

Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома

Дзгоева Ф.Х.*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Исследования последнего десятилетия в аспекте профилактики метаболических заболеваний коснулись изучения влияния внешней среды еще на уровне внутриутробного развития плода. Этой проблеме было посвящено большое количество проспективных и ретроспективных исследований, продемонстрировавших потенциальное влияние, в частности, питания матери на дальнейшее здоровье ребенка не только в детстве, но и во взрослой жизни. В статье представлены результаты наиболее крупных и известных на сегодняшний день исследований в этой области.

Ключевые слова: метаболизм, плод, внутриутробное развитие, питание матери.

Intrauterine nutrition: fetal programming of metabolic syndrome

Dzgoeva F.Kh.*

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

Research investigating the early programming includes studies addressing the role of intrauterine nutrient availability, which is determined by maternal nutrition. This review will explore the epidemiological evidence for programming of metabolic disease and it will also discuss evidence for the proposed molecular mechanisms and the potential for intervention.

Keywords: metabolism, fetus, intrauterine development, maternal nutrition.

*Автор для переписки/Correspondence author – fatima.dzgoeva@gmail.com

DOI: 10.14341/OMET2015310-17

Фенотип метаболического синдрома

Метаболический синдром представляет собой комплекс обменных нарушений, включающий дисгликемию, дислипидемию, повышение артериального давления в сочетании с абдоминальным ожирением [1].

Ключевым механизмом в развитии метаболического синдрома, как известно, является инсулинорезистентность (ИР) в скелетных мышцах, печени, жировой ткани. По мере нарастания ИР и дисфункции бета-клеток происходит снижение их секреторной активности и развитие сахарного диабета 2 типа (СД2).

Само наличие метаболического синдрома определяет нахождение больного в группе риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Концепция фетального программирования: рабочая гипотеза

Индивидуальное физическое и физиологическое развитие организма ребенка на протяжении всей жизни определяется во многом состоянием организма матери в период беременности и условиями внутриутробного развития плода, начиная уже с раннего деления blastocysts, имплантации их в материнский эндометрий.

Несоответствие материнской нутритивной поддержки эмбриональным запросам препятствует нормальному развитию плода и способствует формированию нездорового фенотипа. Однако постнатальное нарушение метаболизма у ребенка формируется как скудностью нутритивной поддержки плода, так и питанием матери, превышающим его потребности.

Фетальное программирование расценивается современной наукой как *in utero* феномен, определяющий дальнейшую восприимчивость организма к заболеваниям, сформированную еще в клеточном внутриутробном периоде.

Большое количество эпидемиологических исследований подтвердило влияние скудного фетального питания на раннее развитие различных заболеваний в зрелом возрасте [2]. Так, в нескольких эпидемиологических исследованиях продемонстрировано влияние индексов, основанных на показателях массы плода, окружности головы, талии и размерах плаценты, на возникновение и развитие различных заболеваний в зрелом возрасте [3, 11–13].

В частности, было доказано влияние дефицита массы тела при рождении на заболеваемость в дальней-

DOI: 10.14341/OMET2015310-17

шем сахарным диабетом, абдоминальным ожирением, на дислипидемический статус, артериальную гипертензию, повышение риска ишемической болезни сердца и других ССЗ [4]. Эта ассоциация актуальна и для миелоидной лейкемии и тестикулярного рака.

Кроме того, недостаток массы тела при рождении может ассоциироваться у девочек с синдромом поликистоза, у мальчиков – с гипоспадией и крипторхизмом. На фоне дефицита веса при рождении может сформироваться патология структуры почек за счет уменьшения количества гломерул и компенсаторного увеличения их объема.

Интересные данные получены о связи малого веса плода при рождении и повышения частоты развития шизофрении [5–6].

По результатам исследований последствий преждевременных родов и уменьшения сроков гестации, была продемонстрирована большая вероятность развития формирования гастроэзофагеального рефлюкса у плода, что в дальнейшем ассоциировано с образованием эзофагальной аденокарциномы в зрелом возрасте [7].

В свою очередь, повышенная масса тела при рождении, по результатам многих исследований, является предрасполагающим фактором к развитию рака молочной железы. Однако, по некоторым данным, существует J-образная зависимость, охватывающая как малый, так и большой вес при рождении в качестве фактора риска рака молочной железы [8–10].

Масса тела новорожденного и метаболические заболевания: рабочая гипотеза

Генетическое влияние

Выявлено, что мутация гена глюкокиназы влияет на снижение массы тела при рождении и развитие моногенной формы диабета – *MODY*. Кроме того, результаты широкой исследовательской практики в области генома человека продемонстрировали ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (гены *ADCY5*, *PROX1*, *GCK*, *GCKR*, *DGKB-TMEM195*) с малым весом при рождении, сахарным диабетом 2 типа, нарушением толерантности к глюкозе (гены *ADCY5*, *VPS13C*, *GCKR*, *TCF7L2*).

Исследователи, проведя многофакторный анализ полученных данных, доказали, что хорошо изученная ассоциативная связь между малым весом при рождении и развитием СД2, наряду с влиянием внешних факторов, питанием матери, имеет и генетическую основу [14–15].

Окружающая среда беременной женщины как перво-причина состояния здоровья плода

Нутритивный дефицит

В большом количестве исследований продемонстрировано влияние внешней среды, в которой находится беременная женщина, на развитие плода.

Согласно теории экономного фенотипа, недостаточное поступление питания во внутриутробном периоде и в раннем детстве формирует психологическую и ме-

таболическую адаптацию организма в дальнейшем, гарантирующую нутритивную поддержку жизненно важным процессам. Более того, такая адаптация в критические периоды развития может перманентно поддерживать способность к выживанию ребенка [16].

Данная гипотеза имеет клиническое подтверждение в Dutch Hunger Winter Study, посвященном изучению влияния перенесенного голода среди датского населения в период 1944–1945 гг. во время Второй мировой войны. С.Н. Heles с коллегами обнаружили, что мужчины, которые на момент катастрофы были в утробе матери, особенно если период голода приходился на III триместр беременности и при рождении у них был дефицит веса, в 60-летнем возрасте были больше подвержены развитию СД2 как наиболее яркого проявления ИР, сформированной еще во внутриутробном периоде в условиях экономного генотипа. Аналогичные результаты были получены и в исследовании на однойцовых близнецах. Как правило, эта категория близнецов имеет малый вес при рождении, и в сравнении с разнойцовыми близнецами для них более характерно развитие СД2.

P.D. Gluckman и M. A. Hanson предложили гипотезу «предиктивной адаптационной реакции», суть которой заключается в том, что под воздействием внешней среды, окружающей беременную, у плода формируются так называемые эпигенетические механизмы выживания, определяющие дальнейшее состояние метаболизма [17].

Гипоксия

Известно, что фетальная гипоксия имеет прямую корреляционную зависимость с риском развития ССЗ в дальнейшей жизни.

Изучение влияния гипоксии на массу тела плода проводилось в различных регионах высокогорья. По данным D.A. Giussani с коллегами, исследовавшими когорту беременных в Боливии, снижение оксигенации в пренатальный период сопряжено с малым весом плода при рождении [18]. Аналогичные данные были получены и среди популяции в Саудовской Аравии, тогда как в условиях высокогорного климата Тибета эволюционно сформированная внутриутробная артериальная гипертензия препятствует гипоксии плода.

Анемия у матери, изменение потребления микронутриентов

Анемия беременных – достаточно распространенное состояние и охватывает 42% [19]. Эта патология наиболее характерна для женщин развивающихся стран. Железодефицитная анемия в период беременности матери ассоциирована с повышением смертности среди новорожденных и малым весом при рождении на фоне развивающегося вследствие анемии снижения плацентарной васкуляризации, нарушения регуляции фетального инсулиноподобного фактора роста-1 и кортиколиберина.

Дефицит железа и следующая за ним гипоксия клеток стимулируют симпатическую активацию через повышение норэпинефрина, который, в свою очередь, может выступать стимулятором уровня корти-

колиберина и кортизола. В норме избыточная продукция кортизола регулируется плацентарным ферментом 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (11-β ГСДГ типа 2), конвертирующим кортизон в неактивный кортизол. В исследовании на животных было показано, что в ситуации дефицита меди, цинка, витамина Е снижается экспрессия этого фермента [20]. Перечисленные ассоциативные взаимодействия имеют не прямое воздействие на плод, а именно через питание матери.

P. Christian с коллегами указали на возможность снижения смертности среди новорожденных путем коррекции нутритивной поддержки матери дополнительным введением микроэлементов, в частности, железа, фолиевой кислоты и витамина А в антенатальный и постнатальный периоды. По данным С.Н. Fall с соавт., проводившими крупный мета-анализ, добавление в питание беременных женщин железа и фолиевой кислоты продемонстрировало незначительное влияние на повышение массы плода и снизило показатели малого веса на 10% [21].

Как показали исследования, применение ω-3 полиненасыщенных жирных кислот беременными женщинами в дозировке от 1 г до 2,7 г в сутки дает следующие результаты: увеличение веса новорожденных (+50 г), особенно среди первородящих женщин, независимо от уровня дохода популяции; снижение риска преждевременных родов до 34-й недели на 31%, до 38-й недели – до 61%, удлинение сроков гестации в среднем на 2–5 дней; увеличение показателей длины плода на 0,5 см и окружности головы на 0,7 см; снижение риска развития пищевой аллергии во время первого года жизни ребенка; улучшение моторного и когнитивного развития, остроты зрения ребенка в первый год жизни и в школьные годы.

Материнский стресс

Стресс в пренатальный период стимулирует у беременной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, соответственно, и избыточный выброс глюкокортикоидов, что способствует повышению артериального давления и нарушению толерантности к глюкозе [22]. В эксперименте J. Lesage с коллегами было показано, что у мышей стресс матери способствует снижению массы всего плода, массы надпочечников и поджелудочной железы, что сопровождается уменьшением концентрации кортикостерона, глюкозы в плазме внутриутробно, но после рождения у этих особей чаще наблюдалась гипергликемия и нарушение толерантности к глюкозе [23]. Сразу после рождения регистрируется компенсаторное увеличение гликемии, нарушение толерантности к глюкозе, снижение базального уровня лептина, резко повышается аппетит. Таким образом, повышение секреции глюкокортикоидов, развившееся *in utero*, способствует формированию нарушений пищевого поведения и метаболической дисфункции у ребенка после рождения.

Механизм, лежащий в основе избыточной продукции глюкокортикоидов, является физиологическим вариантом активности 11-β ГСДГ типа 2. Изменение плацентарного метаболизма глюкокортикоидов ас-

социировано с дефицитом нутриентов и гипоксией, которые приводят к синдрому задержки роста плода (СЗРП) и нарушению фетального программирования. Мутация 11-β ГСДГ типа 2 ассоциирована с малым весом при рождении, и позже эти дети имеют более высокие показатели кортизола в плазме на протяжении всей жизни. D.I. Phillips с коллегами изучили указанное влияние в трех популяциях жителей Австралии и Великобритании (Preston и Hertfordshire). Исследователи обнаружили, что верхняя граница нормы кортизола ассоциируется с повышением артериального давления, нарушением толерантности к глюкозе, ИР, повышением концентрации триглицеридов, что еще раз подтверждает тот факт, что внутриутробное программирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы можно рассматривать в качестве механизма, обуславливающего малый вес при рождении и развитие метаболического синдрома в зрелости.

Несоответствие между скудным *in utero* и последующим постнатальным развитием

Эпидемиологические исследования The Hertfordshire Study и Dutch Hunger Winter Study показали, что нарушения углеводного обмена были наиболее характерны для рожденных с малой массой тела и быстро набирающих вес в первые пять лет жизни. У этих детей повышался риск развития ожирения в зрелом возрасте. Эта закономерность была подтверждена во многих крупных исследованиях, проведенных на популяционных выборках в Южной Африке, Индии, Финляндии. В случае же нормального набора массы тела у маловесных при рождении в зрелом возрасте не наблюдалось проявления ИР, избыточной секреторной активности бета-клеток, дисгликемии.

Гестационный диабет

Наличие гестационного диабета у матери может способствовать как малому, так и большому весу при рождении. Значительную роль в этой ситуации играет плацента, размеры которой у данной категории женщин имеют обратную зависимость от потребления белков. Исследования, проведенные среди женщин с гестационным диабетом в Нидерландах, на Мальте, в племени Пима, среди афроамериканок, продемонстрировали U-образную зависимость малой и большой массы тела при рождении с развитием метаболических нарушений в постнатальный период [24]. В указанной когорте пациенток прослеживается характерная предрасположенность по женской линии к развитию дисгликемий и СД2. Гестационный диабет является индуцирующим фактором в дебютировании и прогрессировании нарушения толерантности к глюкозе и гестационного диабета у следующего поколения.

Материнское ожирение

Во время беременности для женщин с нормальной массой тела характерны физиологические липидные изменения (повышение уровня холестерина, триглицеридов), изменения чувствительности к инсулину (физиологическая ИР), улучшение эндотелиальной функции.

DOI: 10.14341/OMET2015310-17

Таблица 1

Допустимый набор массы тела во время беременности		
ИМТ	Одноплодная беременность	Двуплодная беременность
Недостаток массы тела (ИМТ менее 18,5)	12,5–18	Нет точных данных
Нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9)	11,5–16	17–25
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0–29,9)	7–11,5	14–23
Ожирение (ИМТ более 29,9)	5–9	11–19

Показатель ИМТ более 30 у женщины до наступления беременности является прямым предиктором развития ожирения у ребенка. В свою очередь, существует прямая корреляционная зависимость показателей избыточного набора массы тела у матери во время беременности и развития ожирения у ее ребенка в последующем. Кроме того, ожирение – предиктор гестационного диабета и, соответственно, всего кластера сопровождающих его проблем [25]. Дети, матери которых имели избыточную массу тела или переждали во время беременности, как правило, при рождении имеют большой вес, а в последующем страдают различными метаболическими нарушениями [26].

В ситуации, когда у беременной женщины есть ожирение, липидные нарушения проявляются в большей степени, как и ИР, в то время как резко снижены эндотелий-зависимые микрососудистые функции. Эти метаболические и сосудистые нарушения могут быть частично обусловлены и секреторной активностью жировой ткани.

Материнское ожирение и избыточная масса тела в период гестации оказывают существенное влияние на метаболизм беременной, в частности, на прогрессирование ИР, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение липидного метаболизма и на продление сроков гестации.

Роль плаценты

Дисфункция плаценты – основная причина развития синдрома задержки развития плода и метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Плацента регулирует фетальный рост и развитие через транспорт кислорода, питательных веществ, синтез и секрецию стероидных и пептидных гормонов. Эти процессы зависят от развития сосудистой сети, кровотока, роста и дифференциации трофобластов, которые, в свою очередь, содержат рецепторы, транспортеры и ферменты [28]. Эпидемиологические исследования неоднократно подтверждали предположение о связи малой массы тела при рождении с малой массой плаценты. Показано, что изменения экспрессии глюкозных и аминокислотных транспортеров в плаценте, характерные для диабета, СЗРП, преэклампсии, сопряжены с нарушением регуляции глюкозных транспортеров и развивающейся вследствие этого гипергликемией в I триместре беременности. Согласно большинству публикаций, уменьшение массы плаценты происходит параллельно с уменьшением массы плода, но состоятельность плаценты в пересчете на соотношение граммов плаценты к граммам плода исключительно вариабельно и зависит от множества внутренних и внешних факторов. Наряду с генетическими факторами, доказана роль нутритивного влияния даже на очень ранних сроках гестации [29–31].

A.L. Fowden с коллегами скрупулезно изучили морфологическую и функциональную адаптацию плаценты при патологических внутриутробных состояниях. Экспрессия транспортеров глюкозы (Slc2a1 и Slc2a3, GLUT1, GLUT3) и аминокислот (Slc38a2 и Slc38a4) регулируется в зависимости от типа синдрома задержки развития плода. Потенциальными биомаркерами этих процессов являются материнские глюкокортикоиды, лептин, инсулиноподобный фактор роста-1 и инсулин.

H.Y. Wen с коллегами в своих исследованиях доказали тот факт, что протеинкиназа серинтреониновой специфичности (mTOR), являясь сенсором плацентарного роста, определяет трофэктодермальную пролиферативную активность [32]. Экспрессия mTOR происходит в транспортном эпителии плаценты. В указанном исследовании активность сигнала протеинкиназы этого сенсора плацентарного роста определялась через экспрессию ее маркера – Thr-389. В результате исследования выявилось, что при СЗРП уровень сигнала протеинкиназы mTOR резко снижался.

Одна из основных функций плаценты – регуляция оксидативного стресса. Плацента обогащена митохондриями, за счет чего формируется пул активных форм кислорода. При СЗРП, преэклампсии и гестационном диабете резко повышается концентрация этих частиц, которые формируют оксидативный стресс, одновременно снижается антиоксидантная активность плаценты. Помимо этого, на фоне СЗРП и преэклампсии наблюдается инвазия дефектных трофобластов, ведущая к гипоксии и следующим за ней воспалению, оксидативным и нитратным стрессам. Данная гипотеза помогает понять нарушение плацентарных функций, определяющих фетальный рост и развитие плода.

Эпигенетическое программирование

Различные химические компоненты пищи могут приводить в действие эпигенетические механизмы еще в фетальный период жизни, когда характер питания беременной матери, а следовательно, и плода может воздействовать на дальнейшее состояние здоровья ребенка и повзрослевшего человека. В настоящее время в большей степени это изучено и показано в отношении механизмов развития различных видов рака, в частности, генетических изменений со стороны модификации гистонов, ген-специфического гиперметилирования, гипометилирования генома. Глобальное гипометилирование лежит в основе ранней трансформации, дестабилизации кариотипа и будущего прогрессирования опухолевого процесса. Кроме этого, гипометилирование наблюдается при развитии неврологических заболеваний [33]. В частности, изучение уменьшения метилирования гена, кодирующего белок, связывающий CpG-2 (MeCP2), показало ассоциацию с развитием аутизма в 79% случаев, Ретт-синдрома – в 100%, синдрома Прадер-Вилли – в 75% и синдрома Дауна – в 60% случаев.

Существует большое количество исследований *in vivo*, демонстрирующих, что модификация гистонов была заложена в ранний период развития плода. В числе первых исследований о существенном влиянии

питания в качестве медиатора процессов метилирования на ранних этапах развития плода были опубликованы R.A. Waterland и R.L. Jirtle [34–40].

Одним из эпигенетических механизмов, влияющих на развитие плода, является питание матери во время беременности. Дефицит белка во внутриутробном периоде служит причиной нарушения метилирования промоторов генов глюкокортикоидных, ангиотензиновых рецепторов, PPAR γ , что влечет за собой их изменение. Исследование R. F. Thomson с коллегами [39], проведенное на мышах с СЗРП, продемонстрировало, что дисрегулирование метилирования цитозина в 1400 локусах у этих особей сопряжено с нарушениями васкуляризации и пролиферации островковых клеток, изменением секреции инсулина и апоптозом этих клеток, что служит патофизиологической основой развития метаболических нарушений, программирует дальнейшее развитие и прогрессирование метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет, ССЗ. По результатам исследования K.D. Sinclair с соавторами, у овец, перенесших во внутриутробном развитии недостаточность витаминов группы В и метионина, чаще развивалось ожирение, артериальная гипертензия, но этот факт больше был характерен для мужских особей. В различных экспериментах на животных показано влияние нутритивного дефицита – в большей степени белковой недостаточности – в гестационном периоде на развитие артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, дисфункции сосудов, ожирения, СД2 в дальнейшем.

У людей в качестве примеров влияния скудного питания матери во время беременности на дальнейшее метаболическое здоровье ребенка можно рассматривать такие катастрофические события в истории, как блокада Ленинграда и Датская голодная зима. При изучении лейкоцитов, взятых у людей, переживших внутриутробный период во время Датской голодной зимы, показан более низкий уровень метилирования ДНК гена *IGR2* в сравнении с их сверстниками, выношенными матерями в нормальных условиях. Стресс и недоедание, перенесенные в этот период беременными участницами событий в перинатальном периоде плода, негативно отразились на здоровье их детей в дальнейшем. Подтверждение эпигенетического влияния было получено при исследовании пуповинной крови у детей с СЗРП: найдены изменения метилирования цитозина гена *HNF4A* (*ядерный фактор гепатоцитов 4 альфа*), хорошо известного как гена-кандидата развития сахарного диабета.

Переядание во время беременности также влияет на развитие в дальнейшем патологии у ребенка. В эксперименте на мышах показано, что переядание жирной пищи ассоциировано с модификацией гистонов гена *Pck1*, что приводит к стимуляции процессов глюконеогенеза и увеличению концентрации глюкозы. На грызунах показано, что высокожирное питание уменьшает количество митохондриальной ДНК в печени и почках, снижает экспрессию митохондриальных генов в аорте. Уменьшение митохондриальной ДНК ассоциировано с развитием жировой болезни печени, снижением чувствительности к ацетилхолину, умень-

шением аортальной эндотелий-зависимой вазодилатации, повышением жесткости артерий, уменьшением объема эндотелиальных клеток. Экспериментальные данные на овцах продемонстрировали негативное влияние ожирения на процессы плацентарного миогенеза и ангиогенеза, фетального развития скелетной мускулатуры, изменение печеночного фосфорилирования аденозин-моно-фосфаткиназы, увеличения экспрессии гена лептина. Промотор гена лептина расположен в CpG островках и имеет высокую степень метилирования в преадипоцитах, а деметилирование промотора ассоциировано с индукцией экспрессии лептина в адипоцитах на этапе дифференцировки [41].

В исследовании C.J. Kelsall с соавт. показано, что изменение экспрессии некоторых генов, регулирующих липидный и воспалительный статус, может изменяться под воздействием жирнокислотного состава пищи.

Таким образом, прослеживается явная связь между питанием беременной женщины, эпигенетическими модификациями и патофизиологией в постнатальном периоде ребенка.

Некоторые нутриенты и интервенционная стратегия по программированию здоровья будущего ребенка

Аминокислоты, являясь структурным компонентом белков и гормонов, осуществляют сигнализующие функции, регулируют экспрессию генов, фосфорилирование белков. Метаболиты аминокислот (к примеру, оксид азота, глутатион, таурин, тиреоидные гормоны, серотонин) в физиологических концентрациях участвуют в гомеостазе в организме, а такие аминокислоты, как гистидин, метионин, глицин, серин, – в синтезе ДНК, росте и развитии на клеточном уровне. Эти нутриенты регулируют варибельность S-аденозилметионина – основного донора метила для ДНК и белковых метилтрансфераз. Традиционно аминокислоты классифицируются на заменимые и незаменимые. В фетальный период синтез белков зависит от правильного соотношения этих двух групп аминокислот в питании матери.

В период гестации аргинин увеличивает плацентарную васкуляризацию, эмбриональный, фетальный, неонатальный и постнатальный рост плода, ускоряет синтез белков, оказывает позитивное влияние на снижение плазменного уровня глюкозы, гомоцистеина, асимметричного диметиларгинина, что в совокупности снижает риск развития метаболического синдрома в постнатальном периоде. Доказан положительный эффект аргинина на синтез оксида азота, который, в свою очередь, улучшает кровоснабжение во время беременности. В эксперименте на овцах с ожирением показано, что введение в их рацион аргинина резко уменьшало содержание липидов с концентрацией циркулирующего лептина, а в III триместре беременности – увеличивало количество фетальной бурой жировой ткани. Новорожденные же овцы были более выносливы к холоду, у них наблюдалась более активная терморегуляция. Эти наблюдения дают основания для разработки возможного увеличения объема бурой жировой ткани у людей, количество которой резко снижается

DOI: 10.14341/OMET2015310-17

при ожирении. В то же время избыточное потребление аргинина приводит к изменению соотношения аминокислот в организме, что требует дальнейшего изучения, так как существует вероятность развития неконтролируемых последствий в метаболическом статусе.

Глицин также играет важную роль в фетальном программировании. Концентрация глицина снижена при ожирении, в то время как на экспериментальных животных показано, что введение этой аминокислоты в пищу снижает массу белой жировой ткани, предупреждает развитие гипертензии после рождения и уменьшает провоспалительный статус.

L-карнитин синтезируется из лизина и метионина, играет важную роль во внутриклеточном транспорте свободных жирных кислот. Введение в рацион беременных свиноматок L-карнитина увеличивало вес новорожденных поросят за счет увеличения мышечной массы. После рождения у этих особей регистрировался более активный метаболизм глюкозы и повышение чувствительности к инсулину.

Большое количество исследований долгосрочного влияния нутриентов на метаболизм и экспрессию генов было получено при изучении витаминов группы В и фолиевой кислоты. По результатам эксперимента на мышцах, введение фолиевой кислоты в ювенильно-пубертатный период развития может индуцировать гиперметилирование промотора рецептора PPAR α в печени и гипометилирование промотора рецепторов инсулина в жировой ткани, изменяя при этом фенотип, сформированный во внутриутробном периоде в случае скудного питания беременных особей. В эксперименте на крысах было показано, что этот эффект более ярко выражен у самок. Кроме того, существует зависимость различного влияния этих витаминов на поддержание гомеостаза глюкозы на разных этапах онтогенеза. Прием фолиевой кислоты свиноматками во время беременности предупреждает развитие СЗРП за счет регулирования экспрессии рецепторов глюкокортикоидов, PPAR α и гамма-m РНК и статуса метилирования одноименных генов. Все эти наблюдения пока имеют экспериментальный характер, но позволяют предположить возможность регулирования метаболических процессов еще на внутриутробном уровне у человека.

Не стоит забывать о негативном влиянии избыточного потребления фолиевой кислоты: возможны изменения гистонового метилирования и в структуре ДНК, что может послужить причиной фенотипических изменений в дальнейшем, а в сочетании с витамином В₁₂ фолаты могут увеличить риск когнитивных нарушений и анемии. По клиническим данным, избыточная концентрация фолатов у беременных женщин часто приводит к ИР и ожирению у их детей.

Суммируя полученные результаты ряда исследований, правомерно сделать выводы о возможном эпигенетическом модулировании предупреждения метаболического синдрома посредством регулирования количества ДНК-метилтрансферазы (ДНКМТ), гистон-метилтрансферазы (ГМТ), гистон-ацетилтрансферазы (ГАТ), гисто-деацетилазы (ГДАТ). К примеру, РМ1 5011 (*Artemisia dracunculul* L.), при-

Таблица 2

Рекомендуемое потребление микронутриентов
(из расчета исходной калорийности – 2400 ккал/сутки)

Нутриенты	Беременность	Лактация	Женщина среднего возраста
Калорийность, ккал	Второй триместр – 2700 Третий триместр – 2855	2698	2400
Белки (г/кг/сутки)	1,1	1,1	0,8
Углеводы, г	175	210	130
Пищевые волокна, г	28	29	25
Линолевая кислота, г/сут	13	13	12
Альфа-линоленовая кислота, г/сут	13	13	12
Витамин А, мкг	770	1 300	700
Витамин Д, мкг	15	15	15
Витамин Е (мг, альфа-токоферол)	15	19	15
Витамин К, мкг	90	90	90
Витамин С, мг	85	120	75
Тиамин, мг	1,4	1,4	1,1
Рибофлавин, мг	1,4	1,6	1,1
Витамин В6, мг	1,9	2,0	1,3
Ниацин, мг	18	17	14
Витамин В12, мкг	2,6	2,8	2,4
Пантотеновая кислота, мг	6	7	5
Биотин, мкг	30	35	30
Холин, мг	450	550	425
Фолаты, мкг	600	500	15
Фосфор, мг	700	700	700
Магний, мг	350	310	320
Цинк, мг	11	12	8
Селен, мкг	60	70	55
Хром, мкг	30	45	25
Медь, мкг	1 000	1 300	900
Натрий, мг	2 300	2 300	2 300
Калий, мг	4 700	5 100	4 700
Йод, мкг	220	290	150
Кальций, мг	1000	1000	
Железо, мг	27	9	

менение которого показало гипогликемический эффект у экспериментальных диабетических животных, уменьшает экспрессию генов ДНК-метилтрансферазы типа 1 и ДНК-метилтрансферазы типа 3b в фибробластах линии NIH 3T3. Аналогичные результаты были получены в отношении влияния ALT-S (*Allium tuberosum* L.).

Фитохимические компоненты пищи, включая эпигаллокатехингаллат, резерватрол, генистеин, куркумин, изотионцианаты, могут влиять на ферментативную активность ДНКМТ, ГМТ, ГАТ, сиртуинов ГДАТ, улучшая модулирование провоспалительного и иммунологического статуса. Принимая во внимание все вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что пища имеет потенциальное эпигенетическое влияние на предупреждение нарушений в процессе метилирования ДНК, модификации гистонов и ремоделирования хроматина [42–43].

Интервенционная стратегия

Нутрициологи, клиницисты, исследователи убеждены в том, что питание в ранний период развития

плода служит фундаментом состояния здоровья в дальнейшей жизни человека. Недоедание, как и переизбыток матери во время беременности, может привести к тяжело контролируемым состояниям организма ребенка в последующей жизни. Высококалорийное питание беременной, в частности, избыточное количество жира, увеличивает риск развития преэклампсии, акушерских рисков, большого веса плода, возможного развития у него в последующем жировой болезни печени, атеросклероза, снижения ацетилхолиновой вазорелакса-

ции. Кроме того, повышается риск развития сахарного диабета у матери.

Безусловно, требуется дальнейшее изучение влияния макронутриентов и микронутриентов, витаминов, минералов, биологических компонентов пищи матери на эпигенетический статус плода. Глобальной целью таких исследований должно быть обеспечение максимально ранней возможности предупреждения заболеваний посредством правильного питания, но с учетом генетического паспорта будущего ребенка.

Литература

- Morbidное ожирение. / Под редакцией И.И. Дедова. – М; 2014. [Morbidnoe ozhirenie. Ed by Dedov I I. Moscow; 2014. (In Russ).]
- Godfrey KM, Barker DJP. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition*. 2007;4(2b). doi: 10.1079/phn2001145
- Vaiserman AM. Early-life nutritional programming of longevity. *Journal of developmental origins of health and disease*. 2014;5(05):325-38.
- Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *Brmj*. 1999;319(7222):1403-7. doi: 10.1136/bmj.319.7222.1403
- Nilsson E, Ståhlberg G, Lichtenstein P, Cnattingius S, Olausson PO, Hultman CM. Fetal Growth Restriction and Schizophrenia: A Swedish Twin Study. *Twin Research and Human Genetics*. 2012;8(04):402-8. doi: 10.1375/twin.8.4.402
- Can J. The relation between maternal schizophrenia and low birth weight is modified by paternal age. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2010;55(6):377-85.
- Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekblom A. Preterm birth, low birth weight, and risk for esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2005;128(3):607-9. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.049
- Xu X, Dailey AB, Peoples-Sheps M, Talbott EO, Li N, Roth J. Birth Weight as a Risk Factor for Breast Cancer: A Meta-Analysis of 18 Epidemiological Studies. *Journal of Women's Health*. 2009;18(8):1169-78. doi: 10.1089/jwh.2008.1034
- Xue F, Michels KB. Intrauterine factors and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *The Lancet Oncology*. 2007;8(12):1088-100. doi: 10.1016/s1470-2045(07)70377-7
- Mellemkjaer L, Olsen ML, Sorensen HT, Thulstrup AM, Olsen J, Olsen JH. *Cancer Causes and Control*. 2003;14(1):61-4. doi: 10.1023/a:1022570305704
- Vestergaard M, Christensen J. Register-based studies on febrile seizures in Denmark. *Brain and Development*. 2009;31(5):372-7. doi: 10.1016/j.braindev.2008.11.012
- Knip M, Åkerblom HK. Early Nutrition and Later Diabetes Risk. 2005;569:142-50. doi: 10.1007/1-4020-3535-7_21
- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *The Lancet*. 1999;353(9166):1789-92. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07546-1
- Freathy RM, Bennett AJ, Ring SM, Shields B, Groves CJ, Timpson NJ, et al. Type 2 Diabetes Risk Alleles Are Associated With Reduced Size at Birth. *Diabetes*. 2009;58(6):1428-33. doi: 10.2337/db08-1739
- Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nature Genetics*. 2010;42(2):105-16. doi: 10.1038/ng.520
- Hales CN. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin*. 2001;60(1):5-20. doi: 10.1093/bmb/60.1.5
- Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2004;9(5):419-25. doi: 10.1016/j.siny.2004.03.001
- Giussani DA, Phillips PS, Anstee S, Barker DJP. Effects of Altitude versus Economic Status on Birth Weight and Body Shape at Birth. *Pediatric Research*. 2001;49(4):490-4. doi: 10.1203/00006450-200104000-00009
- McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutrition*. 2008;12(04):444. doi: 10.1017/s1368980008002401
- Rosario J, Gomez M, Anbu P. Does the maternal micronutrient deficiency (copper or zinc or vitamin e) modulate the expression of placental 11 β hydroxysteroid dehydrogenase-2 per se predispose offspring to insulin resistance and hypertension in later life. 2008.
- Fall CH, Fisher DJ, Osmond C, Margetts BM, Group MMSS. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: a meta-analysis of effects on birth size and length of gestation. *Food and nutrition bulletin*. 2009;30(4 Suppl):S533.
- Lesage J. Prenatal stress induces intrauterine growth restriction and programmes glucose intolerance and feeding behaviour disturbances in the aged rat. *Journal of Endocrinology*. 2004;181(2):291-6. doi: 10.1677/joe.0.1810291
- Phillips DIW. Elevated Plasma Cortisol Concentrations: A Link between Low Birth Weight and the Insulin Resistance Syndrome? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(3):757-60. doi: 10.1210/jc.83.3.757
- Savona-Ventura C, Chircop M. Birth weight influence on the subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Acta diabetologica*. 2003;40(2):101-4.
- Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. *Human Reproduction Update*. 2009;16(3):255-75. doi: 10.1093/humupd/dmp050
- Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(4):409. e1-. e7.
- Jansson N, Pettersson J, Haafiz A, Ericsson A, Palmberg I, Tranberg M, et al. Down-regulation of placental transport of amino acids precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *The Journal of Physiology*. 2006;576(3):935-46. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116509
- Fowden AL, Sferruzzi-Perri AN, Coan PM, Constancia M, Burton GJ. Placental efficiency and adaptation: endocrine regulation. *The Journal of Physiology*. 2009;587(14):3459-72. doi: 10.1113/jphysiol.2009.173013
- Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Gluckman PD. A model of intrauterine growth retardation caused by chronic maternal undernutrition in the rat: effects on the somatotropic axis and postnatal growth. *Journal of Endocrinology*. 1996;150(2):231-42. doi: 10.1677/joe.0.1500231
- Coan PM, Vaughan OR, Sekita Y, Finn SL, Burton GJ, Constancia M, et al. Adaptations in placental phenotype support fetal growth during undernutrition of pregnant mice. *The Journal of Physiology*. 2010;588(3):527-38. doi: 10.1113/jphysiol.2009.181214
- Sugden MC, Langdown ML, Munns MJ, Holness MJ. Maternal glucocorticoid treatment modulates placental leptin and leptin receptor expression and maternal-fetal leptin physiology during late pregnancy, and elicits hypertension associated with hyperleptinaemia in the early-growth-retarded adult offspring. *European Journal of Endocrinology*. 2001;145(4):529-39.
- Wen HY, Abbasi S, Kellems RE, Xia Y. mTOR: A placental growth signaling sensor. *Placenta*. 2005;26:S63-S9. doi: 10.1016/j.placenta.2005.02.004
- Nagarajan R, Hogart A, Gweye Y, Martin MR, LaSalle JM. Reduced MeCP2 Expression is Frequent in Autism Frontal Cortex and Correlates with Aberrant MECP2 Promoter Methylation. *Epigenetics*. 2014;1(4):172-82. doi: 10.4161/epi.1.4.3514
- Waterland RA. Epigenetic epidemiology of obesity: application of epigenomic technology. *Nutrition Reviews*. 2008;66:S21-S3. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00060.x
- Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(49):19351-6. doi: 10.1073/pnas.0707258104
- Waterland RA, Keller Mayer R, Rached MT, Tatevian N, Gomes MV, Zhang J, et al. Epigenomic profiling indicates a role for DNA methylation in early postnatal liver development. *Human Molecular Genetics*. 2009;18(16):3026-38. doi: 10.1093/hmg/ddp241
- Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *The Journal of nutrition*. 2005;135(6):1382-6.

DOI: 10.14341/OMET2015310-17

38. Lillycrop KA, Phillips ES, Torrens C, Hanson MA, Jackson AA, Burdge GC. Feeding pregnant rats a protein-restricted diet persistently alters the methylation of specific cytosines in the hepatic PPAR α promoter of the offspring. *British Journal of Nutrition*. 2008;100(02). doi: 10.1017/s0007114507894438
39. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJL. Epigenetic Modification of the Renin-Angiotensin System in the Fetal Programming of Hypertension. *Circulation Research*. 2007;100(4):520-6. doi: 10.1161/01.res.0000258855.60637.58
40. Thompson RF, Fazzari MJ, Niu H, Barzilai N, Simmons RA, Greally JM. Experimental Intrauterine Growth Restriction Induces Alterations in DNA Methylation and Gene Expression in Pancreatic Islets of Rats. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(20):15111-8. doi: 10.1074/jbc.M109.095133
41. DelCurto H, Wu G, Satterfield MC. Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2013;16(4):385-91.
42. Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE. Early life nutrition and metabolic programming. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1212(1):78-96. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05798.x
43. Brenseke B, Prater MR, Bahamonde J, Gutierrez JC. Current thoughts on maternal nutrition and fetal programming of the metabolic syndrome. *Journal of pregnancy*. 2013;2013.
44. Symonds ME, Mendez MA, Meltzer HM, Koletzko B, Godfrey K, Forsyth S, et al. Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2013;62(2):137-45.

Дзгоева Фатима Хаджимуратовнак.м.н., ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
E-mail: fatima.dzgoeva@gmail.com