

© Нетребенко О.К., 2011

О.К. Нетребенко

ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ: ИСТОКИ ПРОБЛЕМЫ И ПОИСКИ РЕШЕНИЙ

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава, Москва

В статье представлены современные данные литературы по проблеме ожирения детского возраста. Обсуждаются генетические и эпигенетические аспекты, роль адипоцитов, лептина и адипонектина в развитии ожирения, влияние наличия ожирения и сахарного диабета у беременных женщин, массы тела ребенка при рождении, скорости роста и потребления белка в младенчестве, кишечной микробиоты и провоспалительных цитокинов в патогенезе ожирения у детей.

Ключевые слова: дети, ожирение, адипоциты, провоспалительные цитокины, лептин, адипонектин, кишечная микробиота, генетическая карта.

Author presents current literature data about obesity in children. Genetic and epigenetic aspects of obesity are discussed, including influence of maternal obesity and diabetes mellitus during pregnancy, of body weight in birth, growth velocity and protein consumption in infancy, intestinal microbiota and proinflammatory cytokines and their role in pathogenesis of pediatric obesity.

Key words: children, obesity, adipocytes, proinflammatory cytokines, leptin, adiponectin, intestinal microbiota, genetic card.

Рост числа случаев ожирения в странах Европы и Америки, а также тяжелые осложнения в виде сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, гипертонической болезни, остеоартритов, некоторых видов опухолей и других угрожающих жизни заболеваний заставляют врачей и исследователей искать причины развития и возможности профилактики этого состояния.

В широком смысле слова, алиментарное ожирение – это избыточное отложение жировой ткани, связанное с высоким потреблением и недостаточной затратой энергии. Системы регуляции энергетического баланса развивались на протяжении эволюции человека и были направлены на выживание в неблагоприятной окружающей среде. В ранний период эволюции выживаемость человека зависела от возможности накопления энергетических резервов и быстрого восполнения энергии при ее потерях. Ряд механизмов контроля энергетического баланса, необходимых в доисторический период, потеряли свою актуальность, но не изменили свое

го действия. Примером действия этих регуляторных систем является результат терапевтического ограничения питания для снижения веса. После окончания терапии вес быстро восстанавливается. В настоящее время появились новые данные о ранних истоках ожирения, берущих начало на самых ранних этапах развития ребенка.

Распространенность ожирения у детей

Параллельно с увеличением числа случаев ожирения у взрослых с каждым годом увеличивается количество случаев ожирения у детей. По данным ВОЗ, в мире более 155 млн детей имеют избыточный вес, более 40 млн – клиническое ожирение, причем у 20 млн детей ожирение выявлено в возрасте младше 5 лет [1]. В 2009 г. в США выявлено 17% детей в возрасте 12–24 месяцев с избыточным весом и ожирением [2]. Эти данные вызывают обеспокоенность не только медицинской общественности, но и широких слоев населения. В газете Washington Post от 06.2011 г.

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (499) 725-70-00, E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com

Статья поступила 8.09.11, принята к печати 28.09.11.

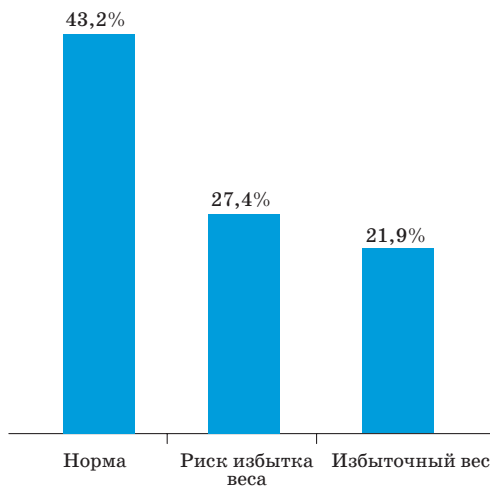


Рис. 1. Число детей с риском развития ожирения в возрасте 12–24 мес в России (Z-score ИМТ) [4].

высказывается мнение о необходимости принятия самых серьезных мер предупреждения ожирения у детей и приводятся данные о наличии ожирения у детей старше 6-месячного возраста [3]. По данным Института питания, в России 22% детей в возрасте от 12 до 24 месяцев имеют избыточную массу тела (МТ) [4] (рис. 1). У детей с избыточным весом и ожирением в возрасте 2 лет отмечены более высокий уровень респираторной заболеваемости и снижение навыков двигательной активности [5].

Согласно современным представлениям, избыточная МТ у детей в период активного роста играет ключевую роль в развитии ожирения в зрелом возрасте. Имеются данные, что ожирение в раннем возрасте коррелирует с факторами риска развития хронических заболеваний у взрослых, включая диабет, сердечно-сосудистые заболевания и др. [6]. Есть мнение, что ожирение у детей закладывает основу висцерального ожирения и эктопического отложения жира во взрослой жизни [7]. У детей раннего возраста с ожирением повышены маркеры воспаления, что предполагает начало развития системного вялотекущего воспалительного процесса [8]. Измерение толщины стенок сонных артерий у взрослых (возраст 36 лет) достоверно коррелирует не только с избыточным весом, но и с индексом МТ (ИМТ) в детском возрасте [9]. По данным М.И. Дубровской [10], более высокая прибавка веса за первый год жизни является фактором риска ожирения у детей школьного возраста.

Генетика или эпигенетика?

Ожирение известно с давних пор, но только в последние десятилетия оно приняло эпидемический характер. Ожирение развивается как дисбаланс потребления и расхода энергии, в котором большое значение имеют генетические факторы и окружающая среда. Современный человек живет в новых условиях с высокой доступностью обильного высококалорийного питания и снижения необходимости физической активности для полу-

чения этого питания. Практически все люди в развитых странах живут приблизительно в равных условиях, но ожирение развивается не у 100%, а только приблизительно в 25% случаев. Очевидно, что есть генетические факторы, предрасполагающие к развитию ожирения. Выявление вклада генетических факторов на развитие различных форм ожирения позволяет сделать терапию более направленной и адекватной.

Есть определенные доказательства наследственного характера ожирения и идентифицированы некоторые виды мутации генов, играющих роль в развитии ожирения. Генетическая карта ожирения в настоящее время состоит из 253 локусов. Достоверными исследованиями подтверждены 22 ассоциации генов, включающие гены, ответственные за синтез белков круга лептин-меланокортин, провоспалительных цитокинов и некоторых других белков. Наиболее часто наблюдаются мутации гена меланокортин 4 рецептора (MC4R), известно 70 видов мутации этого гена, большая часть – доминантно наследуемая (потеря функции MC4R) [11]. Редкие формы семейного ожирения, так называемые «чистые» формы, где имеется дефект гена, ответственного за регуляцию аппетита, характеризуются ранним началом вследствие гиперфагии [12]. Описаны случаи мутации гена, кодирующего синтез лептина или рецептора лептина, которые приводят к развитию тяжелого морбидного ожирения, начиная с детского возраста, и поддаются лечению с использованием лептина [13]. Во многих других случаях ожирение не сопровождается четкой передачей признаков потомству и может зависеть от чувствительности нескольких генов с низким или умеренным действием [14]. Данные по связи ожирения родителей с ожирением у потомства достаточно противоречивы. Так, по некоторым данным, у ребенка до 5-летнего возраста, родители которого страдают ожирением, в 10 раз выше шанс развить ожирение, в то же время для более старших детей (после 6 лет) более значимую роль играет избыточная МТ в раннем возрасте и не зависит от ИМТ родителей [6].

У людей с экстремальным ожирением (ИМТ > 40 кг/м²) частота встречаемости мутации гена составляет 1–2,5%, что при наличии высокой распространенности ожирения свидетельствует об ограниченной роли истинной генной мутации в развитии ожирения [13]. Такие достаточно редкие случаи не могут быть причиной эпидемии ожирения в развитых странах. Более вероятной представляется роль эпигенетических факторов, когда склонность к ожирению в связи с генетическим полиморфизмом сочетается с факторами внешней среды и прежде всего с питанием и образом жизни. В этой ситуации субъект с генетической склонностью к ожирению при ограниченном питании и с высоким расходом энергии не развивает

ожирение, в то же время избыточное потребление насыщенных жиров и меньшие энерготраты быстро вызывают нарастание МТ и большой объем жировой ткани.

Известна полиморфность генов, кодирующих пептиды ЦНС и их рецепторы: рецепторы лептина, меланокортина, нейропептида Y. Обнаружен также полиморфизм генов, кодирующих синтез пептидов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например, доказано наличие полиморфизма рецепторов грелина, некоторые виды которого приводят к развитию ожирения [14].

Доказательством эпигенетической природы ожирения служат данные о нарушении метилирования ДНК с нарушением транскрипции гена рецептора MCHR1 – одного из рецепторов меланокортина, играющего важную роль в энергетическом балансе, потреблении пищи и МТ. Снижение метилирования ДНК в MCHR1 нарушает процессы транскрипции и связано с увеличением ИМТ (чем меньше уровень метилирования, тем выше ИМТ) [15].

Общепризнано, что в большинстве случаев ожирение – полигенное заболевание, где полиморфизм каждого гена в сочетании с факторами внешней среды определяет риск развития и тяжесть заболевания.

Адиipoциты и ожирение

На протяжении многих лет считалось, что адипоциты представляют собой жировое депо организма. Однако к настоящему времени появились убедительные доказательства того, что адипоциты продуцируют биологически активные субстанции – адипокины и провоспалительные молекулы, осуществляя системные функции проведения сигналов и информации о своем объеме и нутритивном статусе организма к другим инсулинчувствительным органам и тканям [14]. Гормоны и цитокины, продуцируемые адипоцитами, действуют как системные медиаторы воспаления и, по мнению современных исследователей, ожирение представляет собой процесс хронического подострого воспаления. Жировая ткань сопряжена с другими органами, включающими нервную и сосудистую системы, посредством огромного количества сигналов, влияющих на процессы инсулинорезистентности (ИР), состояние сосудистой стенки и др.

Первая связь ожирения с процессом воспаления была обнаружена немногим более 10 лет назад, когда была выявлена избыточная экспрессия провоспалительного цитокина TNF α в жировой ткани экспериментальных животных [16]. Изменения количества и объема адипоцитов были выявлены при избыточном питании экспериментальных животных в постнатальном периоде (рис. 2) [17]. Эти изменения коррелируют с продукцией лептина – важного регулятора потребления и расхода энергии и отрицательно коррелируют с уровнем

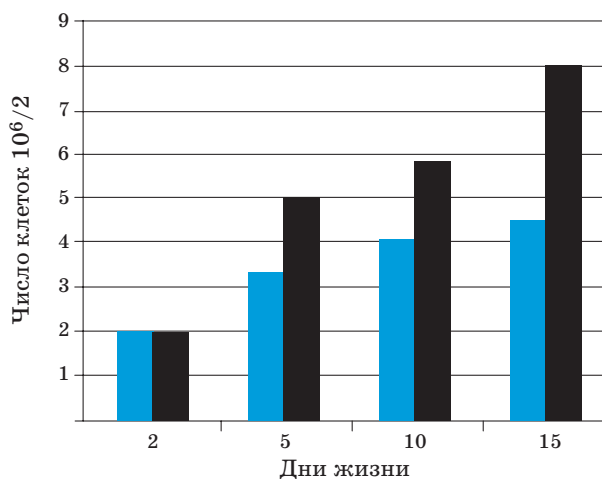


Рис. 2. Влияние перекорма в младенчестве на количество предшественников адипоцитов жировой ткани (перекорм в постнатальном периоде – триггер пролиферации адипоцитов, происходящих из стромальной жировой ткани) [17].

1-й столбик – контроль, 2-й столбик – перекорм.

адипонектина – гормона, снижающего печеночный глюконеогенез и увеличивающего окисление жира в мышечной ткани. Жировая ткань больных ожирением увеличивает продукцию провоспалительных белков, имеющих прямое влияние на метаболизм. Например, TNF α снижает чувствительность к инсулину и увеличивает липолиз в адипоцитах. Углубленное изучение состава жировой ткани у больных ожирением показало наличие макрофагов, количество которых коррелировало с тяжестью ожирения [18]. Увеличение количества и объема адипоцитов увеличивало количество макрофагов и выраженность их провоспалительного ответа. Таким образом, прогрессирование ожирения сопровождается активной провоспалительной реакцией адипоцитов и макрофагов. Адипоциты у больных ожирением принимают на себя функции макрофагов, связанные с индукцией провоспалительных цитокинов [19]. В работе А. Sbarbati [20] обнаружены доказательства воспалительного процесса в жировой ткани детей с ожирением, в частности, инфильтрация элементами крови, аккумуляция макрофагами, а кроме того, воспалительные повреждения жировой ткани в виде дегенерации адипоцитов и фиброза.

Младенческие истоки ожирения

Ожирение/диабет женщины в период беременности и питание. Факторы формирования («программирования») ожирения действуют на ранних этапах развития (плод–новорожденный–ребенок раннего возраста).

Ожирение до и в период течения беременности у женщины является существенным фактором риска развития ожирения у потомства.

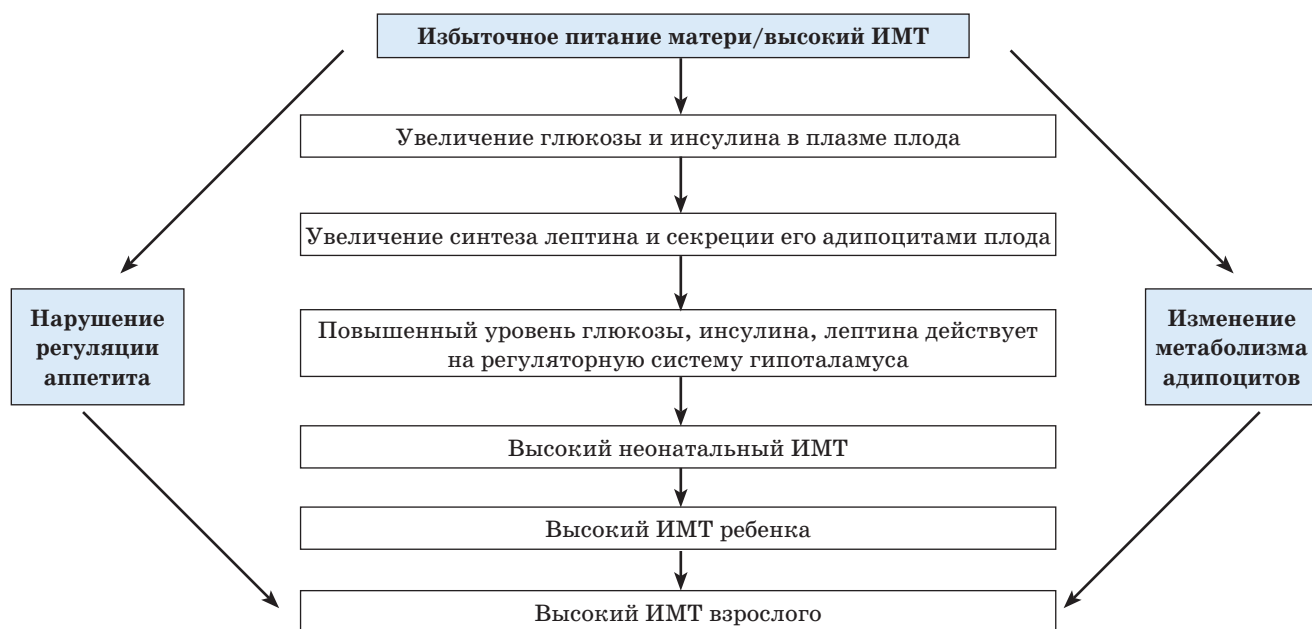


Рис. 3. Возможная взаимосвязь питания матери и макросомии плода [23].

Увеличение частоты случаев ожирения у беременных женщин сопровождается макросомией плода и новорожденного и ранним развитием избыточной МТ (в первые полгода жизни) у младенца [21]. Существует значительное количество доказательств, что влияние ожирения в период беременности на потомство выходит далеко за пределы периода младенчества, увеличивая риск ожирения и проблем со здоровьем у потомства во взрослом возрасте [22]. Механизм влияния избыточного веса и избыточного питания/веса беременной на метаболический статус плода представлен на рис. 3 [23]. Избыточное питание беременной с ожирением увеличивает уровень глюкозы и инсулина плода, далее увеличиваются синтез лептина и его секреция адипоцитами плода, что в свою очередь еще больше повышает уровень глюкозы, инсулина, лептина и модулирует метаболический ответ нейронов гипоталамуса с развитием макросомии плода и новорожденного и программирует рост ИМТ у потомства. В период беременности при ожирении плод получает как бы избыточное питание. Дополнительный вклад в программирование метаболизма плода и новорожденного привносит нарушение липидного обмена и другие метаболические нарушения, присущие течению ожирения.

В последние годы появились интересные экспериментальные данные, связывающие высокожировую рацион в период беременности с состоянием работы гипофизарно-гипоталамической системы. В работе Chang [24] показано, что высокожировая рацион в период беременности программирует у плода пролиферацию гипоталамических пептид-продуцирующих (галанин, энкефалин и др.) нейронов, увеличивающих риск развития избыточного веса и ожирения.

Программирование ожирения у детей с малой массой тела при рождении

Другим фактором, программирующим риск развития ожирения, является нарушение питания плода в широком смысле, включающего белково-калорийную недостаточность, гипоксию, анемию, фетоплацентарную недостаточность. Неблагоприятные условия существования плода в период максимальной пластичности органов и систем организма, по-видимому, формируют так называемый «экономный» фенотип (Hale & Barker), который в последующем способствует накоплению жировой ткани, нарушению липидного обмена и формированию сердечно-сосудистой патологии [25, 26]. В настоящее время собраны убедительные доказательства того, что недостаточное питание во внутриутробном периоде и рождение ребенка с низкой МТ или симптомами задержки внутриутробного развития является достоверно высоким фактором риска развития ожирения, а также артериальной гипертензии, инсулинрезистентного диабета [25]. Классическим примером здесь является голод в Дании, имеющий место зимой 1944–1945 гг., когда на протяжении нескольких месяцев было нарушено снабжение населения продовольствием. Родившиеся после голодного времени дети имели снижение МТ и развивали впоследствии ожирение и ИР [27]. По мнению Glukman [28], ребенок, родившийся от неблагоприятно протекавшей беременности, прогнозирует неблагоприятную ситуацию после рождения, при этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию: у детей – маленький рост, ранний пубертат, изменение гормональной оси, поведения, увеличение ИР, склонность к накоплению жировой ткани.

Роль скорости роста и потребления белка в младенчестве

Исследования последних десятилетий показывают, что другим важным фактором развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний является высокая скорость роста на первом году жизни. Сравнение скорости роста и, в частности, прибавки МТ у детей на разных видах вскармливания проводилось многими исследователями. Практически доказан тот факт, что дети, получающие молочные смеси, имеют более высокую прибавку в весе и большую толщину кожно-жировых складок по сравнению с детьми, получающими грудное вскармливание.

В 1995 г. была опубликована статья французского ученого М. Rolland-Cachera, в которой проведен анализ рационов и расчет питания детей первых 2 лет жизни с последующим сопоставлением потребления отдельных ингредиентов в раннем возрасте с ИМТ в возрасте 8 лет [29]. В этой работе было показано, что только уровень белка в рационе достоверно коррелировал с повышением ИМТ детей. Был предложен следующий механизм возможного действия избыточного потребления белка: высокий уровень белка в рационе сопровождается повышением уровня инсулиногенных аминокислот в плазме крови, что стимулирует секрецию инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). IGF-1 увеличивает пролиферацию и дифференциацию адипоцитов, т.е. предрасполагает к развитию ожирения в последующем. С момента этого предположения прошло более 10 лет, и в настоящее время появляются работы, подтверждающие правильность этой гипотезы. В работе Е. Ziegler [30], изучалась ежедневная прибавка МТ детей на грудном и искусственном вскармливании, а также измерялся уровень инсулиногенных аминокислот в плазме крови у детей. В работе показано, что ежедневная прибавка МТ у детей на грудном вскармливании меньше, чем на искусственном, а, кроме того, на искусственном вскармливании достоверно выше уровень инсулиногенных аминокислот, IGF-1 и инсулина в плазме крови (рис. 4). Снижение уровня белка смеси до 12 г/л приводило к снижению уровня IGF-1 и таким образом снижало риск развития ожирения (рис. 5) [31]. Доказательством достоверности этой гипотезы стала работа Koletzko [32], в проведении которой участвовали специалисты из 5 Европейских стран. В этой работе для вскармливания детей, лишенных материнского молока, использовали смесь со сниженным уровнем белка (до 12 г/л) и смеси с более высоким уровнем белка. Результаты работы позволили доказать, что снижение уровня белка смеси на 13% снижало частоту случаев ожирения в возрасте 7 лет. Экономическая оценка роли снижения числа детей с ожирением показала экономию для здравоохранения более 2 млрд 670 млн долларов ежегодно.

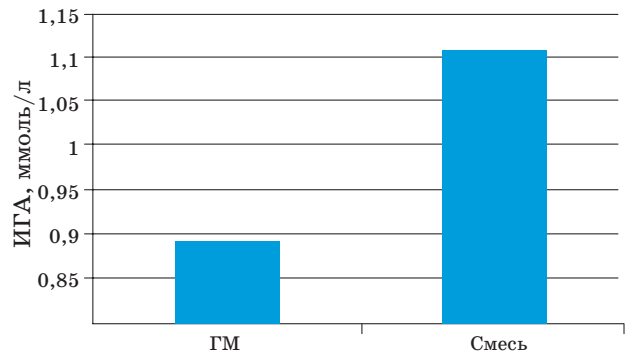


Рис. 4. Уровень инсулиногенных аминокислот в плазме крови детей, получающих смесь или грудное вскармливание [30].

ИГА – инсулиногенные аминокислоты, ГМ – грудное молоко.

В литературе имеется немало клинических исследований, связывающих избыточную прибавку МТ в младенчестве с риском развития ожирения и метаболического синдрома (МС) в дальнейшем. Долговременные независимые исследования детей от рождения до 17–24 лет, проведенные в Швеции и Франции, показали, что у детей с высокой скоростью роста в первые 6 мес жизни в возрасте 17 лет достоверно более часто наблюдалось увеличение окружности живота за счет накопления абдоминального жира, более высокий уровень артериального давления, признаки ИР и нарушение липидного обмена [33, 34]. Следует отметить, что увеличение окружности живота у детей является более сильным прогностическим фактором развития МС, чем ИМТ [35]. Механизмы влияния увеличенной скорости роста в младенчестве на риск развития ожирения в дальнейшем еще до конца не установлены. В настоящее время проверяется несколько оригинальных гипотез. Установлено, что избыточное питание в раннем младенчестве нарушает экспрессию рецепторов инсулина, формируют состояние ИР, что в сочетании с нарушени-

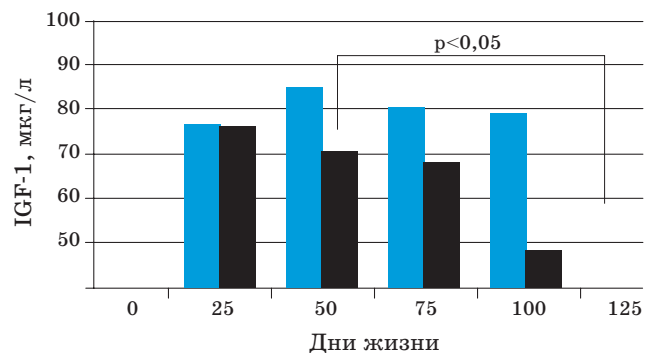


Рис. 5. Уровень IGF-1 у детей, получавших смеси с различным содержанием белка. Уровень IGF-1 достоверно снижался у детей, получавших смесь НАН 1, обогащенную α -лактальбумином (12 г белка/л) [31].

1-й столбик – 16 г/л белка, 2-й столбик – 12 г/л белка.

ем сигнальных путей действия лептина приводит к гиперлептинемии и гиперинсулинемии на периферии. Кроме того, первые недели жизни являются «критическим окном» развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в частности развития ядер, ответственных за регуляцию аппетита и потребление пищи. Экспериментальные исследования на животных показали, что умеренный перекорм в первые недели после рождения вызывает гиперфагию и снижение толерантности к глюкозе в последующей жизни.

Сочетание малой МТ при рождении с высокой скоростью роста на первом году жизни является наиболее сильным фактором развития ожирения и инсулинрезистентного диабета.

Кишечная микробиота и ожирение

Колонизация кишечника микрофлорой начинается с момента рождения, и состав кишечной микробиоты (КМБ) младенца во многом зависит от питания и факторов окружающей среды. Разнообразие и полноценности КМБ достигает только к концу первого года жизни, а далее остается приблизительно постоянной в отсутствие неблагоприятных факторов, таких как антибиотикотерапия. С каждым годом появляется все больше информации о том, что нарушение состава КМБ – дисбиоз способствует развитию целого ряда хронических заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, ожирение, диабет.

Один из первых факторов, определяющих состав КМБ младенца, является кишечная микрофлора матери, причем это влияние наиболее выражено в случае вагинального рождения ребенка. Влияние материнской микрофлоры прослежено в экспериментальных условиях на протяжении 4 поколений [36]. В этой ситуации важно оценить характер материнской микробиоты и ее влияние на организм младенца. К настоящему времени появились данные о том, что КМБ женщин с ожирением отличается от КМБ здоровых женщин. Изучение состава КМБ беременных женщин с учетом ИМТ показало, что при избыточной МТ до беременности у женщин достоверно выше содержание бактероидов, стафилококков и клостридий. Причем уровень этих бактерий повышался от 1-го до 3-го триместра беременности. Высокий уровень бактероидов коррелировал с наибольшей прибавкой в весе за время беременности [37]. У женщин с нормальным весом выявлена тенденция к увеличению уровня бифидобактерий (ББ). Аналогичное исследование было проведено у младенцев. Дети с более высоким уровнем золотистого стафилококка имели тенденцию к более высоким показателям ИМТ. Длительное наблюдение за детьми показало важную роль ББ. Так, дети, имеющие низкие уровни ББ в возрасте 3, 6, 9 месяцев жизни, чаще развивали высокий ИМТ в возрасте 7–10 лет (рис. 6). В этой работе финских ученых было

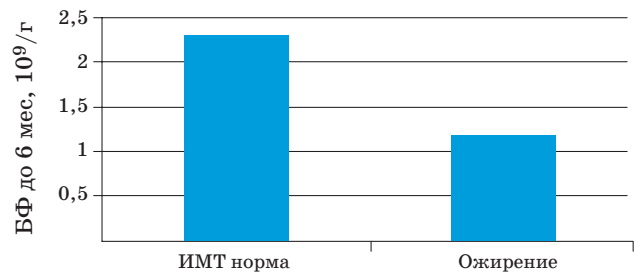


Рис. 6. Микробиота у детей и ожирение. Ожирение у детей в возрасте 7 лет коррелирует с уровнем БФ в младенчестве: снижение уровня БФ до 1 года – фактор риска развития ожирения [38].

впервые продемонстрировано, что снижение уровня ББ в младенчестве является фактором риска развития ожирения в последующие годы жизни [38]. Возможно, этим можно объяснить факт более высокой частоты ожирения у детей, рожденных путем кесарева сечения. Известно, что этот способ родоразрешения приводит к задержке колонизации ББ и более низкому их уровню на протяжении первых месяцев жизни [39].

Многочисленные экспериментальные исследования показали, что характер питания определяет тип КМБ. Так, кормление «западным» рационом, высококалорийным с высоким уровнем насыщенных жиров, приводит к достоверному снижению уровня ББ, обладающих защитным действием на кишечную стенку, и сдвигу в сторону одного подвида *Firmicutes*, а именно *Erysipelotrichi*, с одновременным ростом уровня эндотоксемии в кишечном содержимом и крови [26]. Эндотоксемия стимулирует выброс провоспалительных цитокинов и способствует развитию хронического воспаления – ключевого фактора развития ожирения и МС [40]. Действительно, «западный» рацион в экспериментальных исследованиях сопровождался увеличением веса тела, процента жировой ткани, снижением ИР. В работе S. Ding и соавт. [41] показано, что использование высокожирового рациона с высокой степенью достоверности повышает экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF α) в кишечнике животных, что предшествует развитию ожирения и ИР. В целом ряде экспериментальных исследований использовалось понятие «рацион кафетерия», под которым понимали питание продуктами фаст-фуд (много насыщенных жиров, сахара), которые широко распространены во многих странах. Как показывают данные В. Sampey [42], этот рацион у экспериментальных животных через 7 недель приводит к повышению уровня инсулина, неэстерифицированных жирных кислот, снижает ИР (НОМА модель) (рис. 7). При использовании такого рациона отмечены признаки воспаления в жировой ткани и печени, повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF α). «Рацион

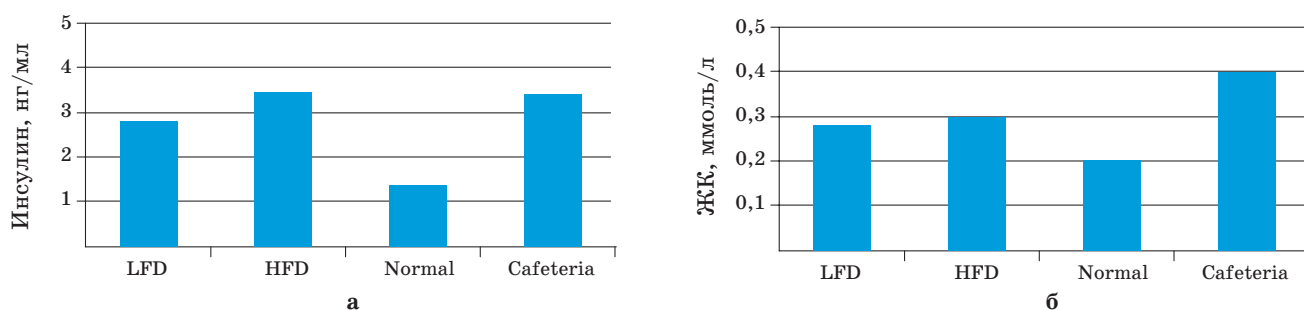


Рис. 7. Влияние стандартного и «рациона кафетерия» на уровень инсулина (а) и свободных жирных кислот (ЖКК) (б). «Рацион кафетерия» вызывает гиперинсулинемию и повышение уровня свободных жирных кислот в плазме крови [42].

LFD – низкожировой, HFD – высокожировой рацион.

кафетерия» высоко привлекателен для животных (и для людей). Доказано, что животные, получающие этот рацион, съедали гораздо большие порции по сравнению с животными, получавшими стандартный рацион, и развивали впоследствии гиперфагию. По мнению исследователей, «рацион кафетерия» в экспериментальных работах демонстрирует модель развития МС у человека с выраженным хроническим воспалением в печени и жировой ткани. Экспериментальные исследования связи ожирения с КМБ показали интересный факт: колонизация животных-гнотобионтов микрофлорой животного с ожирением приводила к развитию ожирения у колонизированного реципиента. Исследователи предполагают, что КМБ может быть участником передачи таких состояний, как ожирение, МС, колит, то есть тех заболеваний, которые развиваются при влиянии генетических и эпигенетических факторов [42].

Отмечают также наличие обратной связи ожирения и состава КМБ: в случаях генетически детерминированного ожирения состав КМБ изменен в сторону преобладания класса *Firmucutes*, даже при адекватном маложировом рационе.

Попытки использовать пробиотики для коррекции выявленных нарушений показали благоприятные результаты. Доказано, что пробиотики и связанное с их использованием изменение КМБ благоприятно влияют на метаболизм: снижают уровень липопротеидов в печени, стимулируют процессы гликолиза, снижают активность воспа-

лительного процесса в жировой ткани, повышают продукцию бутирата [43]. Селективное увеличение количества ББ в кишечнике у экспериментальных животных с ожирением и диабетом уменьшает уровень эндотоксемии, улучшает толерантность к глюкозе, снижает содержание провоспалительных цитокинов крови [44]. Включение пробиотиков в дозе 10^8 (БФ-1) и 10^9 (БФ-2) в рацион животных с ожирением с высокой степенью достоверности снижало уровень триглицеридов, глюкозы, инсулина в плазме крови и уменьшало резистентность к инсулину (см. таблицу) [45].

Таким образом, результаты современных исследований позволяют найти младенческие истоки ожирения, которые связаны с состоянием здоровья и питания матери во время беременности, характером питания в раннем младенчестве. Избыточная прибавка МТ на первом году жизни является фактором, программирующим ожирение в старшем возрасте. Стала очевидной роль КМБ, участвующей в процессах метаболизма, а также обладающей защитной ролью при сохранении уровня ББ в младенчестве. Снижение уровня ББ и повышение уровня бактерий, продуцирующих токсины, способствуют процессам хронического воспаления и развитию ожирения, инсулинрезистентного диабета и сопровождающих их патологических состояний.

Усилия врачей должны быть направлены на поддержание нормального течения беременности, сохранении грудного вскармливания. При

Таблица

Включение бифидобактерий в рацион животного с ожирением улучшает биохимические показатели и снижает количество жира [45]

Показатели	Контроль	БФ-1	БФ-2
Холестерин, мг/%	152	140	127**
Триглицериды, мг%	73,9	69,1	79,4
Глюкоза, мг%	210	187,7*	180,4**
Инсулин, ед/мл	62,9	31,6**	26,6**
НОМА-IR	32,1	14,9**	11,9**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при сравнении с контролем.

невозможности грудного вскармливания следует использовать смеси со сниженным уровнем белка (до 12 г/л) и пробиотиками, что является фактором снижения риска ожирения у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO WHO: Obesity and overweight. http://www.who.int/entity/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/
2. Orsi CM, Hale DE, Lyncj JL. Pediatric obesity epidemiology. *Curr. Opin. in Endocr. Diabetes&Obesity.* 2011; 18: 14–20.
3. Stein R. Even baby fats needs weight-watching, National Academy of science says. *Washington Post*, 2011, June, 23.
4. Батурин А.К., Непребенко О.К. Практика вскармливания детей первых двух лет жизни в России. *Педиатрия.* 2010; 90 (3): 99–110.
5. Shibli R, Rubin L, Akons H, et al. Morbidity of overweight (>85th percentile) in the first 2 years of life. *Pediatrics.* 2008; 122: 267–272.
6. Redesell S, Atkinson P, Nathan D, et al. Preventing of childhood obesity during infancy in UK primary care: a mixed-methods study of HCP's knowledge, beliefs and practice. *BMC Family Practice.* 2011; 12: 54–79.
7. Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89 (Suppl.): S1494–S1501.
8. Skinner A, Steiner M, Henderson F, et al. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analysis throughout childhood. *Pediatrics.* 2010; 125: e801–e809.
9. Dietz WH. Health consequences of obesity in youth: childhood predictors of adult disease. *Pediatrics.* 1998; 101: 518–525.
10. Дубровская М.И., Володина И.И., Мухина Ю.Г. и др. Причины нарушения пищевого поведения у детей с поражениями пищевода и меры профилактики. *Вопр. совр. пед.* 2009; 4: 125–129.
11. Yang W, Kelly T, He Jiang. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiologic Reviews.* 2007; 12: 1–9.
12. Walley A, Blakemore A, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction risk for health. *Human Molecular Genetics.* 2006; 15: R124–130.
13. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocrine Review.* 2006; 27: 710–718.
14. Macia L, Viltart O, Verwaerde C, et al. Genes involved in obesity: adipocytes, brain and microflora. *Genes&Nutrition.* 2006; 1 (3/4): 189–212.
15. Stepanow S, Techwald K, Hise K, et al. Allele-specific, age-dependent and BMI-associated DNA methylation of human MCHR1. *PLOS ONE.* 2011; 6: e17711–e17720.
16. Hube F, Haunter H. The role of TNF- α in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance. *Horm. Met. Res.* 1999; 31: 616–631.
17. Dugail I. Adipose tissue: new aspects. *Bull. Acad. Nat. Med.* 2003; 187: 1357–1363.
18. Lee D, Kehlebrink S, Lee H, et al. getting the message across: the mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2009; 296: E1210–E1229.
19. Weisberg S, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1796–1808.
20. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, et al. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics.* 2006; 117: 220–223.
21. Surkan PJ, Forman MR, Michels KB. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstetrics and Gynecology.* 2004; 104: 720–726.
22. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic risk. *Reproduction.* 2010; 140: 387–398.
23. Sirimi N, Goulis D. Obesity in pregnancy. *Hormones.* 2010; 9 (4): 299–306.
24. Chang G, Gaysinskaya V, Karataev O, et al. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *J. Neurosci.* 2008; 28 (46): 12107–12119.
25. Backer DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993; 341: 938–941.
26. Hales CN, Barker DJN. The thrifty phenotype hypothesis. *BMJ.* 2001; 60: 5–20.
27. Roseboom T, van der Meulen J, Osmond C, et al. Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 5: 1101–1106.
28. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth Defects Res. C Embryo Today.* 2011; 93: 12–18.
29. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf, et al. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1995; 19 (8): 573–578.
30. Ziegler E. Growth of breast-fed and formula-fed infants. In: Protein and energy requirements in infancy and childhood. Nestle Nutrition Workshop Series. Karger AG, Basel, 2006; 58: 51–63.
31. Mace K, Steenhout P, Klassen P, et al. Protein quality and quantity in cow's milk-based formula for healthy term infants: past, present and future. *NNW series*, 58. Eds. J. Rigo, E. Ziegler, 2006.
32. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 year: a randomized clinical trial. *AJCN.* 2009; 89: 1.
33. Ekelund U, Ong K, Linnie Y, et al. Upward weight percentile crossing in infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm weight development study. *AJCN.* 2006; 83: 324–330.
34. Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and Tempo of First-Year Rapid Growth in Relation to Cardiovascular and Metabolic Risk Profile in Early Adulthood. *JAMA.* 2009; 301 (21): 2234–2242.
35. Watts K, Bell L, Byrne S, et al. Waist circumference predicts cardiovascular risk in young Australian children. *J. of Pediatrics and Child Health.* 2008; 44: 709–715.
36. Spor A, Koren O, Ley R. Unravelling effects of the environment and host genotype on the gut microbiome. *Nature Review Microbiology.* 2011; 9: 279–290.
37. Collado M, Isolauri E, Laitinen K, et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 894–899.
38. Kalliomaki M, Collado C, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87: 534–538.
39. Gronlund MM, Lehtonen OP, Erkk E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after Cesarean delivery. *JPGN.* 1999; 28: 19–25.
40. Turnbaugh P, Ridaura V, Faith J, et al. The effect of diet on human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci. Transl. Med.* 2010; 30: 14–28.
41. Ding S, Chi M, Brooks P, et al. High-fat diet: Bacteria interaction promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PLoS ONE.* 2010; 5: e12191–e12204.
42. Sampey B, Vanhoose A, Winfield H, et al. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity.* 2011; 6: 1109–1117.
43. Luoto R, Kalliomaki M, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *Inter. J. of Obesity.* 2010; 34: 1531–1537.

44. *Cani P, Neyrinck A, Fava F, et al.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia. *Diabetologia*. 2007; 50: 2374–2383.

45. *Kondo S, Xiao J, Saton T, et al.* Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* Strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010; 74: 1656–1661.