10.34853/NZ.2025.51.21.019

УДК 616-053.3:575.22:578.284

Шовкун Валерия Анатольевна

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней,
Ростовский государственный медицинский университет
shovkunv@mail.ru

Лутовина Ольга Васильевна

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры пропедевтики детских болезней,
Ростовский государственный медицинский университет
lutovina76@mail.ru

Valeria A. Shovkun

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Propedeutics of Childhood Diseases,
Rostov State Medical University
shovkunv@mail.ru

Olga V. Lutovina

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor Department of Propedeutics of Childhood Diseases,
Rostov State Medical University
lutovina76@mail.ru

ФОРМИРОВАНИЕ ЗДОРОВЬЯ РЕБЕНКА: РОЛЬ МОДИФИКАЦИЙ ЭПИГЕНОТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ ФАКТОРОВ СРЕДОВОГО ОКРУЖЕНИЯ НА РАННИХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ

CHILD HEALTH FORMATION: THE ROLE OF EPIGENETIC MODIFICATIONS INFLUENCED BY ENVIRONMENTAL FACTORS IN EARLY DEVELOPMENT

***Аннотация.** Развитие и здоровье ребенка – управляемый процесс. Система управления процессом развития с целью формирования высокого уровня здоровья включает генотип и факторы средового окружения. Среда, разнообразно влияя на формирование эпигенотипа и экспрессию генов на ранних этапах развития, формирует индивидуальный фенотип здоровья ребенка. Для оптимизации процесса формирования эпигенотипа и реализации программы развития ребенка необходимы и актуальны воздействия стимулирующей направленности: оптимальное питание, физическая активность, закаливание, благоприятная социальная среда.*

***Ключевые слова:** детство, здоровье, развитие, эпигенотип, факторы средового окружения, питание, физическая активность, закаливание, социальная среда, стресс.*

***Abstract.** Child development and health are a managed process. The system of managing the development process in order to achieve a high level of health includes the genotype and environmental factors. The environment, which has a diverse impact on the formation of the epigenotype and gene expression in the early stages of development, shapes the individual health phenotype of the child. To optimize the process of epigenotype formation and the implementation of the child's development program, it is necessary and relevant to provide stimulating influences, such as optimal nutrition, physical activity, hardening, and a favorable social environment.*

***Key words:** childhood, health, development, epigenotype, environmental factors, nutrition, physical activity, hardening, social environment, stress.*

Детство – это единственный период жизни для формирования и накопления здоровья на последующие годы жизни, в этом его особая роль. Современная наука и данные эпидемиологии здоровья подтверждают положение, что именно в детстве закладываются многие пожизненные свойства здоровья, состояния риска и субклинические дебюты многих хронических заболеваний людей взрослого и пожилого возраста. Не случайно 2018-2027 годы объявлены в России десятилетием детства [1].

Учение о здоровом ребенке всегда было ведущей областью педиатрии. Ребенок - человеческий организм и человеческая личность, отличающаяся от взрослого человека, прежде всего, динамизмом процесса своего развития. Конечная цель развития - это оптимальная реализация генетической программы с формированием

взрослого человека с самыми высокими возможностями физической и интеллектуальной деятельности с гарантиями здорового и активного долголетия [2].

Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации определяет, что «Здоровье ребенка – есть его индивидуальное физическое, психическое, умственное, культурное, духовное, нравственное и социальное развитие, не ограниченное экзогенными или/и эндогенными условиями и факторами» [3]. Прежде всего, это определение указывает на существование в детстве тесной взаимосвязи и взаимообусловленности процесса развития и здоровья. Более того, здоровье ребенка следует рассматривать как итог его развития (физическое развитие, биологическое созревание, совершенствование функций, интеллект, творчество, становлении репродуктивной зрелости) под влиянием генетической программы и факторов внешней среды. Соответственно достижение или недостижение высокого уровня здоровья всегда отражает степень реализации программы оптимального развития и качество процесса развития - его темп, гармоничность и завершенность [2].

Вместе с тем, развитие и здоровье ребенка – управляемый процесс, и понимание этого имеет ключевое значение. Система управления процессом развития с целью формирования высокого уровня здоровья включает генотип (генетическая программа развития, наследственность) и факторы средового окружения (интегральная среда развития) [2].

В современных условиях, когда расшифрован геном, началось интенсивное изучение механизмов модификации и управления деятельностью генов средовыми факторами. Эпигенетика – наука, изучающая механизмы запоминания геномом воздействий факторов окружающей среды. Объектом изучения эпигенетики является эпигенотип – структура, расположенная поверх молекулы ДНК, механизмы, сроки ее формирования, а также ее функциональная роль. Выделяют четыре основных класса эпигенетических факторов: посттрансляционная модификация гистоновых белков, конформационные изменения хроматина, метилирование ДНК и некодирующие регуляторные микро-РНК [4].

Среда, разнообразно влияя на формирование эпигенотипа и экспрессию генов, формирует индивидуальный фенотип человека. И эти модификации становятся решающими для возникновения заболеваний и детерминированности продолжительности жизни. Это относится и к соматическому (физическому здоровью), но это также справедливо и для интеллектуального, и психического здоровья, здоровья духовного (нравственного), а также социального аспекта здоровья. В связи с чем, благоприятная среда развития или наоборот её отсутствие – это неотъемлемое условие формирования или несформированности здоровья ребенка.

Направленность реализации генетической программы ребенка, прежде всего, определяется степенью метилирования ДНК в половых клетках будущих родителей, которая может изменяться под влиянием питания, образа жизни, социума, стрессов, физических факторов, температурных, химических экопатогенов (в том числе, курение, алкоголь), и эти эпигенетические изменения передаются будущему ребенку [5].

Внутриутробный период и раннее детство - это критические периоды процесса развития, когда происходят основные процессы формирования эпигенотипа в собственных клетках детского организма и посредством этого импринтинг (запечатление) всех средовых воздействий, что влияет на состояние структуры тканей, органов, их функционирование и определяет ход развития. Существует гипотеза «предиктивной адаптационной реакции», суть которой заключается в том, что под воздействием внешней среды, окружающей беременную женщину, у плода формируются так называемые эпигенетические механизмы выживания, определяющие дальнейшее состояние метаболизма, происходит «перинатальное» программирование роста, развития и состояния здоровья. Далее эпигеном активно формируется в раннем возрасте [6].

Для оптимизации процесса формирования эпигенотипа и реализации программы роста и развития ребенка необходимы и актуальны воздействия стимулирующей направленности. Стимуляции роста и развития должны стать определяющими в эпигенетическом программировании фенотипа здоровья ребенка.

К факторам стимуляции роста и развития относится, прежде всего, питание. Питание - «материальное» обеспечение процесса роста и развития, главное условие оптимального развития, самый мощный модификатор роста и здоровья. Пища – наиболее древний вид информационного воздействия внешней среды на организм. Информация закодирована в пищевых субстратах. Они переносят ее из внешней среды в организм, где информация перерабатывается, закрепляется, обеспечивая оптимальную адаптацию к среде обитания.

Научные исследования демонстрируют влияние характера питания на ранних этапах развития (внутриутробный период, ранний возраст) на состояние здоровья взрослого человека, оставляя информационные следы на ДНК, некоторые из них оказывают защитное действие, а другие – вредны и повышают риск развития хронической патологии. Например, недостаточное питание плода с развитием внутриутробной гипотрофии приводит к формированию неблагоприятного сценария предстоящей жизни с высоким риском ранней манифестации следующих заболеваний: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, атеросклероз, нарушения свертывания крови, ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, неврологические нарушения, шизофрения, деменция, остеопороз, гиперкортизолемиа. Механизм этого явления заключается в том, что в формировании эпигенотипа эмбриона и плода важную роль играет уровень потребления в период беременности и на ранних этапах онтогенеза ряда нутриентов: донаторы метильных групп (холин, метионин), нутриенты, участвующие в процессах метилирования ДНК (фолиевая кислота, вита-

мин В₁₂, витамин В₆, эссенциальные жирные кислоты (ω -3), цинк, железо, селен). Дефицит этих нутриентов в период беременности приводит к гипометилированию ДНК плода, в результате этого меняется экспрессия генов, что приводит к нарушению синтеза белков (ферменты, гормоны, структурные белки и пр.), изменениям в метаболических реакциях с формированием бережливого фенотипа, адаптирующего ребенка к развитию в среде с дефицитом питательного субстрата. В результате такой негативной перенастройки генетической программы развития жизненный сценарий ребенка складывается неблагоприятно [6].

Избыточное питание, ожирение беременной женщины, гестационный сахарный диабет путем запечатления геномом ребенка существующих в ее организме метаболических сдвигов (гипергликемии, гиперинсулинемии, увеличения уровня жирных кислот), хронического воспаления, а также нарушений в составе микробиоты приводят к возникновению в детском организме накопительного фенотипа, предрасполагающих его к раннему развитию ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, атеросклероза и др. [6].

В раннем возрасте оптимальное влияние на формирование эпигенотипа оказывает грудное вскармливание. Грудное молоко содержит широкий спектр биологически активных нутриентов, влияющих на эпигенетические процессы, в оптимальном количестве и соотношении: гормоны, факторы роста, цитокины, лактоферрин, микро-РНК, олигосахариды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, гликолипиды, сфинголипиды, холин, витамины, микроэлементы. Показано, что компоненты грудного молока, влияя на экспрессию генов, могут менять фенотип и заболеваемость ребенка, даже если имеется генетическая предрасположенность к той или иной патологии. Исследования показали наличие протективного эффекта грудного вскармливания в отношении риска развития аутоиммунных заболеваний кишечника: неспецифического язвенного колита и болезни Крона; болезней цивилизации (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, канцерогенез, нейродегенеративные заболевания) [7].

Наиболее значимые неблагоприятные сдвиги в реализации генетической программы развития возникают под влиянием избыточного количества чужеродного белка коровьего молока при искусственном вскармливании ребенка на первом году жизни. Регулярное избыточное потребление белка коровьего молока посредством увеличения уровня аминокислот с разветвленной цепью в крови ребенка усиливает сигнальные пути инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), а также киназы mTOR. Следует отметить, что mTOR контролирует процессы роста и метаболизма в зависимости от доступности нутриентов (аминокислоты с разветвленной цепью – лейцин, изолейцин, валин), факторов роста (инсулин, ИФР-1). Сверхактивированный mTOR в совокупности с увеличенным уровнем инсулина и ИФР-1 способствует ускоренному росту ребёнка, усиливает дифференцировку и гипертрофию адипоцитов, приводит к недостаточному созреванию регуляторных Т-клеток, что способствует развитию у ребенка ожирения и аллергических заболеваний. Более того, в настоящее время считается, что mTOR ингибирует аутофагию, увеличивает количество «старых» клеток с поврежденными ДНК и таким образом сокращает продолжительность жизни [8,9].

Для стимуляции развития необходимы адекватные дозированные физические нагрузки. Даже небольшое количество физических упражнений может вызвать гипометилирование всего генома в мышечных клетках, снижает количество микроРНК, деацетилирование гистонов. Это означает, что многие регуляторные гены могут быть включены для восстановления и роста мышц, дифференцировки остеобластов и формирования кости. Интенсивность упражнений напрямую коррелирует с количеством участков деметилирования, поэтому более интенсивные упражнения активируют больше генов [10].

В процессе систематического выполнения аэробных физических нагрузок уровень экспрессии генов в скелетных мышцах стойко возрастает, что сопровождается увеличением биогенеза митохондрий, повышением содержания ферментов, обеспечивающих аэробные метаболические реакции. Так, подвижные игры, активные занятия физической культурой в раннем возрасте способны поддерживать скелетные мышцы в режиме стабильной экспрессии генов, ответственных за липолиз, синтез различных липопротеидов в оптимальном соотношении, транспорт глюкозы в клетку, энергетический обмен и чувствительность мышечной ткани к инсулину, что способствует оптимальному созреванию обменных процессов и имеет большое значение для долгосрочной профилактики обменных заболеваний (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз). С другой стороны, предполагается, что физические нагрузки пролонгированного характера способны «поломать» патологически заложенную эпигенетическую программу - за счет метилирования одних и деметилирования других генов, а значит и оптимизировать обменные процессы даже при наличии предрасположенности к болезням обмена веществ. В противном случае, при малоподвижном образе жизни благоприятная для обмена веществ экспрессия генов может быть стойко подавлена, что увеличивает риск развития обменных заболеваний [10, 11].

Влияние физических упражнений на метилирование ДНК приводит к повышенной экспрессии генов, связанных с подавлением опухоли, и снижению экспрессии онкогенов. Считается, что гиперметилирование в областях генов-супрессоров опухолей помогает вызывать некоторые формы рака. Было показано, что физические упражнения уменьшают и даже обращают вспять гиперметилирование этих генов и обеспечивают повышенную их экспрессию, снижая риск развития рака.

Помогая повысить стабильность и уменьшить укорочение теломер, физические упражнения могут оказывать положительное влияние на процессы старения, значительно замедляя их развитие. Более того, физические упражнения могут вызывать эпигенетические изменения, влияющие на когнитивные способности, участ-

вующие в профилактике нейродегенеративных заболеваний. Физическая активность является фактором усиления нейрогенеза в гиппокампе человека, стимуляции синтеза мозгового нейротрофического фактора. Доказано, что физическая активность изменяет метилирование в генах, ответственных за развитие хронического воспаления, в том числе нейровоспаления, которое обычно считается основной причиной многих нейродегенеративных расстройств [11].

К факторам стимулирующей направленности относится и регулярное «физиологическое» стрессирование – закаливание. Температурное воздействие затрагивает геномный уровень регуляции, изменяя экспрессию генов в центре терморегуляции – гипоталамусе, что, по-видимому, и является первопричиной изменений термочувствительности его нейронов и развития термозащитных реакций. Показана вовлеченность геномных перестроек TRP-ионных каналов и медиаторных рецепторов в регуляцию изменчивости восприятия температуры. Дозированные холодовые воздействия приводят к перестройке нервных и гуморальных механизмов термозащитных реакций адаптивного характера, что сопровождается формированием в организме оптимальной системы жизнеобеспечения [12].

Холодовое воздействие является физиологическим способом активации и сохранения в составе тела ребенка бурой жировой ткани, а также стимуляции на геномном уровне перестройки части белой жировой ткани в бурую [13]. Холод стимулирует выделение норэпинефрина, в результате усиливается митохондриальный биогенез, играющий фундаментальную роль в формировании бурого фенотипа и активации процесса липолиза, что рассматривается в современных условиях как перспективная стратегия долгосрочной профилактики ожирения.

Положительный эффект холодной стимуляции на метаболический статус организма человека обусловлен еще и тем, что при воздействии низких температур увеличивается уровень адипонектина в крови, который оказывает противовоспалительное действие, активирует липолиз, обладает онкопротективным эффектом, снижает инсулинорезистентность тканей [13].

Холодовой стресс усиливает цитолитическую активность НК-клеток, периферических цитотоксических Т-лимфоцитов, что составляет основу противоопухолевой защиты. Холодовые воздействия сопровождаются активацией на эпигенетическом уровне адаптационно-компенсаторных реакций, направленных на повышение интенсивности метаболических внутриклеточных восстановительных процессов в нейронах головного мозга, что является долгосрочной профилактикой нейродегенеративных заболеваний [14].

Однако чрезмерный холодовой стресс способен вызвать в организме негативные перестройки адаптивного характера, которые не сопряжены с оптимальной реализацией программы развития. Как показано в экспериментальных исследованиях, в долгосрочной перспективе увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Отдельно следует рассмотреть стимуляцию социализации. Сфера социализации - освоение социального опыта, смыслов, культуры - это самая критическая область. В сфере социализации очень важна роль внешней стимуляции. Недостаточность общения, обучения и воспитания в ранние периоды онтогенеза закономерно ведёт к нереализации потенциала развития высших человеческих функций.

Социальное развитие ребенка начинается внутриутробно. Плод обладает способностью к обучению, дифференцированию и запоминанию сигналов социального плана. Различные социальные факторы, влияя на мать, опосредованно влияют и на плод [15]. Стрессовые ситуации у матери во время беременности могут навсегда изменить физиологию и программу функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и областей мозга ребенка, вовлеченных в стрессорный ответ (миндалины, гиппокамп, префронтальная кора), развитие которых начинается в пренатальный период и продолжается после рождения, сохраняя высокую пластичность в первые 2 года жизни [16].

Многочисленные исследования показали, что эти нарушения обусловлены эпигенетическими изменениями в нейронах перечисленных отделов головного мозга, которые развиваются под влиянием чрезмерного количества кортикостероидов и выражаются в повышении рецепторной чувствительности клеток к воздействию этих гормонов. Кроме того, по мнению исследователей, пренатальный стресс вызывает смещение про- и антиоксидантного равновесия в сторону повышения уровня активных форм кислорода и развитию окислительного стресса, что приводит к эпигенетическим изменениям у развивающегося организма и является фактором развития хронического воспаления и ускоренного старения клеток [17].

При этом следует учитывать, что стрессовые воздействия в пренатальный период развития имеют большее влияние на эпигеном клеток мозга, чем постнатальные переживания. Внесенные изменения могут быть «молчаливыми» процессами, не проявляя себя до более позднего времени. Вследствие этих изменений дети с пренатальным стрессом будут предрасположены в зрелом возрасте к метаболическим, иммунным, сердечно-сосудистым заболеваниям, а также к психическим расстройствам (поведенческие проблемы, расстройства обучения, задержка речевого развития, высокий уровень тревоги, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрения и аутизм). Образно говоря, у появившегося на свет в стрессовом окружении ребенка закладывается стратегия короткого жизненного ресурса (нет смысла доживать до старости, полной эпигенетически обусловленных болезней) [16, 17].

Депрессия матери во время беременности тоже оказывает влияние на формирование эпигенотипа у ре-

бенка в виде изменения уровня метилирования промотора гена рецептора к кортизолу в клетках пуповинной крови, что сочетается с повышенной секрецией кортизола при стрессе, а также снижения уровня метилирования промотора гена транспортера серотонина. Данные исследований свидетельствуют, что такое метилирование имеет системный характер, затрагивая как клетки крови, так и клетки мозга [17].

Таким образом, стресс *in utero* и депрессия у матери – причина целого ряда структурных и функциональных нарушений мозга ребенка, потенциально ведущих к психическим расстройствам, и эпигенетические метки играют в этих нарушениях важную роль. При этом положительные воздействия в пренатальный период развития могут увеличивать количество паттернов метилирования в генах, участвующих в программировании развития стрессоустойчивости в более позднем возрасте.

Эпигенетические изменения в организме зависят и от социального и поведенческого взаимодействия матери и ребенка в постнатальном периоде. Недостаточная материнская забота или болевой стресс в раннем постнатальном периоде формируют определенный порог болевой чувствительности у ребенка, что связано как с реакцией ГГНО, так и с модуляцией дофаминергических мезолимбических структур, уменьшает размер гиппокампа, а величина этого отдела головного мозга отвечает за память, мышление и предрасположенность к психическим заболеваниям. Таким образом, социальное окружение на ранних стадиях развития играет важную роль. Эпигенетические метки (метилирование гена рецептора к кортизолу, метилирование генов, отвечающих за синтез нейрональных белков миелина и мозгового нейротрофического фактора), возникающие при позитивных эмоциях или неблагоприятных событиях раннего детства, надолго определяют глобальные стратегии будущего реагирования на стресс [17].

Материнское курение вносит значимую дисрегуляцию в геном развивающегося ребенка. Так, по результатам исследования, у детей от курящих матерей были выявлены значимые изменения статуса метилирования генов, функция которых состоит в контроле над биологическими процессами развития. В эту группу входят гены активные во время эмбриогенеза, отвечающие за развитие и пролиферацию клеток, рост и анатомическое развитие нервной системы. Эпигенетические изменения, несомненно, являются одним из молекулярных механизмов, обуславливающих связь внутриутробного и раннего постнатального воздействия табачного дыма с различными негативными последствиями для здоровья и развития ребенка, в числе которых рассматривались ожирение, нарушение иммунного ответа и нарушения развития центральной нервной системы [18].

Таким образом, потери в развитии и здоровье ребенка, обусловленные модификацией эпигенотипа под влиянием факторов средового окружения на ранних этапах развития, имеют большое клиническое значение, поскольку носят пожизненный характер, и даже передаются по наследству, сохраняясь в нескольких поколениях (альтерации развития и микроальтерации развития).

Применение подходов, направленных на оптимизацию формирования и корректировку эпигенома на ранних этапах развития, открывает большие перспективы. К мощным факторам нужно отнести оптимальное питание, физическую активность, закаливание, воспитание, в том числе, перинатальное воспитание, здоровый образ жизни родителей, которые разнообразно влияют на экспрессию генов в процессе реализации программы развития и формируется индивидуальный фенотип здоровья.

Литература

1. Шовкун В.А. Формирование здоровья ребенка в современном мире - здоровьесберегающие технологии: взгляд педиатра /В.А. Шовкун, О.В. Лутовина, Н.Е. Тарасова //Национальное здоровье. – 2020. - № 4. – С. 46-54.
2. Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней / И.М. Воронцов, А.В. Мазурин. - 3-е изд., доп. и перераб. – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2009. – 1008 с.
3. Баранов А.А. Концепция государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов, Ю.Е. Лапин. - М., 2009. – 20 с.
4. Смирнов В.В., Леонов Г.Е. Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение /В.В. Смирнов, Г.Е. Леонов // Лечащий врач. – 2016. - № 12. – С. 26.
5. Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. Preparing for Conception: Screening and Treatment of Chronic Diseases, as Well as Strengthening. //Psychological Health. Reproductive Health. 2014;11(Suppl. 3): S5. - PMC – PubMed.
6. Нетребенко О.К. Профилактическая медицина: питание младенца и программирование / О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, М.И. Дубровская // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - Т. 95, № 2. - С. 124-132.
7. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации /ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. - М.: б.и., 2019. - 112 с.
8. Melnik, B.C. The potential mechanistic link between allergy and obesity development and infant formula feeding. // All Asth Clin Immun 10, 37 (2014). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-37>
9. Нетребенко О.К. Питание во младенчестве: дорога к долгой жизни или ранней болезненной старости? // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2017. - Т. 96, № 1. - С. 67-74.
10. Williams K, Carrasquilla GD, Ingerslev LR, Hochreuter MY, Hansson S, Pillion NJ, Donkin I, Verstehey S, Zierath JR, Kilpeläinen TO, Barrès R. Epigenetic rewiring of skeletal muscle enhancers after exercise training supports a role in whole-body function and human health. // Mol Metab. (2021) 53:101290. 10.1016/J.MOLMET.2021.101290 - DOI - PMC - PubMed.

11. Grazioli E., Dimauro I., Mercatelli N. Physical activity in the prevention of human diseases: the role of epigenetic modifications. // *BMC Genomics*. 2017;18(Suppl 8):802. doi: 10.1186/s12864-017-4193-5. - DOI - PMC – PubMed.
12. Козырева Т.В. Вовлечение нейрогеномного уровня регуляции в процессе поддержания температурного гомеостаза организма на холоде /Т.В. Козырева, И.П. Воронова// *Вавиловский журнал генетики и селекции*. - 2014. - Т. 18, № 4/3. - С. 1100-1109.
13. Драпкина О.М., Ким О.Т. Бурая жировая ткань – новая мишень борьбы с ожирением? / О.М. Драпкина, О.Т. Ким // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20(5). – С. 134-138.
14. Шевчук Н.А., Радоя С. Возможная стимуляция противоопухолевого иммунитета с помощью повторяющегося холодового стресса: гипотеза. // *Инфекц. агенты и рак*. 2007;2:20. - PMC - PubMed
15. Володин Н.Н., Сидоров П.И. Перинатальная психология и психиатрия / Н.Н. Володин и др.- М.: Изд. Центр «Академия», 2009. - 304с.
16. Акарачкова Е.С. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе /Е.С. Акарачкова, А.Р. Артеменко, А.А. Беляев и др. // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2019. - № 3. – С. 26-32.
17. Розанов В.А. Стресс-индуцированные эпигенетические феномены – еще один вероятный биологический фактор суицида // *Суицидология*. - 2015. - Т. 6, № 3(20). - С. 3-19.
18. Одинцова В.В. Курение матери и нарушения метилирования ДНК у детей на ранних стадиях развития /В.В. Одинцова, А.Ф. Сайфитдинова, О.Ю. Наумова // *Акушерство и гинекология*. - 2018. - № 9. - С. 5-12.

Literature:

1. Shovkun V.A. Formation of a child's health in the modern world - health-saving technologies: a pediatrician's perspective /V.A. Shovkun, O.V. Lutovina, N.E. Tarasova // *National Health*. – 2020. - No. 4. – P. 46-54.
2. Vorontsov I.M. Propedeutics of Children's Diseases / I.M. Vorontsov, A.V. Mazurin. - 3rd ed., add. and revised. – St. Petersburg: Foliant Publishing House LLC, 2009. – 1008 p.
3. Baranov A.A. The Concept of State Policy in the Field of Children's Health Protection in the Russian Federation / A.A. Baranov, Yu.E. Lapin. - Moscow, 2009. – 20 p.
4. Smirnov V.V., Leonov G.E. Epigenetics: Theoretical Aspects and Practical Significance / V.V. Smirnov, G.E. Leonov // *Lechashchiy Vrach*. – 2016. - No. 12. – P. 26
5. Lassi Z.S., Imam A.M., Dean S.V., Bhutta Z.A. Preparing for Conception: Screening and Treatment of Chronic Diseases, as Well as Strengthening. // *Psychological Health. Reproductive Health*. 2014;11(Suppl. 3): S5. - PMC – PubMed.
6. Netebenko O.K. Preventive Medicine: Infant Nutrition and Programming / O.K. Netebenko, S.E. Ukraintsev, M.I. Dubrovskaya // *Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. - 2016. - Vol. 95, No. 2. - P. 124-132.
7. Program for Optimizing Feeding of Infants in the First Year of Life in the Russian Federation: Guidelines / Federal State Autonomous Institution National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation. - Moscow: b.i., 2019. - 112 p.
8. Melnik, B.C. The potential mechanistic link between allergy and obesity development and infant formula feeding. // *All Asth Clin Immun* 10, 37 (2014). <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-37>
9. Netebenko O.K. Infant Nutrition: A Path to Long Life or Early Age-Related Diseases? *Pediatrics. G.N. Speransky Journal*. - 2017. - Vol. 96, No. 1. - P. 67-74.
10. Williams K, Carrasquilla GD, Ingerslev LR, Hochreuter MY, Hansson S, Pillon NJ, Donkin I, Versteyhe S, Zierath JR, Kilpeläinen TO, Barrès R. Epigenetic rewiring of skeletal muscle enhancers after exercise training supports a role in whole-body function and human health. // *Mol Metab*. (2021) 53:101290. 10.1016/J.MOLMET.2021.101290 - DOI - PMC - PubMed.
11. Grazioli E., Dimauro I., Mercatelli N. Physical activity in the prevention of human diseases: the role of epigenetic modifications. // *BMC Genomics*. 2017;18(Suppl 8):802. doi: 10.1186/s12864-017-4193-5. - DOI - PMC – PubMed.
12. Kozyreva T.V. Involvement of the neurogenomic level of regulation in the process of maintaining the body's temperature homeostasis in cold conditions / T.V. Kozyreva, I.P. Voronova// *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. - 2014. - Vol. 18, No. 4/3. - P. 1100-1109.
13. Drapkina O.M., Kim O.T. Brown adipose tissue – a new target for combating obesity? / O.M. Drapkina, O.T. Kim // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2021. – Vol. 20(5). – P. 134-138.
14. Shevchuk N.A., Radoia S. Possible stimulation of antitumor immunity by repeated cold stress: a hypothesis. // *Infect. agents and cancer*. 2007; 2:20. - PMC - PubMed
15. Volodin, N.N., Sidorov, P.I. *Perinatal Psychology and Psychiatry*. Moscow: Akademiya Publishing Center, 2009. 304 p.
16. Akarachkova E.S. Maternal stress and child health in the short and long term / E.S. Akarachkova, A.R. Artemenko, A.A. Belyaev, et al. // *RMJ. Medical Review*. – 2019. - No. 3. – P. 26-32.
17. Rozanov V.A. Stress-induced epigenetic phenomena – another possible biological factor of suicide // *Suicidology*. - 2015. - V. 6, No. 3(20). - P. 3-19.
18. Odintsova V.V. Maternal Smoking and DNA Methylation Disorders in Children at Early Stages of Development /V.V. Odintsova, A.F. Saifitdinova, O.Yu. Naumova // *Akusherstvo i Ginekologija*. - 2018. - No. 9. - P. 5-12.