	4,61; 260,64	110	5,76	2,15; 17,92	0,037

Связей между особенностями акушерского анамнеза и концентрацией IL-10, IL-25, TSLP, TGF β_2 , CXCL10 в ПК и ГМ выявлено не было.

Становление Т1/T2 равновесия и формирование оральной толерантности начинается еще внутриутробно и продолжается в первые годы после рождения, однако наиболее чувствительным к влияниям материнских факторов является период внутриутробного развития и первых месяцев после рождения [5]. Изучению связи кесарева сечения с риском аллергических заболеваний у детей посвящено множество работ, часть из них подтверждает связь с развитием аллергических заболеваний, другие авторы такой связи не находят [15, 16]. Предполагается, что одним из основных механизмов, опосредующих влияние кесарева сечения на становление иммунной системы ребенка, является депривация разнообразия кишечной микробиоты у младенцев [17, 18]. Согласно представленным нами данным, дополнительным фактором, влияющим на риск развития аллергических заболеваний после родов путем кесарева сечения, может быть в том числе изменение цитокинового профиля ГМ. Так, после кесарева сечения в отличие от вагинальных родов более выраженное снижение уровня TGF β в ГМ в течение первых трех месяцев после родов и относительно более низкие концентрации sIgA в нем и в то же время более высокие уровни IL-5 и IgE могут стать факторами, способствующими смещению иммунного равновесия у младенца в сторону Т2-доминирования. Известно также, что у детей, не имеющих сиблиングов,

более высокая частота манифестации аллергических заболеваний [19, 20]. Предполагается, что в семье в зависимости от количества детей создается определенное микроокружение, обусловленное, например, разной частотой контакта с инфекцией, что оказывает влияние не только на становление иммунной системы ребенка, но и не исключено, что и на состояние иммунного ответа матери во время беременности и состав ее ГМ. Согласно нашим данным, у первородящих женщин содержание Т2-ассоциированных цитокинов (CCL22, IL-4, IL-5) и IL-6 в изучаемых биологических жидкостях выше, чем у женщин с более высоким паритетом родов. Отягощенный акушерский анамнез у женщин в отношении прерываний беременности (независимо от их причин), по результатам работ ряда авторов, имеет связь с более высокой частотой аллергических заболеваний у их детей, хотя механизм этого пока не очень понятен [21]. Результаты, представленные в нашей работе, свидетельствуют о том, что такой акушерский анамнез ассоциирован со значительно более высоким уровнем Т2-цитокинов (CCL17, IgE, IL-5) и IFN- γ в ПК и ГМ.

Так, IL-4, IL-5, CCL22 и CCL17 являются одними из главных цитокинов, ассоциированных с развитием Т2-воспаления и аллергических заболеваний. IL-5 важен для активации и пролиферации эозинофилов, IL-4 переключает В-лимфоциты на продукцию IgE, CCL22 и CCL17 являются хемоаттрактантами для Th2 клеток [22–25]. В недавних работах было показано, что аллерген-специфические IgE могут сенсибилизиро-

ровать фетальные тучные клетки у плода и новорожденного, также в этот период развития ребенка имеет место IgE-опосредованное созревание тучных клеток [26]. Соответственно, материнский IgE может предрасполагать к аллергическим реакциям при первичном контакте младенца с аллергеном, потенциально способствуя раннему возникновению аллергических заболеваний [26]. По данным ряда авторов, уровень общего IgE в крови матери зависит от ее возраста и паритета родов — чем старше женщина и выше паритет родов, тем ниже уровень IgE в крови, что в целом также согласуется с нашими данными [7]. TGF β подавляет дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th1 или Th2 типа и способствует дифференцировке Treg. Попадая в желудочно-кишечный тракт, TGF β снижает проницаемость интестинального барьера, стимулирует переключение В-лимфоцитов на синтез IgA, регулирует состав кишечной микробиоты [27, 28]. Для оптимального переключения В-лимфоцитов на синтез IgA необходима кооперация TGF β с IL-6 и IL-10 [28]. IL-6 является важным регулятором выработки слизи бокаловидными клетками, связан с выработкой IgA в кишечнике новорожденного путем индукции фолликулярных Т-хелперных клеток в зародышевых центрах Пейеровых бляшек [8]. Основным источником IgA для новорожденных является ГМ, собственная секреция данного иммуноглобулина начинается только с 3–4-недельного возраста; sIgA в ГМ играют важную роль в антимикробной защите младенца, а также контролируют презентацию антигенов кишечной микробиоты мукозальной иммунной системе ребенка, что важно для формирования иммунной толерантности. Высокий уровень sIgA в ГМ и меньшее снижение концентрации TGF β , в течение первого месяца после родов обладают протективным действием в отношении аллергии к белку коровьего молока и атопического дерматита у детей [28–30]. IFN- γ

обычно подавляет активность Т2 ответа, однако IFN- γ может повышать проницаемость эпителиальных барьеров посредством воздействия на функцию плотных соединений, а дисфункция эпителиальных барьеров на стадии внутриутробного и раннего постнатального созревания иммунной системы ассоциирована с нарушением формирования оральной толерантности и развитием аллергии [31].

Таким образом, вид родоразрешения и такие особенности акушерского анамнеза, как паритет родов, наличие прерываний беременности, оказывают значимое влияние на иммунный профиль ПК и ГМ в первые три месяца после рождения ребенка. Величина гестационной прибавки массы тела женщины не оказывали значимого влияния на уровень изучаемых иммунных факторов.

Заключение

Согласно представленным нами данным, у женщин, родивших путем кесарева сечения, первородящих, а также с наличием в анамнезе прерываний беременности имеют место более высокие уровни в ГМ и в ПК IgE и T2-ассоциированных цитокинов (IL-4, IL-5, CCL17, CCL22), IL-6, IFN- γ , но более низкие концентрации sIgA и TGF β . Можно предположить, что ребенок, подвергшийся экспозиции такого набора цитокинов внутриутробно и в ранний постнатальный период, когда идет становление Th1/Th2 равновесия, будет иметь большую вероятность изменения траектории развития иммунной системы в сторону T2-доминирования и, соответственно, более высокий риск манифестации аллергических заболеваний, но этот вопрос требует дальнейшего изучения. Перечисленные особенности акушерского анамнеза являются модифицируемыми, что важно для реализации мероприятий первичной профилактики аллергических заболеваний.

Список литературы / References

1. Prüss-Ustün A, van Deventer E, Mudu P, Campbell-Lendrum D, Vickers C, Ivanov I, et al. Environmental risks and non-communicable diseases. *BMJ*. 2019;364:l265. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l265>
2. Mohamad Zainal NH, Mohd Nor NH, Saat A, Clifton VL. Childhood allergy susceptibility: The role of the immune system development in the in-utero period. *Hum Immunol*. 2022;83(5):437–446. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2022.02.002>
3. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(5):428–438. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.12232>
4. Grijincu M, Buzan MR, Zbîrcea LE, Păunescu V, Panaiteescu C. Prenatal Factors in the Development of Allergic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2024;25(12):6359. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25126359>
5. Ptaschinski C, Gibbs BF. Early-life risk factors which govern pro-allergic immunity. *Semin Immunopathol*. 2024;46(3-4):9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-024-01020-x>
6. Dutta S, Sengupta P, Liew FF. Cytokine landscapes of pregnancy: mapping gestational immune phases. *Gynecology and Obstetrics Clinical Medicine*. 2024;4:e000011. DOI: <https://doi.org/10.1136/gocm-2024-000011>
7. Karmaus W, Arshad SH, Sadeghnejad A, Twiselton R. Does maternal immunoglobulin E decrease with increasing order of live offspring? Investigation into maternal immune tolerance. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):853–859. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01959.x>
8. Dawod B, Marshall JS. Cytokines and Soluble Receptors in Breast Milk as Enhancers of Oral Tolerance Development. *Front Immunol*. 2019;10:16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00016>
9. Kielbasa A, Gadzała-Kopciuch R, Buszewski B. Cytokines-Biogenesis and Their Role in Human Breast Milk and

- Determination. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6238. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126238>
10. Gay MCL, Koleva PT, Slupsky CM, Toit ED, Eggesbo M, Johnson CC, et al. Worldwide Variation in Human Milk Metabolome: Indicators of Breast Physiology and Maternal Lifestyle? *Nutrients.* 2018;10(9):1151. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091151>
11. Ramiro-Cortijo D, Herranz Carrillo G, Singh P, Rebollo Hernanz M, Rodríguez-Rodríguez P, Ruvira S, et al. Maternal and Neonatal Factors Modulating Breast Milk Cytokines in the First Month of Lactation. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(5):996. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12050996>
12. Тихон Н.М., Ляликов С.А., Белевцев М.В., Купчинская А.Н., Дубовик О.С., Гаевская Е.А. и др. Влияние иммунных факторов пуповинной крови и грудного молока на содержание эозинофильного нейротоксина в моче младенцев. *Педиатрия. Восточная Европа.* 2023;11(3):362-373. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.006>
- Tsikhan NM, Lialikau SA, Belevtsev MV, Kupchynskaya AN, Dubovik VS, Hayeuskaya EA, et al. Effect of Cord Blood and Breast Milk Immune Factors on Urine Eosinophil-Derived Neurotoxin Concentration in Infants. *Pediatrics. Eastern Europe.* 2023;11(3):362-373. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.11.3.006>
13. Amyx M, Philibert M, Farr A, Donati S, Smárason AK, Tica V, et al. Trends in caesarean section rates in Europe from 2015 to 2019 using Robson's Ten Group Classification System: A Euro-Peristat study. *BJOG.* 2024;131(4):444-454. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17670>
14. Филиппов О.С., Павлов К.Д. Результаты анализа частоты и причин кесарева сечения, основанного на классификации Робсона, в акушерских стационарах Федерального медико-биологического агентства России. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2023;23(5):7-12. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230517>
- Filippov OS, Pavlov KD. Results of the analysis of the frequency and causes of caesarean section based on Robson's classification in obstetric hospitals of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2023;23(5):7-12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush2023230517>
15. Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(1):e1002494. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002494>
16. Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1510-1514.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.044>
17. Tamai K, Matsumoto N, Mitsui T, Masuyama H, Yorifuji T. Association between cesarean delivery and childhood allergic diseases in a longitudinal population-based birth cohort from Japan. *Sci Rep.* 2025;15(1):19206. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03703-3>
18. Li N, Liang S, Chen Q, Zhao L, Li B, Huo G. Distinct gut microbiota and metabolite profiles induced by delivery mode in healthy Chinese infants. *J Proteomics.* 2021;232:104071. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.104071>
19. Strachan DP, Aït-Khaled N, Foliaki S, Mallol J, Odhiambo J, Pearce N, et al. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):126-136. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12349>
20. Fiocchi A, Dahdah L, Fierro V, Artesani MC, Valluzzi R. Food allergy trends at the crossing among socio-economics, history and geography. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):271-276. DOI: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000437>
21. Magnus MC, Karlstad Ø, Parr CL, Page CM, Nafstad P, Magnus P, et al. Maternal history of miscarriages and measures of fertility in relation to childhood asthma. *Thorax.* 2019;74(2):106-113. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211886>
22. Gurram RK, Zhu J. Orchestration between ILC2s and Th2 cells in shaping type 2 immune responses. *Cell Mol Immunol.* 2019;16(3):225-235. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0210-8>
23. Lebold KM, Drake MG, Hales-Beck LB, Fryer AD, Jacoby DB. IL-5 Exposure in Utero Increases Lung Nerve Density and Airway Reactivity in Adult Offspring. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62(4):493-502. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0214OC>
24. Yeh KW, Chiu CY, Su KW, Tsai MH, Hua MC, Liao SL, et al. High cord blood CCL22/CXCL10 chemokine ratios precede allergic sensitization in early childhood. *Oncotarget.* 2017;8(5):7384-7390. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13374>
25. Chiu CY, Su KW, Tsai MH, Hua MC, Liao SL, Lai SH, et al. Low Mother-to-Child CCL22 Chemokine Levels Are Inversely Related to Mite Sensitization and Asthma in Early Childhood. *Sci Rep.* 2018;8(1):6043. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24523-8>
26. Balla J, Rathore APS, St John AL. Maternal IgE Influence on Fetal and Infant Health. *Immunol Rev.* 2025;331(1):e70029. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.70029>
27. Sitarik AR, Bobbitt KR, Havstad SL, Fujimura KE, Levin AM, Zoratti EM, et al. Breast Milk Transforming Growth Factor β Is Associated With Neonatal Gut Microbial Composition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(3):e60-e67. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001585>
28. Scheurer S, Junker AC, He C, Schülke S, Toda M. The Role of IgA in the Manifestation and Prevention of Allergic Immune Responses. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023;23(10):589-600. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01105-x>
29. Orivuori L, Loss G, Roduit C, Dalphin JC, Depner M, Genuneit J, et al. Soluble immunoglobulin A in breast milk is inversely associated with atopic dermatitis at early age: the PASTURE cohort study. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(1):102-112. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12199>
30. Morita Y, Campos-Alberto E, Yamaide F, Nakano T, Ohnishi H, Kawamoto M, et al. TGF- β Concentration in Breast Milk is Associated with the Development of Eczema in Infants. *Front. Pediatr.* 2018;6:162. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00162>
31. Mizutani Y, Takagi N, Nagata H, Inoue S. Interferon- γ downregulates tight junction function, which is rescued by interleukin-17A. *Exp Dermatol.* 2021;30(12):1754-1763. DOI: <https://doi.org/10.1111/exd.14425>

Информация об авторах / Information about the authors

Тихон Наталья Михайловна, к.м.н., доцент, заведующий 1-й кафедрой детских болезней, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7803-5460>
e-mail: tsikhannat@gmail.com

Natallia M. Tsikhan, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the First Department of Pediatrics, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7803-5460>
e-mail: tsikhannat@gmail.com

Ляликов Сергей Александрович, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0085-0661>

e-mail: lalikov@tut.by

Белевцев Михаил Владимирович, к.б.н., доцент, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны, Минский район, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>

e-mail: belevtsev_m@mail.ru

Купчинская Александра Николаевна, научный сотрудник лаборатории иммунологических исследований, ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны, Минский район, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-7716>

e-mail: kupchinskayaa@gmail.com

Siarhei A. Lialikau, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Immunology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0085-0661>

e-mail: lalikov@tut.by

Mikhail V. Belevtsev, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Vice Director for Scientific Work, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovliany, Minsk District, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9533-4705>

e-mail: belevtsev_m@mail.ru

Aliaksandra N. Kupchynskaya, Researcher at the Laboratory of Immunology Research, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovliany, Minsk District, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-7716>

e-mail: kupchinskayaa@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Тихон Наталья Михайловна

e-mail: tsikhannat@gmail.com

Natallia M. Tsikhan

e-mail: tsikhannat@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 20.06.2025

Поступила после рецензирования / Accepted 14.07.2025

Принята к публикации / Revised 11.11.2025