Перинатальный период – окно возможностей для профилактики ожирения у детей

И.И.Евсюкова¹, С.Е.Украинцев², Е.Г.Макарова³

¹НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация;

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В обзоре обосновано представление о роли отсутствия циркадной продукции мелатонина у беременной, связанного с имеющейся у нее патологией (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, осложнение беременности гестозом, хронической плацентарной недостаточностью и т.п.), в генезе дисрегуляции метаболических процессов в организме ребенка и программирования патологии в последующие годы жизни. Определен новый подход к оценке риска ожирения и разработке методов его профилактики у детей, лишенных участия материнского мелатонина, с обращением особого внимания на индивидуальный подбор молочной смеси, оптимально близкой по составу к грудному молоку. **Ключевые слова:** ожирение, новорожденный, мелатонин, циркадный ритм, грудное молоко, олигосахариды грудного молока

Для цитирования: Евсюкова И.И., Украинцев С.Е., Макарова Е.Г. Перинатальный период – окно возможностей для профилактики ожирения у детей. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(6): 12–18. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-12-18

The perinatal period as a window of opportunity for preventing childhood obesity

I.I.Evsyukova¹, S.E.Ukrainsev², E.G.Makarova³

¹D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Saint Petersburg, Russian Federation;

²Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation;

³I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

The review substantiates the understanding of the absence of melatonin production with a circadian rhythm in pregnant women associated with certain pathologies (obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, gestosis of pregnancy, chronic placental insufficiency, etc.) and its role in the genesis of metabolic dysregulation in childhood and programming of health problems later in life. A new approach to assessing the risks of obesity and development of methods of its prevention in children, who did not receive maternal melatonin has been determined, with special attention to an individual selection of a milk formula that is optimally close to the breast milk composition.

Key words: obesity, newborn, melatonin, circadian rhythm, breast milk, human milk oligosaccharides

For citation: Evsyukova I.I., Ukrainsev S.E., Makarova E.G. The perinatal period as a window of opportunity for preventing childhood obesity. Vopr. det. diol. (Pediatric Nutrition). 2020; 18(6): 12–18. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-12-18

Ожирение у детей является одной из наиболее важных проблем здравоохранения в XXI веке во всех странах мира. По данным ВОЗ, за последние 40 лет число детей школьного возраста и подростков, страдающих ожирением, выросло более чем в 10 раз (с 11 млн до 124 млн), а 216 млн имеют избыточную массу тела [1]. Россия входит в десятку стран с высокой частотой ожирения. Так, в 2004 г. избыточная масса тела имела у 5,5–11,8%, но уже в 2014 г. – у

20%, а ожирение – у 5,7% обследованных детей [2]. Особого внимания заслуживает увеличение числа новорожденных с макросомией и детей с развитием висцерального ожирения в первые месяцы жизни [3–5]. Уже в раннем детстве у них диагностируют заболевания различных функциональных систем (желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем и др.), сахарный диабет 2-го типа [6, 7]. Все это определяет актуальность изучения механизмов

Для корреспонденции:

Евсюкова Инна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Телефон: (812) 679-5551

E-mail: eevs@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>

Статья поступила 09.09.2020 г., принята к печати 25.12.2020 г.

For correspondence:

Inna I. Evsyukova, MD, PhD, DSc, professor, leading researcher of the department of physiology and pathology of newborns, D.O.Ott Research Institute of Obstetric, Gynecology and Reproductology

Address: 3 Mendeleyevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

Phone: (812) 679-5551

E-mail: eevs@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>

The article was received 09.09.2020, accepted for publication 25.12.2020

«программирования» предрасположенности к ожирению у ребенка в раннем онтогенезе.

Установлено, что именно в перинатальном периоде нарушение генетической программы развития гормональных и метаболических регуляторных механизмов функциональных систем ребенка определяет программирование и реализацию ожирения в раннем детстве, причем основные механизмы, формирующие данную патологию, – окислительный стресс, эпигенетические процессы, глюкокортикоидный эффект, а также участие нейроактивных стероидов, соматолактогенов и родственных им пептидов, а именно инсулиноподобного ростового фактора (ИРФ-I) и окситоцина [8, 9]. При этом в каждом предполагаемом механизме показана основополагающая роль гормона мелатонина как ключевого звена, отсутствие или недостаток которого определяет активацию процессов, ведущих к «программированию» ожирения [10, 11]. Именно мелатонин, циркадным ритмам продукции которого подчинены все эндогенные ритмы на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, обеспечивает синхронизацию гормональных и метаболических процессов и тем самым предотвращает программирование патологии и развитие ожирения [12, 13].

Известно, что мелатонин является ключевым регулятором углеводного и жирового обмена. Выявлены подобные инсулину его гипогликемические, анаболические, антихолестериновые эффекты [14]. Многочисленные экспериментальные исследования, выполненные на молекулярном уровне, установили механизмы функциональных связей между мелатонином, инсулином и глюкагоном [15]. В ткани поджелудочной железы выявлены мембранные MT1, MT2 и G-протеин-связанные (GPR50) рецепторы, а также mPNC ядерных рецепторов, через которые мелатонин осуществляет модулирующее влияние на секрецию инсулина и глюкагона, определяя циркадный ритм продукции и метаболизма глюкозы [16]. Кроме того, в поджелудочной железе, так же как и в других тканях, имеются автономные циркадные гены (*Bmal*, *Clock*, *Per1*, *Cry1*), через которые реализуется синхронизирующее влияние циркадианного ритма эпифизарного мелатонина на β - и α -клетки [17].

В жировой ткани мелатонин регулирует дифференцировку адипоцитов и экспрессию в них *Clock*-генов времени (*Clock*, *Per1*), увеличивая экспрессию их mRNA в ночные часы [18]. Кроме того, мелатонин подчиняет суточному ритму липогенез, липолиз, захват жирных кислот и глюкозы, регулируя тем самым липидемию и гликемию, а также одновременно осуществляет циркадианную организацию метаболизма в мышцах, в печени, поджелудочной железе [19]. Именно ночью в организме наблюдаются значительные энерготраты на поддержание жизнедеятельности функциональных систем организма.

Мелатонин участвует в процессах морфофункционального развития плаценты и сохранении ее нейроиммуноэндокринной функции, направленной на становление жизненно важных функциональных систем плода. В процессе физиологически протекающей беременности циркадные колебания уровня мелатонина увеличиваются в 5–10 раз, и содержание гормона в сыворотке крови достигает максимальных значений перед родами [20–22]. Установлено, что материнский

мелатонин запускает генетический процесс морфологического и функционального развития эпифиза плода и циркадианное функционирование супрахиазматических ядер (СХЯ). Благодаря этому уже с 26-й недели внутриутробного развития именно в ночное время суток материнский эпифизарный мелатонин включает циркадные ритмы *Clock*-генов, участвующих в регуляции метаболических процессов и жизнедеятельности функциональных систем плода [23].

На основании результатов экспериментальных и клинических исследований высказана гипотеза, согласно которой во время внутриутробной жизни СХЯ и органы плода являются периферическими циркадными осцилляторами, ритмическая активность которых запускается и зависит от состояния циркадианной организации жизнедеятельности материнского организма и его основного мессенджера биоритмов, генерируемых СХЯ, – мелатонина. Это обеспечивает постнатальную интеграцию эндогенных биоритмов функциональных систем ребенка в циркадную систему, подобную взрослым, регулируемую собственными СХЯ в зависимости от циркадианых изменений освещенности окружающей среды [24].

Отсутствие циркадной продукции мелатонина у беременной, связанное с имеющейся у нее патологией (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, эндометриоз, поликистоз яичников, осложнение беременности преэклампсией, хронической плацентарной недостаточностью, гестационным диабетом и т.п.), а также работой в ночное время [25–28], нарушает генетический процесс становления ритмической активности генов СХЯ и продукции мелатонина в эпифизе плода, что ведет к дисрегуляции биохимических процессов в организме ребенка до и после рождения. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об отсутствии циркадного ритма продукции эпифизарного мелатонина у взрослых особей, если нарушено его формирование в раннем онтогенезе, при этом развиваются инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, последующее снижение секреции инсулина – диабет 2-го типа [29, 30].

Проведенное нами ретроспективное изучение частоты ожирения к концу первого года жизни у 120 детей здоровых матерей, беременность и роды у которых протекали без осложнений, показало соответствие массы и длины тела нормальным показателям, а также отсутствие функциональных нарушений (колики) со стороны желудочно-кишечного тракта. Все дети вскармливались грудным молоком 10–12 мес, прикорм получали с 4–5 мес. В то же время масса тела 40 детей от матерей с ожирением и осложнением беременности сахарным диабетом через 12 мес после рождения превышала 90–95-й перцентиль. Дети только до 3–4 мес получали материнское молоко и молочную смесь, а с 5–6 мес – прикорм и молочную смесь до конца года, причем у всех отмечались колики.

Исследование уровня мелатонина в крови матерей перед родами и на 3-и сутки у их новорожденных детей в дневное (11–12 ч) и ночное (4–5 ч) время суток показало, что у ребенка имеется циркадный ритм продукции мелатонина при его наличии у здоровой матери, хотя общий уровень пока ниже: соответственно $1,93 \pm 0,35 / 11,56 \pm 0,56$ пг/мл и $12,21 \pm 1,06 / 81,6 \pm 2,19$ пг/мл (день/ночь). В то же время у детей от мате-

рей, страдающих ожирением и гестационным диабетом, он отсутствует так же, как и у матерей: соответственно $3,62 \pm 1,06$ / $5,24 \pm 1,33$ пг/мл и $31,92 \pm 2,68$ / $35,95 \pm 2,77$ пг/мл. Наличие избыточной массы тела и ожирения у детей больных матерей уже к 6 мес жизни свидетельствует о том, что при отсутствии суточного ритма продукции мелатонина нарушена регуляция энергетического обмена в раннем онтогенезе, что ведет к развитию ожирения.

Формирование циркадного ритма продукции эпифизарного мелатонина в норме продолжается ускоренными темпами в первые недели жизни, а материнское влияние на этот процесс осуществляется через грудное молоко, состав компонентов которого подвержен циркадным изменениям [31, 32]. Так, циркадные колебания содержания мелатонина особенно велики в молозиве, где его уровень около 3:00 ночи достигает 28,67 пг/мл после преждевременных и 25,31 пг/мл после срочных родов [33–35], при этом существенную роль в его продукции играют мононуклеары и полиморфноядерные фагоциты [36]. Показано, что высокий уровень мелатонина в молозиве женщин с ожирением способствует восстановлению функциональной активности фагоцитов, регулирует апоптоз и, по мнению авторов, играет существенную роль в профилактике ожирения у ребенка [37]. Мелатонин, поступающий с молоком матери, улучшает проницаемость кишечного барьера, координирует свойственную самой микробиоте ритмическую активность и влияет на развитие мозга ребенка через ось «кишка–мозг» (gut–brain axis) [38–40]. Результаты, полученные на лабораторных животных, позволяют предположить, что мелатонин улучшает липидный обмен у мышей, чей рацион состоял из диеты с высоким содержанием жиров, и эти потенциальные механизмы могут быть связаны с перепрограммированием кишечной микробиоты [41].

Грудное молоко обеспечивает адекватное становление кишечного микробиома у новорожденного благодаря целому ряду компонентов. Результаты многочисленных лабораторных и клинических исследований показали, что олигосахариды грудного молока (ОГМ) являются ключевыми нутриентами, способствующими становлению кишечной микробиоты младенца [42]. Все ОГМ соответственно их химической структуре можно разделить на три группы: нейтральные фуколизированные (например, 2'FL), нейтральные нефуколизированные (например, лакто-N-неотетраоза (LNnT)) и кислые сиализированные (например, 3'SL), причем нейтральные ОГМ составляют около 75% от всех олигосахаридов [43]. Известно, что олигосахариды не только оказывают пребиотическое, антиадгезивное, антимикробное, иммуномодулирующее действия, но и влияют на экспрессию генов [44, 45]. Учитывая, что одной из функций ОГМ является формирование определенной бактериальной композиции в кишечнике ребенка, можно предположить, что разнообразие олигосахаридов в грудном молоке определяет разнообразие состава кишечной микробиоты и оказывает влияние на направленность функциональной активности микробного сообщества [46]. Кроме того, было показано, что ОГМ модулируют профиль микробиома кишечника, избирательно стимулируя рост определенных бактерий, таких как бифидобактерии. При этом важно отметить, что

описанные эффекты ОГМ характеризуются не только высокой степенью структурной специфичности, но и зависят от дозы: необходимо присутствие разных олигосахаридов в определенных концентрациях для их согласованного действия с целью изменения состава и активности микробного сообщества. Увеличение числа бифидобактерий способствует повышению продукции короткоцепочечных жирных кислот (ацетат, бутират, пропионат), которые могут подавлять продукцию провоспалительных цитокинов и снижать активность воспаления [47]. В экспериментальном исследовании на культуре клеток кишечника было показано, что транскриптом клеток при инкубации с бифидобактериями, выращенными на ОГМ, был максимальным и отличался от транскриптома клеток, инкубируемых с бифидобактериями, выращенными на других средах [48]. Было продемонстрировано снижение активности генов, связанных с продукцией хемокинов, снижение миграции лейкоцитов, а также повышение экспрессии генов, влияющих на клеточные процессы и апоптоз.

Эти данные являются особенно актуальными в свете исследований, демонстрирующих связь между уровнем мелатонина и составом кишечной микробиоты у экспериментальных животных с индуцированным ожирением. В ходе таких работ было установлено, что добавление мелатонина в рацион животных с ожирением способствовало восстановлению состава кишечной микробиоты, приближая его к таковому у здоровых животных без ожирения [49]. С другой стороны, состав кишечной микробиоты может влиять на уровень мелатонина посредством участия в метаболизме триптофана. Триптофан метаболизируется по двум основным эндогенным путям: кинурениновому, а также с образованием серотонина и мелатонина. На кинурениновый путь метаболизма расходуется около 95% всего триптофана, поступающего с пищей, а в метаболизме мелатонина используется всего около 5% триптофана. Представители кишечной микробиоты также могут метаболизировать триптофан [50], итогом бактериального метаболизма триптофана является, например, активация иммунного ответа, улучшение состоятельности эпителиального барьера, усиление противовоспалительной и антиоксидантной активности, стимуляция моторной функции кишечника [51]. В случаях нарушения состава кишечной микробиоты микробный катаболизм триптофана может становиться избыточным, ограничивая его доступность для эндогенного синтеза мелатонина, что вносит существенный вклад в риск развития ожирения. Кроме того, избыточное образование индола в ходе микробной трансформации триптофана также может увеличивать риск развития метаболического синдрома [52]. Таким образом, формирование оптимального состава кишечной микробиоты является важнейшим аспектом сохранения здоровья детей, родившихся с избыточной массой тела либо от матерей с ожирением.

Изучение эффектов грудного вскармливания на здоровье ребенка показало отрицательную корреляцию между продолжительностью исключительно грудного вскармливания и риском развития ожирения у детей [53]. Протективные свойства грудного молока в отношении риска развития ожирения у детей обеспечиваются в том числе и низким содержанием

в нем белка, поскольку данные последних лет четко демонстрируют связь между высоким потреблением белка в первые месяцы жизни ребенка и увеличением риска развития ожирения в более старшем возрасте. Механизмы такого влияния включают в себя прежде всего повышение в ответ на избыточное поступление белка продукции инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 [54].

До настоящего времени только в нескольких клинических исследованиях изучалась связь состава и количества олигосахаридов в материнском молоке с динамикой антропометрических показателей младенцев [55], однако данные уже опубликованных работ представляют значительный интерес. Существующие научные публикации подтверждают позитивную роль, которую играют олигосахариды грудного молока в процессах физического развития ребенка. Так, в исследовании Alderete T.L. et al. было установлено, что разнообразие олигосахаридов грудного молока в первый месяц лактации негативно коррелирует с набором жировой массы ребенка к возрасту 1 месяца [56]. В другой работе было установлено, что общее содержание олигосахаридов в грудном молоке на протяжении первого года жизни негативно коррелировал с индексом жировой массы тела детей в возрасте 5, 9, и 12 месяцев (положительная корреляция – только в первые 2 месяца жизни), а вот индекс тощей массы тела позитивно коррелировал с общим содержанием олигосахаридов в грудном молоке во все возрастные периоды: 2, 5, 9, и 12 месяцев жизни [57]. Появились также первые исследования, демонстрирующие роль отдельных олигосахаридов грудного молока в формировании процессов гармоничного ребенка – в частности, такой эффект продемонстрирован для 2-фукозиллактозы [57].

Содержание жира и энергетический потенциал грудного молока также подчинены суточному ритму продукции мелатонина [58, 59]. Грудное молоко содержит большое количество мРНК (малых некодирующих молекул РНК), которые играют значимую роль в модуляции клеточных функций и в регуляции экспрессии генов, участвуя в посттранскрипционном контроле циркадных часов [60-62]. Экзосомы, содержащие мРНК в грудном молоке, доставляют их в клетки кишечника ребенка и через кровоток в другие клетки. мРНК – важный фактор эпигенетического программирования – также находится под влиянием мелатонина, который способствует модуляции различных вариантов мРНК, что обеспечивает синхронизацию внутриклеточных часов различных тканей, оптимизирует становление метаболизма и системы иммунитета [63, 64]. В ночное время в грудном молоке наиболее высок уровень компонентов, которые наряду с другими эффектами также участвуют в становлении циркадных ритмов [65]. Так, в грудном молоке содержится триптофан, колебания которого имеют циркадный ритм [66]. Триптофан и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты ингибируют моноаминоксидазу и тем самым увеличивают количество серотонина – предшественника мелатонина. Акрофаза циркадного ритма триптофана в грудном молоке наблюдалась около 03:00 ночи, а акрофаза метаболита 6-сульфатоксимелатонина у ребенка при грудном вскармливании – в 06:00 утра, что, по мнению авторов, свидетельствует о роли триптофана в активации и синхронизации биологических ритмов

у детей при грудном вскармливании [67]. Нуклеотиды грудного молока (5-аденозин-монофосфат и 5-гуанозин-монофосфат) также подвержены циркадным колебаниям и участвуют в становлении циркадного цикла бодрствование–сон [68]. Поэтому при грудном вскармливании у ребенка уже к концу перинатального периода величина и суточный ритм продукции мелатонина соответствуют таковым у взрослых людей [69]. Именно с наличием суточного ритма уровня мелатонина в материнском молоке исследователи связывают более низкую частоту функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и более продолжительный ночной сон у детей при грудном вскармливании, чем при употреблении искусственных смесей [68, 70]. Таким образом, мелатонин, вырабатываемый в молочной железе с максимальным уровнем в ночное время, способствует включению генов СХЯ и запуску ритмической продукции эпифизарного мелатонина, благодаря чему в перинатальном периоде реализуется генетическая программа морфофункционального развития и синхронизации гормональных и метаболических процессов в организме ребенка, пластичность и устойчивость их при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды.

Задержка генетического процесса становления циркадного ритма продукции мелатонина в перинатальном периоде у детей, матери которых имеют низкую продукцию эпифизарного мелатонина, ведет к десинхронизации метаболических процессов, нарушению энергетического обмена и к избыточной прибавке массы тела. Поэтому у таких детей именно грудное вскармливание может в значительной мере предотвратить риск развития неблагоприятных последствий [71, 72]. Однако следует подчеркнуть, что у этой группы матерей, как правило, снижена лактация и большинство из них докармливают ребенка молочными смесями, в которых уровень белка превышает его содержание в материнском молоке, что способствует еще большему скачку роста [54]. Учитывая патофизиологический механизм программирования и развития ожирения, детям этих матерей необходимо использовать смесь не только с уровнем белка, близким к таковому в женском молоке, но и обогащенную альфа-лактальбумином с высоким содержанием незаменимых аминокислот триптофана и цистеина, что значительно увеличивает антиоксидантные свойства смеси [73], обеспечивает в плазме такой же уровень триптофана, как и у вскармливаемых грудным молоком детей, способствует оптимизации гомеостаза кишечной микрофлоры и метаболических процессов [74, 75].

В условиях недостаточности грудного молока или при его отсутствии детям, рожденным от матерей с ожирением, обосновано применение смесей, в которых реализован комплексный подход в снижении риска развития последствий возможных метаболических нарушений не только путем оптимизации содержания основных нутриентов (в первую очередь – снижения уровня белка), но и путем обогащения дополнительными компонентами с доказанными эффектами влияния на микробную композицию кишечника младенца. В последние годы в исследованиях ОГМ произошел существенный прогресс, и благодаря достижениям в технологии анализа и методах получения отдельных олигосахаридов, структурно идентичных ОГМ, сегодня они могут быть синтезированы в больших количествах для исследований и прак-

тического применения. Улучшения коснулись, в частности, смеси NAN OPTIPRO 1 (Nestle, Германия), в состав которой включена 2-фукозиллактоза – самый распространенный олигосахарид грудного молока. Комбинация сниженного количества белка в смеси (12,4 г/л) и 2-фукозиллактозы позволяют рассматривать NAN OPTIPRO 1 как продукт выбора у детей на смешанном или искусственном вскармливании из группы риска по развитию ожирения, которым посвящена данная статья. Сниженное содержание белка смеси при сохранении высокого качества белкового компонента позволяет обеспечивать оптимальные прибавки массы тела [76], а 2-фукозиллактоза, наряду с возможным потенцирующим действием белкового компонента смеси в отношении обеспечения нормальных темпов физического развития способствует селективной стимуляции роста бифидобактерий в составе кишечной микробиоты [77], что, как обсуждалось выше, является важнейшим фактором снижения риска развития ожирения.

Таким образом, добавление в смесь со сниженным содержанием белка олигосахарида – 2-фукозиллактозы (2-FL) структурно идентичного содержащимся в грудном молоке, – позволяет считать ее смесью первого выбора для детей, рожденных с избыточной массой тела, и нуждающихся в смешанном или искусственном вскармливании. В настоящее время внимание исследователей привлечено к изучению эффекта использования мелатонина во время беременности и в раннем постнатальном онтогенезе (возможно, через добавление в молочную смесь в будущем) с целью «репрограммирования», или снижения риска развития различных патологий [40, 78], что позволит разработать эффективные методы профилактики неблагоприятных последствий для здоровья детей больных матерей.

Заключение

Экспериментальные и клинические исследования патофизиологических механизмов ожирения у детей установили роль мелатонина – ключевой сигнальной молекулы, направляющей и координирующей генетический процесс развития в перинатальный, т.е. самый критический, период раннего онтогенеза. Определен новый подход к оценке риска ожирения и разработке методов его профилактики у детей, предрасположенных к ожирению и лишенных дотации мелатонина с материнским молоком, с обращением особого внимания на индивидуальный подбор молочной смеси, оптимально близкой по составу к грудному молоку.

Информация о финансировании

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Нестле Россия».

Financial support

The article is published with financial support from "Nestle Rossiya LLC".

Конфликт интересов

Украинцев С.Е. является сотрудником ООО «Нестле Россия».

Conflict of interests

Ukraincevs S. are "Nestle Rossiya LLC" employee.

Литература / References

1. WHO. Taking Action on Childhood Obesity. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274792/WHO-NMH-PND-ECHO-18.1-eng.pdf>
2. Тутельян ВА, Батурич АК, Конь ИЯ, Мартинчик АН, Углицких АК, Коростелёва ММ, и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2014;93(5):28-31. / Tutelyan VA, Baturin AK, Kon IYa, Martinchik AN, Uglitskih AK, Korosteleva MM, et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatr. Named after G.N.Speransky*. 2014;93(5):28-31 (In Russian).
3. Sparano S, Ahrens W, De Henaw S, Marild S, Molnar D, Moreno LA, et al. Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study. *Matern Child Health J*. 2013;17(8):1373-81. DOI: 10.1007/s10995-012-1136-2
4. Mierzynski R, Dluski D, Darmochwal-Kolarz D, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczynska-Gorzelak B, Kimber-Trojnar Z, et al. Intra-uterine Growth Retardation as a Risk Factor of Postnatal Metabolic Disorders. *Curr Pharm Biotechnol*. 2016;17(7):587-96. DOI: 10.2174/1389201017666160301104323
5. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):50-62. DOI: 10.1038/nrendo.2016.127
6. Voerman E, Santos S, Inskip H, Amiano P, Barros H, Charles MA, et al. Association of Gestational Weight Gain With Adverse Maternal and Infant Outcomes. *JAMA*. 2019;321(17):1702-1715. DOI: 10.1001/jama.2019.3820
7. Hong YH, Chung SC. Small for gestational age and obesity related comorbidities. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(1):4-8. DOI: 10.6065/apem.2018.23.1.4
8. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:19. DOI: 10.3389/neuro.08.019.2009.eCollection2009.
9. Thompson LP, Al-Hasan Y. Impact of Oxidative Stress in Fetal Programming. *J Pregnancy*. 2012;2012:582748. DOI: 10.1155/2012/582748
10. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *An Med*. 2012;44(6):564-77. DOI: 10.3109/07853890.2011.586365
11. Richter HG, Hansell JA, Raut SM, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res*. 2009;46(4):357-364. DOI: 10.1111/j.1600-079X.200900671.x
12. Laermans J, Depoortere I. Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. *Obes Rev*. 2016;17(2):108-25. DOI: 10.1111/obr.12351
13. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res*. 2012;52:139-166. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x
14. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014;56 (4):371-381. DOI: 10.1111/jpi.12137
15. Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res*. 2015;59(3):277-291. DOI: 10.1111/jpi.12257
16. Soderquist F, Hellstrom PM, Cunningham JL. Human gastroenteropancreatic expression of melatonin and its receptors MT1 and MT2. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120195. DOI: 10.1371/journal.pone.0120195
17. Peschke E, Bahr I, Muhlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res*. 2015;59(1):1-23. DOI: 10.1111/jpi.12240

18. Alonso-Vale MI, Andreotti S, Mukai PY, Borges-Silva CD, Peres SB, Cipolla-Neto J, et al. Melatonin and the circadian entrainment of metabolic and hormonal activities in primary isolated adipocytes. *J Pineal Res.* 2008;45(4):422-9. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00610.x
19. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. *Cell.* 2015;161(1):84-92. DOI: 10.1016/j.cell.2015.03.015
20. Евсюкова ИИ, Кветной ИМ. Мелатонин и циркадианные ритмы в системе мать–плацента–плод. Молекулярная медицина. 2018;16(6):9-13. DOI: 10.29296/24999490-2018-06-02 / Evsyukova II, Kvetnoy IM. Melatonin and circadian rhythms in the system "mother-placenta-fetus". *Molecular Medicine.* 2018;16(6):9-13. DOI: 10.29296/24999490-2018-06-02
21. Voiculescu SE, Zugouropoulos N, Zahu CD, Zagrean AM. Role melatonin in embryo fetal development. *J Med Life.* 2014;7(4):488-492. PMID: 25713608
22. Hsu CN, Huang LT, Tain YL. Perinatal use of melatonin for offspring health: Focus on cardiovascular and neurological diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 13;20(22):5681. DOI: 10.3390/ijms2022568
23. Sagrillo-Fagundes L, Assuncao Salustiano EV, Yen PW, Soliman A, Vaillancourt C. Melatonin in Pregnancy: Effects on Brain Development and CNS Programming Disorders. *Curr Pharm Des.* 2016;22(8):978-86. DOI:10.2174/1381612822666151214104624
24. Serón-Ferré M, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N, Valenzuela FJ, Reynolds HE, et al. Circadian rhythms in the fetus. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349(1):68-75. DOI: 10.1016/j.mce.2011.07.039
25. Айламазян ЭК, Евсюкова ИИ, Ярмолинская МИ. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(1):85-91. DOI: 10.17816/JOWD67185-91 / Aulamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(1):85-91. DOI: 10.17816/JOWD67185-91 (In Russian).
26. Forrestel AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, Wittlin SD, Sellix MT. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. *Diabetologia.* 2017;60(5):808-822. DOI: 10.1007/s00125-016-4175-1
27. Zeng K, Gao Y, Wan J, Tong M, Lee AC, Zhao M, et al. The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2016;30(11):666-671. DOI: 10.1038/jhh.2016.37
28. Stenvers DG, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):75-89. DOI: 10.1038/s41574-018-0122-1/
29. Kennaway DJ. Programming of the fetal suprachiasmatic nucleus and subsequent adult rhythmicity. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(9):398-402. PMID: 12367822
30. Mendez N, Halabi D, Spichiger C, Salazar ER, Vergara K, Alonso-Vasquez P, et al. Gestational Chronodisruption Impairs Circadian Physiology in Rat Male Offspring, Increasing the Risk of Chronic Disease. *Endocrinology.* 2016;157(12):4654-68. DOI: 10.1210/en.2016-1282
31. Daniels KM, Farmer C, Jimenez-Flores R, Rijnkels M. Lactation Biology Symposium: the long-term impact of epigenetics and maternal influence on the neonate through milk-borne factors and nutrient status. *J Anim Sci.* 2013;91(2):673-5. DOI: 10.2527/jas.2013-6237
32. Katzer D, Pauli L, Mueller A, Reutter H, Reinsberg I, Fimmers R, et al. Melatonin concentrations and antioxidative capacity of human breast milk according to gestational age and the time of day. *J Hum Lact.* 2016;32(4):NP105-NP110. DOI: 10.1177/0890334415625217
33. Molad M, Ashkenazi L, Gover A, Lavie-Nevo K, Zaltsberg-Barak T, Shaked-Mishan P, et al. Melatonin Stability in Human Milk. *Breastfeed Med.* 2019;14(9):680-682. DOI: 10.1089/bfm.2019.0088
34. Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin Rhythm in Human Milk. *J Clin Endocrin Metab.* 1993;77(3):838-41. PMID: 8370707
35. Qin Y, Shi W, Zhuang J, Liu Y, Tang L, Bu J, et al. Variations in Melatonin Levels in Preterm and Term Human Breast Milk During the First Month After Delivery. *Sci Rep.* 2019;9(1):17984. DOI: 10.1038/s41598-019-54530-2
36. Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MMS, Markus RP. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes) – melatonin in human colostrum and colostrum phagocytes. *J Pineal Res.* 2006;41(2):136-141. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006/00345x
37. Moras TC, Honorio-Franca AC, Fujimon M, de Quental OB, Pessoa RS, Franca EL, et al. Melatonin Action on the Activity of Phagocytes from the Colostrum of Obese Women. *Medicina (Kaunas).* 2019 Sep 23;55(10):625. DOI: 10.3390/medicina55100625
38. Paulose JK, Cassone VM. The melatonin-sensitive circadian clock of the enteric bacterium *Enterobacter aerogenes*. *Gut Microbes.* 2016;7(5):424-427. DOI: 10.1080/19490976.2016.1208892
39. Sommansson A, Nylander O, Sjöblom M. Melatonin decreases duodenal epithelial paracellular permeability via a nicotinic receptor-dependent pathway in rats in vivo. *J Pineal Res.* 2013;54(3):282-91. DOI: 10.1111/jpi.12013
40. Anderson G, Vaillancourt C, Maes M, Reiter RG. Breastfeeding and the gut-brain axis: is there a role for melatonin? *Bio Mol Concepts.* 2017;8(3-4):185-195. DOI: 10.1515/bmc.2017-0009
41. Yin J, Li Y, Han H, Chen S, Gao J, Liu G, et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota Improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *J Pineal Res.* 2018;65(4):e12524. DOI: 10.1111/jpi.12524
42. Макарова ЕГ, Нетребенко ОК, Украинцев СЕ. Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2018;97(4):152-160. / Makarova EG, Netrebenko OK, Ukraintsev SE. Breast milk oligosaccharides: the history of discovery, structure and protective functions. *Pediatrics. Named after G.N.Speransky.* 2018;97(4):152-160. (In Russian).
43. Smilowitz JT, Lebrilla CB, Mills DA, German JB, Freeman SL. Breast milk oligosaccharides: Structure-function relationships in the neonate. *Ann Rev Nutr.* 2014;34:143-169. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105721
44. Hamilton MK, Ronveaux CC, Rust BM, Newman JW, Hawley M, Barile D, et al. Prebiotic milk oligosaccharides prevent development of obese phenotype, Impairment of gut permeability, and microbial dysbiosis in high fat-fed mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(5):G474- G487. DOI: 10.1152/ajpgi.00427.2016
45. Plaza-Diaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients.* 2018 Aug 8;10(8):1038. DOI: 10.3390/nu10081038
46. Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med.* 2016;4(1):5972. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00427-0
47. Hung T, Suzuki T. Short-chain fatty acids suppress inflammatory reaction in Caco-2 cells and mouse colons. *J Agric Food Chem.* 2018;66:108-117. DOI: 10.1021/acs.jaf.7b04233
48. Wickramasinghe S, Pacheco A, Lemay D, Mills D. Bifidobacteria grown on human milk oligosaccharides downregulate the expression of inflammation-related genes in Caco-2 cells. *BMC Microbiology.* 2015;15:172-184. DOI: 10.1186/s12866-015-0508-3
49. Xu P, Wang J, Hong F, Wang S, Jin X, Xue T, et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res.* 2017;62:e12399.
50. Gao J, Xu K, Liu H, Liu G, Bai M, Peng C, et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:13.
51. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nature Communications.* 2018;9:3294. DOI: 10.1038/s41467-018-05470-4
52. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host & Microbe.* 2018;23(6):716-724.
53. Arentz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity – a systematic review. *Int J Obes.* 2004;28(10):1247-1256. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802758

54. Koletzko B, Demmelmaier H, Grote V, Totzauer M. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Seminars in Perinatology*. 2019;43:151153.
55. Thurl S, Munzert M, Boehm G, Matthews C, Stahl B. Systematic review of the concentrations of oligosaccharides in human milk. *Nutr Rev*. 2017;75(11):920-933. DOI: 10.1093/nutrit/nux044
56. Alderete TL, Autran C, Brekke BE, Bode L, Goran MI, Fields DA. Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1381-8. DOI: 10.3945/ajcn.115.115451
57. Gridneva Z, Rea A, Tie WJ, Lai CT, Kuganathan S, Ward LC, et al. Carbohydrates in Human Milk and Body Composition of Term Infants during the First 12 Months of Lactation. *Nutrients* 2019;11(7):1472. DOI: 10.3390/nu11071472
58. Lubetzky R, Littner Y, Mimouni FB, Dollberg S, Mandel D. Circadian variations in fat content of expressed breast milk from mothers of preterm infants. *J Am Coll Nutr*. 2006;25(2):151-4. DOI: 10.1080/07315724.2006.10719526
59. Moran-Lev H, Mimouni FB, Ovental A, Mangel L, Mandel D, Lubetzky R. Circadian Macronutrients Variations over the First 7 Weeks of Human Milk Feeding of Preterm Infants. *Breastfeed Med*. 2015;10(7):366-70. DOI: 10.1089/bfm.2015.0053
60. Wang X, Tian G, Li Z, Zheng L. The crosstalk between miRNA and Mammalian circadian clock. *Curr Med Chem*. 2015;22(13):1582-8. DOI: 10.2174/0929867322666150227155009
61. Gao Q, Zhou L, Yang SY, Cao JM. A novel role of microRNA 17-5p in the modulation of circadian rhythm. *Sci Rep*. 2016;6:30070. DOI: 10.1038/srep30070
62. Verduci E, Banderali G, Barberi S, Radaelli G, Lops A, Betti F, et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients*. 2014;6(4):1711-24. DOI: 10.3390/nu60417116
63. Hardeland R. Interactions of Melatonin and MicroRNAs. *Biochem Mol Biol J*. 2018;4(1):7-10. DOI: 10.21767/2471-8084.100056
64. Allaweid M, Hartmann P, Geldes D, Kakulas F. MicroRNAs in breastmilk and the lactating breast: Potential immunoprotectors and developmental regulators for the infant and mother. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(11):13981-4020. DOI: 10.3390/ijerph121113981
65. White RD. Circadian Variation of Breast Milk Components and Implications for Care. *Breastfeeding Medicine*. 2017;12(7):398-400. DOI: 10.1089/bfm.2017.0070
66. Nongonierma AB, FitzGerald RJ. Milk proteins as a source of tryptophan-containing bioactive peptides. *Food Funct*. 2015;6(7):2115-27. DOI: 10.1039/c5fo00407a
67. Cubero J, Valero V, Sanchez J, Rivero M, Parvez H, Rodriguez AB, et al. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(6):657-61. PMID: 16380706
68. Arslanoglu S, Bertino E, Nicocia M, Moro GE. WARM Working Group on Nutrition: potential chronobiotic role of human milk in sleep regulation. *J Perinat Med*. 2012;40(1):1-8. DOI: 10.1515/ipm.2011.134
69. Ardura J, Gutierrez R, Andres J, Agapito T. Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children. *Horm Res*. 2003;59(2):66-72. PMID: 12589109
70. Cohen Engler A, Hadash A, Shehden N, Pillar G. Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr*. 2012;171(4):729-32. DOI: 10.1007/s00431-011-1659-3
71. Garwolinska D, Namiesnik J, Kot-Wasik A, Hewelt-Belka W. Chemistry of Human Breast Milk-A Comprehensive Review of the Composition and Role of Milk Metabolites in Child Development. *J Agric Food Chem*. 2018;66(45):11881-11896. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b04031
72. Savino F, Benetti S, Liquori SA, Sorrenti M, Cordero Di Montezemolo L. Advances on human milk hormones and protection against obesity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2013;59(1):89-98. PMID: 24200024
73. Tsompo A, Diehl-Jones BW, Aluko RE, Kitts DD, Elisia I, Friel JK. Tryptophan released from mother's milk has antioxidant properties. *Pediatr Res*. 2009;66(6):614-8. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181e9e7e
74. Lien EL. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1555S-1558S. DOI: 10.1093/ajcn/77.6.1555S
75. Sun M, Ma N, He T, Johnston LJ, Ma X. Tryptophan (Trp) modulates gut homeostasis via aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;29:1-9. DOI: 10.1080/10408398.2019.1598334
76. Petersen H, Nomayo A, Zelenka R, Foster J, Tvrdik J, Jochum F. Adequacy and safety of α -lactalbumin-enriched low-protein infant formula: A randomized controlled trial. *Nutrition*. 2020 Jun;74:110728. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110728
77. Sakanaka M, Hansen ME, Gotoh A, Katoh T, Yoshida K, Odamaki T, et al. Evolutionary adaptation in fucosylactose uptake systems supports bifidobacteria-infant symbiosis. *Sci Adv*. 2019 Aug 28;5(8):eaaw7696. DOI: 10.1126/sciadv.aaw7696
78. Tain YL, Huang LT, Hsu CN. Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 16;18(2):426. DOI: 10.3390/ijms18020426

Информация о соавторах:

Украинцев Сергей Евгеньевич, медицинский директор ООО «Нестле Россия»
 Адрес: 115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 1
 Телефон: (495) 725-7000
 E-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com

Макарова Евгения Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
 Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
 Телефон: (812) 303-5000
 E-mail: evg.g.makarova@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

Information about co-authors:

Sergey E. Ukraintsev, MD, Medical Director of Nestle Russia LLC
 Address: 2/1 Paveletskaya sq., Moscow, 115054, Russian Federation
 Phone: (495) 725-7000
 E-mail: sergey.ukraintsev@ru.nestle.com

Evgeniya G. Makarova, MD, PhD, assistant at the department of paediatrics and paediatric cardiology, I.I.Mechnikov North-Western State Medical University
 Address: 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg, 191015, Russian Federation
 Phone: (812) 303-5000
 E-mail: evg.g.makarova@yandex.ru
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1082-8632>

Идеальной пищей для ребенка является молоко матери

Новое научное решение для ОПТимальной прибавки массы тела и укрепления иммунитета

Улучшенная рецептура с олигосахаридами грудного молока 2'FL*

* Олигосахариды 2'FL идентичны по структуре олигосахаридам, содержащимся в грудном молоке.

ВАЖНОЕ ЗАМЕЧАНИЕ. Оптимальное питание для матерей и их детей в течение первых 1000 дней является основополагающим для здоровья на всю жизнь. Мы считаем, что лучший способ кормить ребенка — это кормить грудью. Грудное молоко обеспечивает идеально сбалансированное питание и защиту от болезней для младенцев. Здоровый рацион матери во время беременности и после родов помогает создавать депо питательных веществ, необходимых для здоровой беременности, а также для подготовки и поддержания лактации. Вернуться к грудному вскармливанию после его отмены, трудно, такой отказ имеет социальные и финансовые последствия. Необоснованное введение частичного кормления из бутылочки или других продуктов и напитков, отрицательно влияет на кормление грудью. Если мать принимает решение об отказе от грудного вскармливания, важно привести ей изложенные выше доводы и проинструктировать как правильно готовить смесь, делая особый акцент на том, что некипяченая вода, нестерилизованные бутылки или неправильное разведение смеси могут привести к заболеванию ребенка.

© Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S. A. (Швейцария). Товар зарегистрирован.

Информация только для медицинских работников