

А.В. Шайтарова¹, О.С. Доготарь², Л.А. Суплотова¹¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация² ООО «Нестле Россия», Москва, Российская Федерация

Метаболическое программирование здоровья ребенка: роль модифицируемых факторов антенатального периода и раннего детства

Контактная информация:

Шайтарова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института материнства и детства Тюменского государственного медицинского университета

Адрес: 625023, Тюмень, ул. Одесская, д. 54, e-mail: anna221175@gmail.com

Статья поступила: 04.06.2026, принята к печати: 16.08.2026

Первые 1000 дней жизни являются критическим периодом для метаболического программирования человека. Действие неблагоприятных факторов в это время через эпигенетические механизмы ассоциировано с высоким риском развития ожирения, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Контроль управляемых факторов риска на этапах прекоцепционной подготовки, беременности и раннего детства открывает новые перспективы для первичной профилактики указанных заболеваний. В настоящем обзоре обобщены современные данные о модифицируемых факторах риска, действующих в прекоцепционный, антенатальный и ранний постнатальный периоды, их влиянии на эпигенетическое программирование и ассоциации с развитием ожирения у детей. Обсуждается необходимость разработки и внедрения профилактических стратегий в периоде до зачатия и в первые 2 года жизни ребенка.

Ключевые слова: эпигенетика, ожирение, антенатальный период, младенчество, модифицируемые факторы риска, белок, олигосахариды грудного молока

Для цитирования: Шайтарова А.В., Доготарь О.С., Суплотова Л.А. Метаболическое программирование здоровья ребенка: роль модифицируемых факторов антенатального периода и раннего детства. Вопросы современной педиатрии. 2026;25(4):330–343. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i4.3079>

ВВЕДЕНИЕ

События, происходящие на ранних стадиях развития — прекоцепционного, внутриутробного, неонатального периодов — могут оказывать влияние на характер роста и развития в более позднем возрасте, главным образом, посредством эпигенетических модификаций ДНК внутриутробного ребенка и новорожденного [1, 2]. Первые 1000 дней жизни — это критический период для

формирования здоровья в долгосрочной перспективе, особенно в отношении метаболического программирования — формирования обмена веществ и регуляторных систем внутриутробного ребенка под влиянием средовых факторов, которое ассоциировано с высоким риском или, напротив, протективным эффектом в отношении метаболических и соматических заболеваний в последующие периоды жизни [3]. Сейчас уже не вызы-

Anna V. Shaitarova¹, Olesya S. Dogotar², Lyudmila A. Suplotova¹

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

² Nestle Russia LLC, Moscow, Russian Federation

Metabolic Programming of Child Health: the Role of Modifiable Factors in the Antenatal Period and Early Childhood

The first 1000 days of life represent a critical window for metabolic programming. Adverse exposures during this period, acting through epigenetic mechanisms, can predispose individuals to obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease across the lifespan. Identifying modifiable risk factors and implementing early interventions offers substantial potential for primary disease prevention. This review aims to consolidate evidence on modifiable risk factors operating during the periconceptional, antenatal, and early postnatal periods, and their impact on epigenetic programming and childhood obesity risk, underscoring the need for preventive strategies starting as early as the preconceptional period and continuing through the first two years of life.

Keywords: epigenetics, obesity, antenatal period, infancy, modifiable factors, protein, human milk oligosaccharides

For citation: Shaitarova Anna V., Dogotar Olesya S., Suplotova Lyudmila A. Metabolic Programming of Child Health: the Role of Modifiable Factors in the Antenatal Period and Early Childhood. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(4):330–343. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i4.3079>

вает сомнений тот факт, что неблагоприятные события на ранних этапах развития эмбриона и внутриутробного ребенка ассоциированы с высоким риском развития ожирения [4, 5], сахарного диабета [6], артериальной гипертензии [7, 8], нарушения становления нейроэндокринных регуляторных систем, ответственных за контроль пищевого поведения и энергетического обмена [9], развития метаболически ассоциированной стеатозной болезни печени [10]. В числе неблагоприятных факторов описаны ожирение у матери [11] и избыточный гестационный набор массы тела [12–14], курение матери [15], гестационный сахарный диабет [16, 17], артериальная гипертензия [18, 19] и стресс [20] у матери во время беременности, антенатальное применение синтетических глюкокортикоидов [21, 22]. В неонатальном периоде на эпигенетические процессы могут влиять способ родоразрешения (кесарево сечение или роды через естественные родовые пути) [23, 24], масса тела при рождении [25–27], вид вскармливания (грудное или искусственное) [28], избыточное потребление белка в младенчестве [29, 30], воздействие эндокринных дизрапторов [31–33] и микробиом кишечника [34–36] (рис. 1).

В этой статье представлен обзор результатов современных исследований, в которых изучали управляемые факторы риска и эпигенетические изменения, ассоциированные с высоким риском развития ожирения, реализующиеся в преконцепционный и антенатальный периоды развития, а также в первые годы жизни. Огромный потенциал новых стратегий профилактики детского ожирения с самого начала жизни еще не реализован. Недостаточно

активное внедрение результатов исследований в клиническую практику может быть связано с ограниченным пониманием моделей поведения в отношении здоровья в семье в течение первых 1000 дней после рождения ребенка, недостатком доступных инструментов прогнозирования детского ожирения в раннем возрасте и трудностями в разработке, внедрении и оценке стратегий профилактики детского ожирения.

МЕХАНИЗМЫ АНТЕНАТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Неблагоприятное влияние факторов риска на внутриутробного ребенка может обуславливать нарушение процессов развития и стойкую дисфункцию адаптационных систем, в том числе эндокринной и сердечно-сосудистой [37]. Нарушение развития проявляется в виде задержки внутриутробного роста ребенка или формирования структурных пороков и возникает в результате высокоинтенсивного или токсического влияния средовых факторов [38]. Нарушение адаптации опосредуется механизмами, которые вызывают реорганизацию процесса нормального развития внутриутробного ребенка с целью перераспределения его физиологических ресурсов для обеспечения выживания в неблагоприятных условиях окружающей среды [39]. Нарушение адаптации реализуется через моделирование развития тканей, изменения эндокринной системы и стойкие нарушения экспрессии генов [39]. Последнее является одним из фундаментальных механизмов прямого влияния неблагоприятных факторов на рост и развитие внутриутроб-

Рис. 1. Немодифицируемые и модифицируемые факторы риска развития ожирения у детей (адаптировано с изменениями из [2, 3])
Fig. 1. Modifiable and non-modifiable factors affecting the risk of childhood obesity (modified from [2, 3])



Примечание. МТ — масса тела; СД — сахарный диабет; ЭД — эндокринные дизрапторы; ГК — глюкокортикоиды.

Note. BM (MT) — body mass; DM (CD) — diabetes mellitus; EDs (ЭД) — endocrine disruptors; GC (ГК) — glucocorticoids.

ного ребенка. Эпигенетическая регуляция активности генов реализуется путем модуляции их экспрессии без изменения последовательности нуклеотидов ДНК и без преобразования структуры самих генов [40]. Процессы реализации эпигенетических механизмов включают в себя ДНК-метилирование, модификации гистоновых белков, которые «упаковывают» ДНК в ядре клетки, сопровождающиеся последующей авторегуляцией специфических факторов транскрипции, микроРНК-интерференцию [41]. Эпигенетические модификации, ассоциированные с высоким риском нарушений развития ребенка и возникновения заболеваний у взрослых, могут передаваться последующим поколениям. Так, эпигенетически опосредованная трансгенерационная передача предрасположенности к развитию ожирения относится к явлению, при котором воздействие окружающей среды в одном поколении (F0) приводит к эпигенетическим модификациям в зародышевой линии (сперматозоидах или ооцитах), которые затем передаются последующим поколениям (F1, F2, F3 и т.д.) без какого-либо дальнейшего прямого воздействия первоначального фактора окружающей среды [42]. Потенциальные эпигенетические механизмы, участвующие в трансгенерационной передаче предрасположенности к метаболическим расстройствам, включают изменения в паттернах метилирования в ключевых генах, регулирующих рост, обмен веществ и гормональный баланс (*IGF2*, *INS-IGF2*, *GNAS*, *MEG3*, *IL10*, *LEP*) в гаметам, перенос некодирующих РНК и изменения ацетилирования гистонов [42].

ПРЕГАВИДАРНЫЙ ИЗБЫТОК И ИЗБЫТОЧНЫЙ ГЕСТАЦИОННЫЙ НАБОР МАССЫ ТЕЛА У МАТЕРИ

Избыточная масса тела и ожирение у женщин репродуктивного возраста, а также избыточный гестационный набор массы тела являются наиболее распространенными модифицируемыми факторами риска, ассоциированными с неблагоприятным течением беременности, акушерскими и перинатальными исходами, а также отдаленными исходами здоровья у ребенка. По данным обзора Н.В. Яковлева, исходная (до беременности) масса тела женщины и динамика ее прибавки во время беременности ассоциированы с высоким риском развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии и оперативного родоразрешения [43]. Кроме того, избыточный гестационный набор массы тела — независимый фактор риска макросомии и неонатальной гипогликемии, причем выраженность макросомии увеличивается пропорционально величине прибавки массы тела у беременной [43]. В других исследованиях показана положительная связь между избыточным гестационным набором массы тела матери и составом тела ребенка (жировая масса и процент жира) [3]. Избыточная гестационная прибавка массы тела у матери может способствовать усилению адипогенеза у внутриутробного ребенка за счет трансплацентарного переноса свободных жирных кислот от матери, а также за счет образования свободных жирных кислот *de novo* из липогенных субстратов, в частности глюкозы [3]. Кроме того, избыточное образование жировой ткани у женщины на ранних сроках беременности может быть ассоциировано со снижением чувствительности к инсулину и толерантности к глюкозе, что потенциально обуславливает повышенное поступление глюкозы к внутриутробному ребенку [3]. Причем чрезмерный гестационный набор массы тела в I и II триместрах ассоциирован с большим риском избыточной массы тела у ребенка в старшем возрасте по сравнению с избыточным набором массы тела в III триместре [3].

По результатам метаанализа данных более 162 тыс. наблюдений (матери и их дети из 37 когорт Европы, Северной Америки и Австралии), индекс массы тела (ИМТ) женщины до беременности и чрезмерный гестационный набор массы тела независимо и вместе с тем положительно связаны с высоким риском избыточной массы тела и ожирения у ребенка в последующем, при этом наиболее сильный эффект показан для возраста 5–10 лет. Согласно этим же данным, от 21,7 до 41,7% распространенности избыточной массы тела / ожирения у детей обусловлено избыточной массой тела и ожирением у матери до наступления беременности, от 11,4 до 19,2% — чрезмерным гестационным набором массы тела [13]. В обзоре и рекомендациях консорциума EndObesity [44] показано, что избыток массы тела и ожирение у матери до беременности ассоциированы с большим влиянием на риск развития ожирения у детей, чем избыточная гестационная прибавка массы тела матери. Консорциум рекомендует смещать фокус профилактики с собственно беременности на прекоцепционный этап с проведением скрининга и коррекции массы тела женщин репродуктивного возраста, индивидуального консультирования по питанию и физической активности. Подчеркивается важность междисциплинарного взаимодействия акушеров-гинекологов, эндокринологов и педиатров при консультировании пар, планирующих беременность, в процессе определения программы профилактических мероприятий для предупреждения детского ожирения [4].

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ И ГЕСТАЦИОННЫЙ ДИАБЕТ У МАТЕРИ

Гипергликемия и гестационный диабет у матери оказывают долгосрочное влияние на здоровье потомства (развитие ожирения, инсулинорезистентности, дисфункции β -клеток, снижение толерантности к глюкозе, развитие сердечно-сосудистых заболеваний) посредством эпигенетического программирования. М. Franzago и соавт. (2024) [45] описали отрицательную связь между метилированием ДНК гена *MC4R* (ген рецептора меланокортина 4, регулирует массу тела и аппетит) в клетках на фетальной стороне плаценты и массой тела ребенка при рождении у матерей с гестационным диабетом ($r = -0,630$; $p = 0,011$). При этом доля метилированной ДНК гена *MC4R* была ниже у детей, рожденных женщинами с гестационным диабетом (CrG1: $2,8 \pm 3,0\%$, CrG2: $3,8 \pm 3,3\%$), по сравнению с детьми, рожденными матерями без гестационного диабета (CrG1: $6,9 \pm 6,2\%$, CrG2: $6,8 \pm 5,6\%$; $p < 0,001$ и $0,0033$ соответственно), и отрицательно коррелировала с массой тела, окружностью головы и длиной тела при рождении. Вместе с тем, доля метилированной ДНК гена *LPL* (ген липопротеинлипазы) была выше в клетках на фетальной стороне плаценты при наличии ожирения у матери по сравнению с нормальной массой тела ($66,0 \pm 14,4\%$ против $55,7 \pm 15,2\%$; $p = 0,037$). При этом доля метилированной ДНК была связана с концентрацией общего холестерина ($r = 0,770$, $p = 0,015$) и холестерина липопротеинов низкой плотности у матери ($r = 0,783$, $p = 0,012$). Эти результаты подтверждают роль метилирования ДНК генов *MC4R* и *LPL* у матери в программировании здоровья внутриутробного ребенка.

Гестационный диабет вызывает увеличение транспорта глюкозы через плаценту к внутриутробному ребенку. В результате инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) в плаценте стимулируют фетальную гиперинсулинемию, что приводит к макросомии, повышая риск развития гипертонии и инсулинорезистентности в детском и подростковом возрасте [46]. Кроме того, более

высокая концентрация IGF-1 в плаценте ассоциирована с большей массой плаценты и внутриутробного ребенка, а также жировой и безжировой массой тела при рождении [3]. С долей жировой массы и общей массы жира при рождении положительно связана и концентрация IGF-1 в пуповине [47].

Гестационный диабет у матери связан с исходами здоровья в детстве не только через метаболизм глюкозы, но и, согласно результатам метаболомных исследований, через метаболизм нутриентов (сахара, липидов, аминокислот) [14]. Свободные жирные кислоты и глюкоза могут независимо способствовать избыточному росту внутриутробного ребенка из-за увеличения доступности метаболитических субстратов [48, 49]. Исследование на лабораторных животных показало, что внутриутробное воздействие гипергликемии увеличивает риск избыточной массы тела у потомства, что приводит к «неправильному» программированию у него гипоталамических нейропептидергических нейронов [3].

КУРЕНИЕ МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Не вызывает сомнений, что курение матери во время беременности увеличивает у ребенка риск избыточной массы тела и ожирения в детстве [50, 51]. Анализ охватил 14 наблюдательных исследований, в которых участвовали более 84 тыс. детей. Было установлено, что дети, чьи матери курили во время беременности, имели повышенный риск избыточной массы тела (в возрасте от 3 до 33 лет) по сравнению с детьми некурящих матерей. Объединенная скорректированная оценка отношения шансов (ОШ) составила 1,50 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,36–1,65) [51]. В другом метаанализе (2017) объединены данные 39 исследований, в которых участвовали более 236 тыс. детей из Европы, Австралии, Северной Америки, Южной Америки и Азии. Также показано, что курение матерей во время беременности повышает риск развития избыточной массы тела у детей (ОШ 1,37, 95% ДИ 1,28–1,46) и детского ожирения (ОШ 1,55, 95% ДИ 1,40–1,73, I^2 24%) [52]. Связь курения с избыточной массой тела у детей возникает независимо от массы тела при рождении или роста внутриутробного ребенка и послеродового набора массы тела. Механизмы влияния курения матери во время беременности на массу тела ребенка не определены. Вероятными причинами являются никотин, проникающий через плаценту, и монооксид углерода, которые приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока, развитию хронической гипоксии, повышающей риск развития метаболитических осложнений [53]. Другим возможным механизмом является изменение состава кишечной микробиоты у курящих матерей и их детей, а именно преобладание *Firmicutes*, продуцирующих бутират, повышение концентрации которого ассоциируется с избыточной массой тела. Механизм влияния бутирата, скорее всего, связан с образованием избыточных субстратов для цикла лимонной кислоты и биосинтеза липидов. Увеличение количества *Flavonifractor* (*Eubacterium plautii*) и *Lachnospiraceae* связано с продукцией провоспалительных цитокинов, играющих роль в повышении массы тела [51]. Курение матерей связано также с гиперметилированием промотора гена инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-2) и гена нейротрофического фактора мозга (BDNF), участвующих в регуляции роста и процесса насыщения [54]. В этой связи очевидно, что профилактика избыточной массы тела у детей должна включать в себя полный отказ матери от курения еще на этапе прекоцепционной подготовки и во время беременности, а также активное информирование женщин

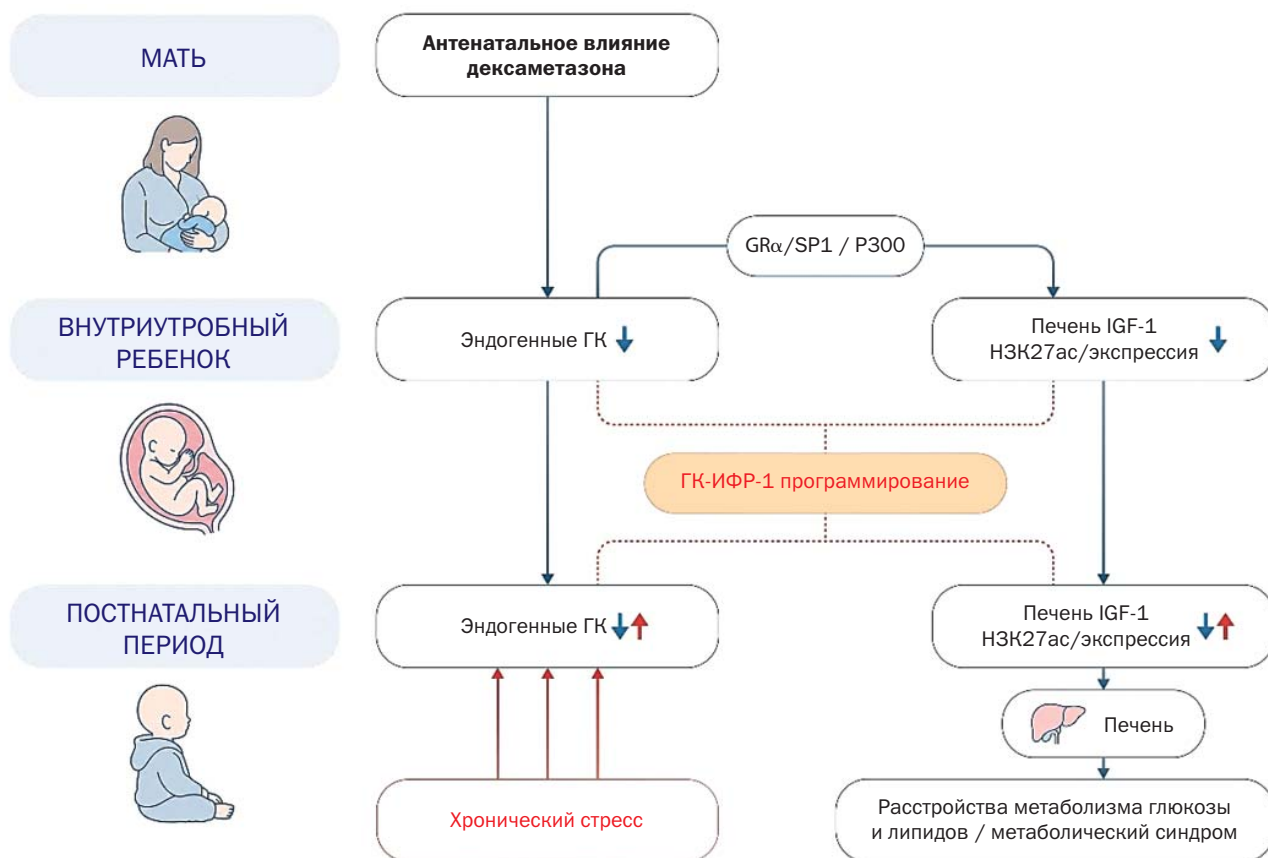
репродуктивного возраста о долгосрочных эпигенетических последствиях для здоровья ребенка. Хотя стоит отметить, что отказ от курения до беременности все же имеет большее положительное влияние на состояние здоровья ребенка, в том числе в отношении снижения риска развития избыточной массы тела и ожирения [51].

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС И АНТЕНАТАЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

Эндогенные глюкокортикоиды при стрессе беременной женщины и экзогенные глюкокортикоиды, применяемые в ранние сроки гестации, ассоциированы с формированием неблагоприятной внутриутробной среды, оказывают негативное влияние на развивающийся организм ребенка, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, метаболизм и пищевое поведение в постнатальном периоде [55–57]. В высоких концентрациях глюкокортикоиды способны преодолевать ферментативный плацентарный барьер, роль которого частично выполняет активная 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа 2 (11 β -ГСД2) [22]. В организме внутриутробного ребенка эти гормоны связываются с широко представленными в цитоплазме клеток глюкокортикоидными рецепторами, влияя таким образом на процессы развития и функционирования различных систем организма [22]. После связывания рецепторный комплекс перемещается в ядро, где взаимодействует с ДНК. Через связь со специфическими регуляторными последовательностями — глюкокортикоид-чувствительными элементами — происходит модуляция транскрипции генов и, как следствие, изменение синтеза соответствующих белков [22]. Глюкокортикоидные рецепторы не опосредуют эти эффекты самостоятельно, а рекрутируют транскрипционные коактиваторы и корепрессоры, такие как активирующий протеин 1 (AP-1) и цитоплазматический фактор транскрипции (NF- κ B), регулирующие транскрипцию генов-мишеней [58]. В проспективном когортном исследовании было установлено, что внутриутробное воздействие кортикотропин-рилизинг-гормона, высвобождаемого в высоких концентрациях при стрессе у матери, ассоциировано с последующим ускоренным постнатальным набором массы тела [59]. При этом уровень концентрации кортизола в плаценте положительно коррелировал со степенью увеличения массы тела в течение первых 5 лет жизни [60]. Положительная взаимосвязь между пренатальным стрессом и ожирением у детей становится более очевидной с возрастом [20]. Н. Xiao и соавт. показали, что пренатальное влияние эндогенных и экзогенных глюкокортикоидов в высоких концентрациях может быть ассоциировано с повышенным риском развития резистентности к инсулину и типичных проявлений метаболического синдрома у взрослого потомства, включая гипергликемию, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию и накопление липидов в различных органах [58]. Кроме того, установлено, что пренатальный дексаметазон в высоких концентрациях снижает уровень кортикостерона в сыворотке и подавляет сигнализацию печеночного инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1). Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили [58], что низкая концентрация эндогенного кортикостерона ассоциирована с выраженностью ацетилирования гистона 3 лизина 27 (H3K27ac) в области промотора IGF1 и его экспрессией, блокируя глюкокортикоидный рецептор альфа, специальный белок 1 и P300 в ядре, что приводит к ингибированию дифференцировки гепатоцитов и дисплазии печени (рис. 2). Р. Nguyen и соавт. показали, что антенатальное применение дексаметазона в высоких дозах

Рис. 2. Ключевые эпигенетические механизмы, определяющие риск развития метаболического синдрома вследствие антенатального влияния эндогенных и экзогенных глюкокортикоидов

Fig. 2. Key epigenetic mechanisms determining the risk of metabolic syndrome following antenatal exposure to endogenous and exogenous glucocorticoids



Примечание. ГК — глюкокортикоиды; GRα — глюкокортикоидный рецептор альфа; SP1 — транскрипционный фактор специальный протеин 1; P300 — транскрипционный коактиватор P300; IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; H3K27ac — ацетилирование гистона 3 лизина 27.

Note. GC (ГК) — glucocorticoids; GRα — glucocorticoid receptor alpha; SP1 — transcription factor Specificity protein 1; P300 — transcriptional coactivator P300; IGF-1 — insulin-like growth factor 1; H3K27ac — histone H3 lysine 27 acetylation.

ассоциировано с повышением экспрессии надпочечниковой фенилэтанол-*N*-метилтрансферазы (PNMT) [61]. Этот фермент катализирует *S*-аденозилметионин-зависимое *N*-метилирование норадреналина с образованием адреналина. Экспрессия и активность PNMT определяют конечную стадию превращения катехоламинового пути и влияют на относительное соотношение норадреналина и адреналина в тканях с преобладанием последнего. Н. Peltsch и соавт. показали, что сверхэкспрессия гена *PNMT* в надпочечниках, сердце и стволе мозга вызывает изменение регуляции транскрипции и вносит вклад в формирование гипертензивного фенотипа [62].

С учетом мирового опыта использования глюкокортикоидов в периоде беременности в настоящее время действует правило: начинать терапию глюкокортикоидами следует только при наличии очень веских оснований [63]. Беременность остается одним из главных ограничений к назначению или продолжению терапии глюкокортикоидами. Применение глюкокортикоидов у беременных оправданно лишь в случае, когда положительный эффект от их применения значительно превышает возможный риск долговременных отрицательных последствий. К таким показаниям относятся высокий риск преждевременных родов (с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных); активные аутоиммунные и ревматические заболевания

у беременных (с целью снижения риска тяжелых осложнений у женщины) [63].

БЫСТРЫЙ РОСТ И НАБОР МАССЫ ТЕЛА РЕБЕНКОМ

Быстрый рост и набор массы тела в первые 2 года жизни и особенно в первые 4–6 мес являются фактором риска избыточной массы тела или ожирения как в детстве (в возрасте 6–8 лет) [64], так и во взрослом возрасте (20 лет) [64]. В частности, в проспективном когортном исследовании (более 19 тыс. участников) было показано, что риск развития избыточной массы тела повышается на 38% (95% ДИ 32–44) у детей в возрасте 7 лет при увеличении средних ежемесячных прибавок массы тела на 100 г в месяц в течение первых 4 мес жизни, причем независимо от массы тела при рождении [65]. В последующие годы более двадцати исследований показали похожую связь между быстрым набором массы тела в раннем детстве и риском развития ожирения в последующие годы [66]. В когортном исследовании ALSPAC было установлено, что среди детей с массой тела более 75-го перцентиля в возрасте 8 и 18 мес риск развития ожирения в возрасте 7 лет был выше в 3,13 (95% ДИ 1,43–6,85) и в 2,65 раза (95% ДИ 1,25–5,59) соответственно. У детей с анамнезом быстрого роста в период от 0 до 2 лет риск ожирения в возрасте 7 лет был выше в 2,6 раза (95% ДИ

1,09–6,16) [66]. В систематическом обзоре и метаанализе данных отдельных исследований (2024) было установлено, что дети с быстрым ростом в первые два года жизни в два раза чаще имели избыточную массу тела в возрасте до 18 лет по сравнению с теми, у кого не было ускоренного постнатального роста, особенно в первые 3 мес жизни [64]. Так как грудное вскармливание снижает риск быстрого роста в первые 2 года жизни ребенка [67], поддержка грудного вскармливания считается идеальной стратегией профилактики избыточной массы тела и ожирения у детей [67].

РОЛЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

По данным метаанализа (2020) результатов 26 исследований, в которых участвовали более 332 тыс. детей, была обнаружена отрицательная корреляция между продолжительностью грудного вскармливания и риском развития ожирения у детей в возрасте от 2 до 6 лет. По сравнению с детьми без грудного вскармливания у младенцев, которых кормили грудью 3–6 мес или более 6 мес, риск развития раннего ожирения был ниже на 4 и 33% соответственно [68]. По результатам систематического обзора и метаанализа B.L. Horta и соавт. (2015) [69] показано, что если дети в младенчестве находились на грудном вскармливании, то у них в возрасте 1–9 лет распространенность избыточной массы тела или ожирения была ниже на 26% (95% ДИ 21–32), в возрасте 10–18 лет — на 37% (95% ДИ 27–46), а в возрасте старше 20 лет — на 12% (95% ДИ 6–18). Защитный эффект был более заметным у подростков по сравнению со взрослыми — вероятно, из-за совокупного влияния других факторов окружающей среды, которые со временем могут ослаблять влияние грудного вскармливания [66]. В другом систематическом обзоре (2024) были обобщены результаты 3 рандомизированных и 24 когортных (лонгитюдных) исследований [70]. Показано, что дети исключительно или преимущественно на грудном вскармливании в возрасте с 3 до 12 мес имели более низкий ИМТ, чем те, кто был на искусственном или смешанном вскармливании. Различия в ИМТ между группами были заметны с возраста от 7 мес до 8 лет, при этом различия в величине ИМТ между группами увеличивались с возрастом. Кроме того, в 12 из 15 когортных исследований была выявлена положительная связь между продолжительностью грудного вскармливания и более низкими значениями ИМТ до возраста 18 лет.

Предложено несколько гипотез о возможных механизмах снижения риска развития избыточной массы тела и ожирения в результате грудного вскармливания [71]. Одно из объяснений связано с наличием в грудном молоке биоактивных компонентов (грелин, адипонектин и лептин), регулирующих аппетит ребенка. Кроме того, исключительно грудное вскармливание вызывает более значительные вариации метилирования ДНК (количество присоединенных метильных групп) в младенчестве, чем в другие периоды роста ребенка. На уровне всего генома 13 участков CpG у девочек и 2 участка CpG у мальчиков опосредуют связь между исключительно грудным вскармливанием и ИМТ [71]. У детей, находившихся на исключительно грудном вскармливании в течение 3–5 мес, общая вариация (суммарная мера эпигенетических изменений по множеству CpG-сайтов в геноме) метилирования ДНК была связана с более медленным увеличением ИМТ в первые 6 лет жизни по сравнению с отсутствием грудного вскармливания [71]. Эти данные подтверждают важность раннего постнатального периода

как критического периода развития, в течение которого могут возникать значимые изменения метилирования ДНК, потенциально снижающие вероятность формирования избыточной массы тела и ожирения от младенчества до раннего детства.

B.C. Melnik и соавт. (2024) [72] на основании обзора результатов исследований также показали, что искусственное вскармливание ассоциировано с более высоким риском нарушения эпигенетического программирования на уровне метилирования ДНК и более высокой экспрессией гена РНК-деметилазы, ассоциированного с жировой массой и ожирением (*FTO* — fat mass and obesity associated), указывая таким образом на дальнейшие отклонения в РНК-метиломе. Авторы подчеркивают, что общее количество поступающего в организм белка, а также кинуренин, аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA — валин, лейцин, изолейцин), микроРНК экзосом молока (milk exosomal miRNAs), НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) являются ключевыми регуляторами, изменяющими активность и экспрессию гена *FTO*. Повышение активности в цепочке *FTO*-mTORC1-S6K1 может эпигенетически подавлять путь WNT/ β -катенина, усиливая тем самым пролиферацию адипоцитов и адипогенез. Индуцированные детской молочной смесью *FTO*-зависимые изменения метилома N6-метиладенозиновой (m6A) РНК могут представлять собой неблагоприятные молекулярные события в постнатальном адипогенезе и развитии ожирения [72].

Важно отметить, что содержание белка в грудном молоке ниже, чем в стандартных детских молочных смесях, а быстрый рост младенцев в течение первых 1000 дней жизни ассоциируется именно с его избыточным количеством [73]. Более того, согласно результатам систематического обзора (2022), потребление животного белка, особенно молочного, ассоциируется с более высоким ИМТ у детей, вероятно, за счет увеличения концентрации BCAA в плазме [74]. Как следствие, происходит повышение концентрации анаболических гормонов (инсулин, IGF-1) в ответ на более высокое количество поступающего белка и повышенную концентрацию BCAA. B. Koletzko и соавт. показали [75, 76], что младенцы, получавшие детские молочные смеси с высоким содержанием белка, имели более высокий z-score ИМТ в возрасте 6, 12 и 24 мес, чем дети на грудном вскармливании.

Несмотря на десятилетия разработок оптимального состава детских молочных смесей, добавление ГОС (галактоолигосахариды) и ФОС (фруктоолигосахариды), длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, паттерны роста и формирование состава тела различаются между младенцами на искусственном и грудном вскармливании [77]. Учитывая влияние повышенного уровня белка в детских молочных смесях на ИМТ, снижение содержания белка в детской смеси может быть одной из профилактических стратегий, направленных на снижение риска последующего ожирения у детей. Как известно, содержание белка в грудном молоке снижается на протяжении лактации [78], а концентрация белка в детских смесях остается постоянной или даже увеличивается [79]. Как следствие, потребление белка в течение первых 6 мес жизни у детей на искусственном вскармливании выше на 66–70% по сравнению с детьми на грудном вскармливании [79]. Производителями детского питания в разные годы предпринимались многочисленные попытки снизить уровень белка в детской смеси, но существующие технологии позволяли уменьшить его количество только до 1,4 г/100 мл, что все еще существенно выше

содержания белка в грудном молоке (0,9–1,2 г/100 мл) [70]. Трудность в том, что дальнейшее уменьшение содержания белка в молочной смеси приводит к снижению содержания незаменимой аминокислоты триптофана — предшественника серотонина, важного нейромедиатора, оказывающего разностороннее положительное влияние на здоровье ребенка [80]. Единственной на сегодняшний день смесью, в которой удалось снизить содержание белка до 1,2 г/100 мл благодаря запатентованной технологии, является NAN OPTIPRO (Nestlé, Нидерланды). Суть технологии заключается в удалении особой белковой фракции — β -казеингликомакропептида, содержащего более высокое количество BCAA, тогда как количество триптофана остается на прежнем уровне [81]. В многоцентровом европейском исследовании с участием 1138 здоровых детей на искусственном вскармливании было показано, что потребление детской смеси со сниженным уровнем белка (до 1,2 г/100 мл) снижает концентрацию инсулиногенных аминокислот в плазме крови, а также продукцию IGF-1 и инсулина. Более того, использование смеси со сниженным содержанием белка ассоциировалось со снижением частоты случаев избыточной массы тела и ожирения к 7-летнему возрасту [82, 83].

ВЛИЯНИЕ ОЛИГОСАХАРИДОВ ГРУДНОГО МОЛОКА НА ТРАЕКТОРИЮ РОСТА

Изучение влияния олигосахаридов грудного молока (ОГМ) на рост и развитие детей — относительно новая область клинических исследований. По данным ряда исследований, у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, концентрации отдельных ОГМ (измеренных в некоторых случаях в произвольные временные точки) ассоциированы с массой тела, ростом и иногда — с составом тела. Например, более высокая концентрация 2'-фукозиллактозы (2'FL), наиболее распространенного ОГМ среди матерей-секреторов (имеющих в составе грудного молока α 1,2-фукозилированные олигосахариды) [84], ассоциирована с увеличением жировой массы к возрасту 5 мес [85], массой тела и ростом ребенка до 1 года [86], а также величиной z-score соотношения массы тела и роста в возрасте до 4 лет [87]. Напротив, более высокие концентрации лакто-N-неотетраозы (LNnT) и общее разнообразие ОГМ были связаны с более низким риском ожирения и избыточной массы тела у младенцев [86, 88]. Кроме того, у матерей-секреторов более высокие концентрации сialiлированных ОГМ через месяц после родов связаны с меньшей частотой ускоренного постнатального роста в младенчестве, что является потенциальным маркером пониженного риска ожирения в более позднем детском возрасте [89]. Однако сообщаемые ассоциации между ОГМ и ростом в младенчестве и более поздних периодах детства неоднозначны, что, возможно, обусловлено различиями в секреторном статусе женщин, который определяется полиморфизмом гена фукозилтрансферазы 2 (*FUT2*), влияющим на способность синтезировать олигосахариды определенной структуры, и временем сбора образцов грудного молока [86, 90]. Важно отметить, что в клинических исследованиях не установлена причинно-следственная связь между скоростью постнатального роста и концентрацией отдельных видов ОГМ [86, 89, 91], а также не учтены эффекты всего спектра ОГМ, присутствующих в грудном молоке [87]. Многочисленные ОГМ, обнаруженные в грудном молоке, вероятно, функционально (на уровне биологических эффектов) взаимосвязаны, в том числе и в отношении влияния на рост и массу тела младенца [89, 91]. Тем не менее, в исследованиях, в которых изучали эффекты разнообразия ОГМ, противо-

речивые данные об ассоциации с ростом младенцев могли быть искажены наличием ожирения у матери [16], ее секреторным статусом [87], методами количественного определения ОГМ [87], концентрациями сопутствующих макро- и микронутриентов грудного молока [87]. Нет убедительных данных в отношении того, что более высокое содержание 2'FL в грудном молоке является основным фактором, определяющим увеличение массы тела младенца, ИМТ или высокий риск ожирения [87, 92].

В настоящее время в детские смеси добавляют 2'- и 3'-фукозиллактозу, LNnT, лакто-N-тетраозу (LNT), 3'-сиалиллактозу (3'SL), 6'-сиалиллактозу (6'SL) и дифукозиллактозу (DFL) [93]. Для оценки влияния ОГМ на риск развития ожирения у детей было предложено несколько механизмов действия. В частности, предлагается считать, что ОГМ действуют как пребиотики и, соответственно, поддерживают популяции нескольких родов бактерий, включая *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Bacteroides* и *Lactobacillus* [84]. Численность многих из этих таксонов снижается в кишечном микробиоме взрослых с ожирением, хотя это явление зависит от вида в пределах родов *Bacteroides* и *Lactobacillus* [94]. Эти бактерии могут продуцировать из ОГМ короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и производные индола, например метаболиты триптофана [84, 95]. У людей КЦЖК могут повышать в крови концентрацию пептида YY и лептина [84, 96, 97]. Эти гормоны регулируют пищевое поведение, а также контролируют метаболизм глюкозы и липидов [85, 98].

МИКРОБИОТА И ОЖИРЕНИЕ

Кишечник, как известно, содержит самую сложную микробную экосистему человеческого организма, включающую грибы, археи, вирусы, простейшие, а также около 100 триллионов бактерий и их метаболиты [99]. В рамках проекта Human Microbiome из кишечника человека было выделено 2172 вида микроорганизмов, из них 386 классифицированы как облигатные анаэробы, 12 типов бактерий, 93,5% которых представлены типами *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [99].

Колонизация кишечника ребенка микроорганизмами начинается еще внутриутробно, продолжается во время родов и наиболее активно происходит после рождения, достигая стабильного состава приблизительно к 3–4-летнему возрасту [98]. Нарушение состава кишечной микробиоты в этот период влияет на набор массы тела и ассоциировано с развитием ожирения у детей в возрасте 12–14 лет [98, 100]. Факторами оптимальной микробной колонизации (при которой кишечник заселяется сбалансированным, здоровым сообществом микроорганизмов (комменсалов), обеспечивающих защиту кишечного барьера, формирование иммунологической толерантности и т.д.) являются срочные роды через естественные родовые пути [97, 101], исключительно грудное вскармливание [98, 100], отсутствие приема антибактериальных препаратов [98, 101]. Кроме того, численность и разнообразие кишечной микробиоты у детей грудного и раннего возраста генетически детерминированы [98, 101], а также определяются действием ряда пренатальных (влияние факторов окружающей среды, прием антибиотиков и заболевания во время беременности), интранатальных (способ родоразрешения) и постнатальных (прием антибиотиков, вид вскармливания) факторов [98].

Микробиота кишечника играет ключевую роль в поддержании различных физиологических гомеостатических процессов организма-хозяина, включая ферментацию неперевариваемых пищевых волокон, участие в метаболизме холестерина и желчных кислот, а также косвенно

регулирует настроение и социальное поведение через ось «кишечник — мозг» [98]. Изменения количества или состава кишечной микробиоты могут привести к различным заболеваниям, в том числе могут быть связаны с развитием ожирения [102]. Сравнительный анализ микробиоты кишечника показал значительное увеличение относительной доли бактерий филума *Firmicutes* и снижение доли филума *Bacteroidetes* у детей с ожирением в сравнении с детьми с нормальной массой тела [98]. В исследовании X.M. Li и соавт., выполненном методом секвенирования 16S рПНК, зарегистрировано уменьшение α -разнообразия микробиоты у детей с ожирением по сравнению с их сверстниками с нормальной массой тела [103]. Кроме того, у детей с ожирением обнаружена более высокая относительная численность микроорганизмов рода *Prevotella* и филума *Firmicutes*, тогда как микроорганизмы родов *Sanguibacteroides* и *Bacteroides* были распространены в когорте детей с нормальной массой тела [103]. В исследовании A. Riva [104] выявлено увеличение количества *Ruminococcus* spp. и снижение — *Bifidobacteria* и *Akkermansia muciniphila* в кишечнике у детей с ожирением в сравнении с детьми без ожирения. Исследователями было высказано предположение, что кишечная микробиота индуцирует в первичных эпителиальных клетках кишечника экспрессию полиморфных генов, связанных с ожирением, и в частности гена *PIP5K* (ген 1A фосфатидилинозитол-4-фосфат-5-киназы). Последний является ключевым регулятором сигнального пути PI3K/AKT, играет незаменимую роль в процессах дифференцировки и миграции клеток [105]. Исследования выявили положительную связь между *Akkermansia muciniphila* и генетическими вариантами (однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), в частности *rs4894707*), расположенными рядом с геном *PLD1* (ген фосфолипазы D1), что, в свою очередь, положительно коррелирует с ИМТ [106]. Вместе с этим показано участие фосфолипазы D1 в передаче сигналов в некоторых клеточных процессах, включая пролиферацию клеток, дифференцировку, апоптоз клеток и иммунный ответ, а потеря активности фермента ассоциирована с наличием ожирения и сахарного диабета 2-го типа [107]. Кроме того, установлена сильная корреляция между численностью микроорганизмов рода *Prevotella* и вариантом *rs787394* гена *LYPLAL1* (lysophospholipase-like 1) — участника процессов распределения жира в организме и обеспечения чувствительности к инсулину [108].

У лиц с ожирением обнаружено существенное снижение суммарного количества КЦЖК, продуцируемых микроорганизмами кишечной микробиоты, при одновременном увеличении доли пропионата [109]. Повышение концентрации пропионата ассоциируется с увеличением риска развития сахарного диабета 2-го типа через индукцию сайтов специфического метилирования ДНК в локусе *cg26345888*. Дополнительный анализ показал значимую корреляцию между выраженностью метилирования промоторов генов, кодирующих toll-подобные рецепторы (TLR), и ИМТ [110]. Вместе с этим известно, что активация сигнатуры TLR, и в частности TLR4, модифицирует фосфорилирование сигнальных белков и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов и адипокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкина 6, лептина, резистина и хемокинов) [98]. В свою очередь, TNF- α способен усиливать активацию пути ядерного фактора каппа-би (NF- κ B), что приводит к угнетению экспрессии переносчика глюкозы 4 (GLUT4) и одновременному повышению уровня свободных жирных кислот в плазме, в итоге способствуя развитию

инсулинорезистентности [111]. КЦЖК стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток в тонкой и толстой кишках, способствуют всасыванию питательных веществ, а также модулируют гормоны пептид тирозин-тирозин (PYY) и глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) посредством активации рецептора FFA 2 (free fatty acid receptor 2), также известного как GPR43 (G-protein coupled receptor 43), регулируя путем отрицательной обратной связи обмен энергии и подавление аппетита [112]. Кроме того, КЦЖК также могут ингибировать секрецию жирового фактора FIAF (fasting-induced adipose factor, известного сейчас как angiopoietin-like protein 4 — ANGPTL4). Это приводит к повышению активности липазы и накоплению триглицеридов в жировой ткани, формируя последовательные звенья патогенеза ожирения [113]. В противоположность этому КЦЖК оказывают воздействие на рецепторы, связанные с G-белком GPR41 и GPR43, что приводит к ингибированию накопления липидов в печени, ускорению катаболизма липидов и глюкозы во внепеченочных тканях и улучшению чувствительности к инсулину [114]. Так как на выработку КЦЖК в значительной степени влияет состав кишечной микробиоты, любое нарушение этого баланса может привести к их несбалансированной продукции и увеличению риска развития ожирения.

Метаболиты, вырабатываемые кишечной микробиотой, попадают в системный кровоток главным образом путем всасывания в кишечнике или вследствие изменения проницаемости кишечника, вызванного кишечной микробиотой. КЦЖК существенно влияют на метаболизм жировой ткани [98]. Например, ацетат подавляет липолиз, стимулируемый бета-адренорецепторами в адипоцитах, и этот эффект может быть объяснен ингибированием фосфорилирования гормон-чувствительных липаз [98, 114]. На животных моделях было продемонстрировано, что экзогенные добавки со смесью КЦЖК ингибируют синтез холестерина и уменьшают накопление жира в печени у животных, а механизмы, лежащие в основе этих эффектов, связаны с увеличением окисления жирных кислот в печени и снижением активности синтазы жирных кислот, которые опосредуются сигнальным путем ацетил-КоА-карбоксилазы, активируемой AMP-протеинкиназой [115]. Кроме того, сопровождаемая нарушением функции кишечной микробиоты повышенная выработка метаболитов, таких как липополисахарид (ЛПС) и сукцинат, также способствует нарушению обмена веществ и развитию ожирения [116]. ЛПС, типичный гликолипид, ассоциированный с внешней мембраной грамотрицательных бактерий, не только вызывает воспалительную реакцию, но и играет решающую роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени, опосредуя резистентность к инсулину [116]. Более того, сукцинат является промежуточным продуктом ферментации пропионата, и размножение бактерий, продуцирующих пропионат (*Prevotellaceae* и *Veillonellaceae*), наряду со снижением количества бактерий, потребляющих сукцинат (*Pseudomonas aeruginosa*), приводит к повышению концентрации сукцината в кишечнике, а затем — в крови, препятствуя тем самым расщеплению липидов и способствуя их накоплению [117].

Кишечная микробиота активно участвует в синтезе не только КЦЖК, но и нейромедиаторов [98, 118, 119], вторичных желчных кислот [98, 118], BCAА [98, 118] и гамма-аминомасляной кислоты [98, 118], которые, в свою очередь, влияют на работу мозга и поведение хозяина. Кишечная микробиота может непосредственно воздействовать на ЖКТ, жировую ткань и поджелудочную железу, вырабатывая пептиды, регулирующие аппетит (лептин,

инсулин и гастрин) [98, 120, 121]. Эти пептиды достигают центров мозга, ответственных за аппетит, и играют решающую роль в его регулировании и потреблении пищи [122]. Двухнаправленный поток информации по оси «кишечник — мозг» также модулирует состав кишечной микробиоты и влияет на поведение и настроение [123]. КЦЖК могут напрямую модулировать симпатическую нервную систему посредством активации рецепторов свободных жирных кислот (FFARs), участвующих в регулировании стабилизации концентрации глюкозы в крови и баланса голода и насыщения [98]. КЦЖК, образующиеся в результате микробной ферментации в кишечном тракте беременных женщин, также потенциально влияют на развитие кишечника, поджелудочной железы и нервной системы внутриутробного ребенка через сигнальные пути GPR43 и GPR41 [98]. Показана связь между кишечной микробиотой и регуляцией секреции эндокринными клетками кишечника гормонов, подавляющих аппетит, — холецистокинина, глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) и пептида YY (PYY) [98]. Эти гормоны передают сигналы в центральную нервную систему через нейрогуморальный контур, который активирует ключевые метаболические центры в гипоталамусе, вызывая чувство насыщения и уменьшая потребление пищи [124]. Обнаружена сильная корреляция между повышенным количеством в крови ВСАА и ожирением [125]. Синтез ВСАА осуществляется в большей степени определенными микроорганизмами, например *Prevotella copri*, *Bacteroides vulgatus* и *Streptococcus* spp. Вместе с тем, количество этих аминокислот зависит от их содержания в пище.

Микробиота кишечника индуцирует синтез 5-HT (серотонина) посредством своих метаболитов — КЦЖК, тем самым влияя на эмоциональную реакцию хозяина на употребление пищи и увеличивая его склонность к определенному рациону и способствуя формированию вредных пищевых привычек, что, в свою очередь, может влиять на состав кишечной микробиоты. Y. Bhattarai и соавт. [126] показали, что дисбиоз кишечной микробиоты ведет к снижению экспрессии генов 5-HT-рецепторов, что приводит к уменьшению секреции серотонина. Эта дисрегуляция дополнительно ослабляет регуляторное действие 5-HT на метаболический путь триптофана, что в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности. Также было выявлено, что типичный ингибиторный нейромедиатор γ -аминомасляная кислота в центральной нервной системе может стимулировать питание, способствовать накоплению энергии и запускать ожирение [127].

Таким образом, дисбиоз микробиоты кишечника является ключевым фактором развития ожирения у детей. Вместе с тем, показано, что изменение состава кишечной микробиоты с применением пробиотиков оказывает заметное положительное влияние на течение детского ожирения [98].

ВИД ВСКАРМЛИВАНИЯ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА

В микробиоте кишечника младенцев, находящихся на грудном вскармливании, преобладают *Bifidobacterium*. Грудное вскармливание ассоциировано с относительно низким риском развития ожирения в связи с положительным влиянием на состав микробиома, при этом защитный эффект наблюдается при длительности грудного вскармливания от 6 до 12 мес [3]. Напротив, у детей, находящихся на искусственном вскармливании и получающих стандартные детские молочные смеси, количество *Bifidobacterium* в кишечнике снижено и увеличена доля *E. coli* и *Clostridium* spp. [128]. Детская молочная смесь не

может заменить грудное молоко, однако, когда грудное вскармливание невозможно, использование смеси, обогащенной пробиотиками и пребиотиками, идентичными таковым в грудном молоке, улучшающими состав кишечной микробиоты детей, представляется стратегически верным решением [34]. В состав детской молочной смеси NAN OPTIPRO включен комплекс из олигосахаридов грудного молока — 2'FL, LNT, 3'SL, 6'SL, DFL, а также пробиотик *Bifidobacterium lactis*, избирательно модулирующий состав кишечной микробиоты, обеспечивающий доминирование *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* spp. Так, в исследовании M. Bosheva [129], в котором участвовали 693 ребенка (две группы детей на искусственном вскармливании получали смесь с пятью ОГМ (2'FL, 3'SL, 6'SL, LNT, DFL) в дозах 1,5 и 2,5 г/л, контрольная группа — смесь без ОГМ, еще одна группа детей — на грудном вскармливании), было показано, что α - и β -разнообразие кишечной микробиоты в группах с ОГМ приближалось к таковому в группе на грудном вскармливании (как при естественных родах, так и при рождении путем операции кесарева сечения). Уровень *Bifidobacterium* (включая *B. infantis*) вырос в группах с ОГМ, тогда как в контрольной группе снизился ($p < 0,01$). Через 6 мес численность бифидобактерий была выше на $\approx 45\%$ в группах с ОГМ в сравнении с контрольной группой и была близка к таковой в группе детей на грудном вскармливании. В то же время показатели содержания *C. difficile* через 3 и 6 мес в группах с ОГМ были ниже на 75–85% по сравнению с группой контроля и приближались к значениям у детей на грудном вскармливании. Уровень секреторного иммуноглобулина A (IgA) в группах детей на смесях с ОГМ был выше, чем в контрольной группе. Уровень маркера воспаления — фекального кальпротектина был ниже в группах с ОГМ. pH кала был также ниже в группах детей, получавших смесь с комплексом из олигосахаридов, по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о создании оптимальной среды в кишечнике для комменсальной микробиоты и неблагоприятной — для патогенных микробов. В данном исследовании была показана способность смеси NAN OPTIPRO с комплексом из пяти ОГМ стимулировать становление оптимального состава кишечной микробиоты у детей на искусственном вскармливании, увеличивая содержание *Bifidobacterium*, особенно младенческих штаммов, включая *B. infantis*, в том числе у детей, рожденных путем операции кесарева сечения. Таким образом, использование такой детской молочной смеси с комплексом из пяти наиболее важных представителей всех трех категорий ОГМ может быть эффективным способом поддержания оптимального состава кишечной микробиоты, кишечного барьера и иммунной системы в раннем возрасте у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

СПОСОБ РОЖДЕНИЯ И СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Способ рождения является одним из ключевых факторов, влияющих на вертикальную передачу кишечной микробиоты. На сегодняшний день результаты крупнейшего геномного исследования неонатальной микробиоты выявили значительные различия в составе кишечной микробиоты между младенцами, рожденными через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения [130]. У младенцев, рожденных через естественные родовые пути, состав микробиоты кишечника после рождения совпадает с влагалищной и кожной микробиотой матери и характеризуется преобладанием *Lactobacillus* и рода *Prevotella*. Бифидобактерии стано-

вятся доминирующими в следующие 4–7 дней жизни. Эти микробные сообщества, включая виды *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, признаны ключевыми бактериями, играющими основную роль в иммунном программировании и установлении симбиотического гомеостаза с организмом хозяина в раннем младенчестве [98]. Различные виды *Bifidobacterium* могут синтезировать ацетат, пропионат и 1,2-пропандиол посредством перекрестного питания, что способствует расширению микробных сообществ [98]. Все это благоприятствует формированию иммунной толерантности к симбиотическим бактериям, что было продемонстрировано в работе российских исследователей [131].

Дети, рожденные путем кесарева сечения, имеют колонизирующую микробиоту, происходящую как с материнской кожи, так и из больничной среды, которая характеризуется наличием микроорганизмов видов *Enterococcus*, *Enterobacter* и *Klebsiella*. Е. Lee и соавт. [132] наблюдали низкую численность и разнообразие *Bacteroidetes*, а также большое разнообразие *Firmicutes* в кишечнике рожденных путем кесарева сечения. J. Blustein и соавт. показали, что родившиеся путем кесарева сечения дети имели в 1,83 раза более высокий риск развития ожирения в 11 лет, чем те, кто родился через естественные родовые пути [133]. Стоит отметить, что с 1990 г. наблюдается значимый рост распространенности кесарева сечения во всех регионах, при этом наиболее значительный всплеск — в Восточной Азии [132]. В настоящее время кесарево сечение выполняют у 21,1% беременных с прогнозом роста до 28,5% к 2030 г. [134].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье данные свидетельствуют о том, что многофакторные поведенческие вмешательства, начатые во время беременности и продолжающиеся в раннем детстве, направленные на образ жизни и поведение родителей, практику кормления детей, потенциально могут быть эффективны в предотвращении целого ряда заболеваний, в том числе избыточной массы тела и ожирения у детей и взрослых. Первые 1000 дней жизни представляют собой уникальную возможность предотвратить ожирение у ребенка с самого начала жизни. Ранние целенаправленные профилактические стратегии могут изменить биологические и экологические факторы риска, в конечном итоге улучшив

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev.* 2014;94(4):1027–1076. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2013>
2. Zhu Z, Cao F, Li X. Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:764. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00764>
3. Umano GR, Bellone S, Buganza R, et al. Early Roots of Childhood Obesity: Risk Factors, Mechanisms, and Prevention Strategies. *Int J Mol Sci.* 2025;26(15):7388. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms26157388>
4. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet.* 2018;391(10132):1830–1841. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30311-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30311-8)
5. Koletzko B. Early Nutrition Impact on Long-Term Health. In: *World Review of Nutrition and Dietetics. Vol. 124: Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Applications.* Basel: Karger; 2022. pp. 87–93. doi: <https://doi.org/10.1159/000517240>

показатели здоровья детей в течение последующей жизни и в последующих поколениях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

О.С. Доготарь является медицинским научным советником компании ООО «Нестле Россия».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Olesya S. Dogotar works as a medical scientific advisor for Nestle Russia LLC.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Шайтарова — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

Л.А. Суплотова — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи.

О.С. Доготарь — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anna V. Shaitarova — conceptualization, writing — original draft, writing — review & editing.

Lyudmila A. Suplotova — conceptualization, writing — review & editing.

Olesya S. Dogotar — conceptualization, writing — original draft, writing — review & editing.

ORCID

А.В. Шайтарова

<https://doi.org/0000-0002-8632-3075>

Л.А. Суплотова

<https://doi.org/0000-0001-9253-8075>

О.С. Доготарь

<https://doi.org/0000-0003-2558-1000>

6. Vaiserman A, Lushchak O. Prenatal Malnutrition-Induced Epigenetic Dysregulation as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Int J Genomics.* 2019;2019:3821409. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/3821409>
7. Nüsken E, Voggel J, Fink G, et al. Impact of early-life diet on long-term renal health. *Mol Cell Pediatr.* 2020;7(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/s40348-020-00109-1>
8. Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology.* 2018;113(4):393–399. doi: <https://doi.org/10.1159/000487618>
9. Vickers MH. Early life nutrition and neuroendocrine programming. *Neuropharmacology.* 2022;205:108921. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108921>
10. Galvan-Martinez DH, Bosquez-Mendoza VM, Ruiz-Noa Y, et al. Nutritional, pharmacological, and environmental programming of NAFLD in early life. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2023;324(2):G99–G114. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00168.2022>
11. Сметанина С.А., Суплотова Л.А., Храмова Е.Б., Гирш Я.В. Ожирение у матери и метаболические нарушения у потомства: возможные влияния // *Бюллетень сибирской медици-*

- ны. — 2018. — Т. 17. — № 2. — С. 93–99. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-93-99> [Smetanina SA, Suplotova LA, Khramova EB, Girsh YV. Obesity in mothers and metabolic disorders in both mothers and children: possible influences. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(2):93–99. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-93-99>]
12. Patro Golab B, Santos S, Voerman E, et al. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(11):812–821. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30273-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30273-6)
13. Voerman E, Santos S, Patro Golab B, et al. Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(2):e1002744. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002744>
14. Cristian A, Tarry-Adkins JL, Aiken CE. The Uterine Environment and Childhood Obesity Risk: Mechanisms and Predictions. *Curr Nutr Rep*. 2023;12(3):416–425. doi: <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00482-z>
15. Magriplis E, Farajian P, Panagiotakos DB, et al. Maternal smoking and risk of obesity in school children: Investigating early life theory from the GRECO study. *Prev Med Rep*. 2017;8:177–182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2017.10.001>
16. Meek CL. An unwelcome inheritance: childhood obesity after diabetes in pregnancy. *Diabetologia*. 2023;66(11):1961–1970. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05965-w>
17. Liang Z, Liu H, Wang L, et al. Maternal Gestational Diabetes Mellitus Modifies the Relationship Between Genetically Determined Body Mass Index During Pregnancy and Childhood Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(9):1877–1887. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.042>
18. Yan S, Lyu J, Liu Z, et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with offspring adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:906781. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.906781>
19. Yang L, Huang C, Zhao M, et al. Maternal hypertensive disorders during pregnancy and the risk of offspring diabetes mellitus in childhood, adolescence, and early adulthood: a nationwide population-based cohort study. *BMC Med*. 2023;21(1):59. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02762-5>
20. Tate EB, Wood W, Liao Y, Dunton GF. Do stressed mothers have heavier children? A meta-analysis on the relationship between maternal stress and child body mass index. *Obes Rev*. 2015;16(5):351–361. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12262>
21. Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, et al. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment. *J Endocr Soc*. 2018;3(1):250–263. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2018-00377>
22. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(Suppl 3):U49–U62. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u049>
23. Ślăbuszewska-Jóźwiak A, Szymański JK, Ciebiała M, et al. Pediatrics Consequences of Caesarean Section-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8031. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218031>
24. Chiavarini M, De Socio B, Giacchetta I, Fabiani R. Overweight and Obesity in Adult Birth by Cesarean Section: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Public Health Manag Pract*. 2023;29(2):128–141. doi: <https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000001687>
25. Kesavan K, Devaskar SU. Intrauterine Growth Restriction: Prenatal Monitoring and Outcomes. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):403–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>
26. Gantenbein KV, Kanaka-Gantenbein C. Highlighting the trajectory from intrauterine growth restriction to future obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1041718. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041718>
27. Nordman H, Jääskeläinen J, Voutilainen R. Birth Size as a Determinant of Cardiometabolic Risk Factors in Children. *Horm Res Paediatr*. 2020;93(3):144–153. doi: <https://doi.org/10.1159/000509932>
28. Koplin JJ, Kerr JA, Lodge C, et al. Infant and young child feeding interventions targeting overweight and obesity: A narrative review. *Obes Rev*. 2019;20(Suppl 1):31–44. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12798>
29. Damianidi L, Gruszfeld D, Verduci E, et al. Protein intakes and their nutritional sources during the first 2 years of life: secondary data evaluation from the European Childhood Obesity Project. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1291–1297. doi: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016>
30. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(5):1041–1051. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.064071>
31. Núñez-Sánchez MÁ, Jiménez-Méndez A, Suárez-Cortés M, et al. Inherited Epigenetic Hallmarks of Childhood Obesity Derived from Prenatal Exposure to Obesogens. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4711. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20064711>
32. Hoepner LA. Bisphenol A: A narrative review of prenatal exposure effects on adipogenesis and childhood obesity via peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Environ Res*. 2019;173:54–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.012>
33. Maguolo A, Olivieri F, Zusi C, et al. The risk of metabolic derangements is higher in children and adolescents with overweight or obesity born small for gestational age. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(6):1903–1910. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.025>
34. Fasano A, Chassaing B, Haller D, et al. Microbiota during pregnancy and early life: role in maternal-neonatal outcomes based on human evidence. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2392009. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2392009>
35. Stanislawski MA, Dabelea D, Wagner BD, et al. Gut Microbiota in the First 2 Years of Life and the Association with Body Mass Index at Age 12 in a Norwegian Birth Cohort. *mBio*. 2018;9(5):e01751–e01718. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.01751-18>
36. Bridgeman SC, Northrop W, Melton PE, et al. Butyrate generated by gut microbiota and its therapeutic role in metabolic syndrome. *Pharmacol Res*. 2020;160:105174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105174>
37. Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C. The developmental origins of adult disease. *Matern Child Nutr*. 2005;1(3):130–141. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2005.00020.x>
38. Plagemann A. Perinatal programming and functional teratogenesis: impact on body weight regulation and obesity. *Physiol Behav*. 2005;86(5):661–668. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.08.065>
39. Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*. 2004;305(5691):1733–1736. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1095292>
40. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*. 2007;128(4):635–638. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.006>
41. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 2002;16(1):6–21. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.947102>
42. Veenendaal MV, Painter RC, de Rooij SR, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG*. 2013;120(5):548–553. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12136>
43. Яковлев Н.В., Габидулина Р.И., Исенова С.Ш. Гестационная прибавка массы тела как фактор риска осложненных беременностей и родов // *Казанский медицинский журнал*. — 2026. — Т. 107. — № 1. — С. 128–140. — doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ649282> [Yakovlev NV, Gabidullina RI, Issenova SS. Gestational weight gain as a risk factor for pregnancy and delivery complications. *Kazan Medical Journal*. 2026;107(1):128–140. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ649282>]
44. Schipper MC, Manshanden A, Philippe K, et al. First 1000 Days Strategies to Prevent Childhood Obesity: A Narrative Review and Recommendations From the EndObesity Consortium. *Pediatr Obes*. 2026;21(1):e70060. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.70060>
45. Franzago M, Borrelli P, Di Nicola M, et al. From Mother to Child: Epigenetic Signatures of Hyperglycemia and Obesity during Pregnancy. *Nutrients*. 2024;16(20):3502. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16203502>
46. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, et al. In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care*. 2017;40(5):679–686. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2397>

47. Soliman A, Ahmad S, Hamed N, et al. Maternal, placental, and fetal Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-1) and IGF Binding proteins (IGFBPs) in Diabetic pregnancies: Effects on fetal growth and birth size. *World J Adv Res Rev.* 2023;17(2):287–295. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28176.17923>
48. Scholtens DM, Bain JR, Reisetter AC, et al. HAPO Study Cooperative Research Group Metabolic networks and metabolites underlie associations between maternal glucose during pregnancy and newborn size at birth. *Diabetes.* 2016;65(7):2039–2050. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-1748>
49. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(8):961–984. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20190266>
50. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(2):201–210. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803760>
51. Peng Y, Tun HM, Ng SC, et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of gut microbiome-associated childhood overweight and obesity. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2323234. doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2323234>
52. Rayfield S, Plugge E. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Maternal Smoking in Pregnancy and Childhood Overweight and Obesity. *J Epidemiol Community Health.* 2017;71(2):162–173. doi: <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207376>
53. Klemetti MM, Teramo K, Kautiainen H, et al. Late-Pregnancy Fetal Hypoxia Is Associated With Altered Glucose Metabolism and Adiposity in Young Adult Offspring of Women With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2021;12:738570. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.738570>
54. Nielsen CH, Larsen A, Nielsen AL. DNA methylation alterations in response to prenatal exposure of maternal cigarette smoking: A persistent epigenetic impact on health from maternal lifestyle? *Arch Toxicol.* 2016;90(2):231–245. doi: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1426-0>
55. Farewell CV, Puma J, Thayer ZM, Morton S. Prenatal Stress and Early Childhood Body Mass Index: A Path Analysis Approach. *Matern Child Health J.* 2021;25(3):439–449. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-020-03060-9>
56. Bryl E, Hanć T, Szcześniewska P, et al. The relation between prenatal stress, overweight and obesity in children diagnosed according to BMI and percentage fat tissue. *Eat Weight Disord.* 2022;27(7):2759–2773. doi: <https://doi.org/10.1007/s40519-022-01416-4>
57. Matvienko-Sikar K, Cooney J, Flannery C, et al. Maternal stress in the first 1000 days and risk of childhood obesity: a systematic review. *J Reprod Infant Psychol.* 2021;39(2):180–204. doi: <https://doi.org/10.1080/02646838.2020.1724917>
58. Xiao H, He B, Liu H, et al. Dexamethasone exposure during pregnancy triggers metabolic syndrome in offspring via epigenetic alteration of IGF-1. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):62. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01472-6>
59. Stout SA, Espel EV, Sandman CA, et al. Fetal programming of children's obesity risk. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;53:29–39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.12.009>
60. Street ME, Smerieri A, Petraroli A, et al. Placental cortisol and cord serum IGFBP-2 concentrations are important determinants of postnatal weight gain. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012;26(4):721–731.
61. Nguyen P, Khurana S, Peltsch H, et al. Prenatal glucocorticoid exposure programs adrenal PNMT expression and adult hypertension. *J Endocrinol.* 2015;227(2):117–127. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0244>
62. Peltsch H, Khurana S, Byrne CJ, et al. Cardiac phenylethanolamine N-methyltransferase: localization and regulation of gene expression in the spontaneously hypertensive rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016;94(4):363–372. doi: <https://doi.org/10.1139/cjpp2015-0303>
63. Slob EMA, Termote JUM, Nijkamp JW, et al. Safety of Antenatal Prednisolone and Dexamethasone on Fetal, Neonatal and Childhood Outcomes: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(4):e1328–e1335. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad547>
64. Doñate Carramiñana L, Guillén Sebastián C, Iglesia Altaba I, et al. Rapid Growth between 0 and 2 Years Old in Healthy Infants Born at Term and Its Relationship with Later Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Evidence. *Nutrients.* 2024;16(17):2939. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16172939>
65. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics.* 2002;109(2):194–199. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.109.2.194>
66. Rajamoorthi A, LeDuc CA, Thaker VV. The metabolic conditioning of obesity: A review of the pathogenesis of obesity and the epigenetic pathways that “program” obesity from conception. *Front Endocrinol.* 2022;13:1032491. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1032491>
67. Masi AC, Stewart CJ. Role of breastfeeding in disease prevention. *Microb Biotechnol.* 2024;17(7):e14520. doi: <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14520>
68. Qiao J, Dai LJ, Zhang Q, Ouyang YQ. A Meta-Analysis of the Association Between Breastfeeding and Early Childhood Obesity. *J Pediatr Nurs.* 2020;53:57–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2020.04.024>
69. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):30–37. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.13133>
70. Zheng M, D'Souza NJ, Atkins L, et al. Breastfeeding and the Longitudinal Changes of Body Mass Index in Childhood and Adulthood: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2024;15(1):100152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.100152>
71. Briollais L, Rustand D, Allard C, et al. DNA methylation mediates the association between breastfeeding and early-life growth trajectories. *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):231. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01209-z>
72. Melnik BC, Weiskirchen R, Stremmel W, et al. Risk of Fat Mass and Obesity-Associated Gene-Dependent Obesogenic Programming by Formula Feeding Compared to Breastfeeding. *Nutrients.* 2024;16(15):2451. doi: <https://doi.org/10.3390/nu16152451>
73. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, Bellisle F. 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.
74. Arnesen EK, Thorisdotti B, Lamberg-Allardt C, et al. Protein intake in children and growth and risk of overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. *Food Nutr Res.* 2022;66:10.29219/fnr.v66.8242. doi: <https://doi.org/10.29219/fnr.v66.8242>
75. Koletzko B, von Kries R, Monasterolo RC, et al. Can infant feeding choices modulate later obesity risk? *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):S1502–S1508. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27113D>
76. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1041–1051. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.064071>
77. Patro-Goląb B, Zalewski BM, Kołodziej M, et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: A systematic review of systematic reviews. *Obes Rev.* 2016;17(12):1245–1257. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12476>
78. Czosnykowska-Łukacka M, Królak-Olejnik B, Orczyk-Pawiliowicz M. Breast Milk Macronutrient Components in Prolonged Lactation. *Nutrients.* 2018;10(12):1893. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10121893>
79. Kouwenhoven SMP, Muts J, Finken MJ, Goudoever JBV. Low-Protein Infant Formula and Obesity Risk. *Nutrients.* 2022;14(13):2728. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14132728>
80. Aust AC, Vidova V, Coufalikova K, et al. Fecal tryptophan metabolite profiling in newborns in relation to microbiota and antibiotic treatment. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2024;108(1):504. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-024-13339-4>
81. Нетребенко О.К. Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания (часть 1) // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2014. — Т. 93. — № 5. — С. 109–117. [Netrebenko OK. Chronic noncommunicable diseases (diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disorders): background in infancy. Part 1. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2014;93(5):109–117. (In Russ).]

82. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: Data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl): 1776S–1784S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.000596>
83. Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., Мельникова И.Ю. Ожирение у детей: новые концепции и направления профилактики. Обзор литературы // *Вопросы современной педиатрии*. — 2017. — Т. 16. — № 5. — С. 399–405. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1804> [Netrebenko OK, Ukraintsev SE, Melnikova IYu. Obesity in Children: New Prevention Concepts and Approaches. Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2017;16(5):399–405. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1804>]
84. Kenney AD, Sabag-Daigle A, Stoecklein MM, et al. A review of human milk oligosaccharide concentrations of breast milk for infants and young children through 24 months of age. *Front Pediatr.* 2025;13:1649609. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1649609>
85. Chen Q, Wang X, Zhang P, Li B. Recent trends in human milk oligosaccharides: New synthesis technology, regulatory effects, and mechanisms of non-intestinal functions. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2025;24(2):e70147. doi: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.70147>
86. Lagström H, Rautava S, Ollila H, et al. Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(4):769–778. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa010>
87. Mansell T, Furst A, O'Hely M, et al. Age-dependent associations of human milk oligosaccharides with body size and composition up to 4 years of age. *Am J Clin Nutr.* 2023;117(5):930–945. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.02.016>
88. Brockway MM, Daniel AI, Reyes SM, et al. Human Milk Bioactive Components and Child Growth and Body Composition in the First 2 Years: A Systematic Review. *Adv Nutr.* 2024;15(1):100127. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.015>
89. Sawane K, Takahashi I, Ishikuro M, et al. Association Between Human Milk Oligosaccharides and Early Adiposity Rebound in Children: A Case-Control Study of the Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study. *J Nutr.* 2025;155(5):1498–1507. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2025.02.024>
90. Sprenger N, Tytgat HLP, Binia A, et al. Biology of human milk oligosaccharides: From basic science to clinical evidence. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(2):280–299. doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12990>
91. Mainardi F, Binia A, Rajhans P, et al. Human milk oligosaccharide composition and associations with growth: results from an observational study in the US. *Front Nutr.* 2023;10:1239349. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1239349>
92. Manus MB, Goguen SK, Azad MB. The protective associations of breastfeeding with infant overweight and asthma are not dependent on maternal FUT2 secretor status. *Front Nutr.* 2023;10:1203552. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1203552>
93. Cool R, Vandenplas Y. The Link between Different Types of Prebiotics in Infant Formula and Infection Rates: A Review. *Nutrients.* 2023;15(8):1942. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15081942>
94. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1025706. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025706>
95. Laursen MF, Sakanaka M, von Burg N, et al. Bifidobacterium species associated with breastfeeding produce aromatic lactic acids in the infant gut. *Nat Microbiol.* 2021;6(11):1367–1382. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00970-4>
96. Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):2360. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02546-x>
97. Schenk S, Bode L, Jensen SR, et al. Systemic Availability of Human Milk Oligosaccharides in Infants and Adults: A Narrative Review. *Adv Nutr.* 2025;16(9):100488. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2025.100488>
98. Luo Y, Li M, Luo D, Tang B. Gut Microbiota: An Important Participant in Childhood Obesity. *Adv Nutr.* 2025;16(2):100362. doi: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2024.100362>
99. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019;569(7758):641–648. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>
100. Karlsson CLJ, Onnerfält J, Xu J, et al. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight. *Obesity.* 2012;20(11):2257–2261. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.110>
101. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050177>
102. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(20):7618. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
103. Li XM, Lv Q, Chen YJ, et al. Association between childhood obesity and gut microbiota: 16S rRNA gene sequencing-based cohort study. *World J Gastroenterol.* 2024;30(16):2249–2257. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i16.2249>
104. Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):95–105. doi: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13463>
105. Richards AL, Burns MB, Alazizi A, et al. Genetic and transcriptional analysis of human host response to healthy gut microbiota. *mSystems.* 2016;1(4):e00067-16. doi: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00067-16>
106. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, et al. Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. *PLoS One.* 2015;10(11):e0140301. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140301>
107. Trujillo Viera J, El-Merahbi R, Nieswandt B, et al. Phospholipases D1 and D2 Suppress Appetite and Protect against Overweight. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157607. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157607>
108. Li J, Fu R, Yang Y, et al. A metagenomic approach to dissect the genetic composition of enterotypes in Han Chinese and two Muslim groups. *Syst Appl Microbiol.* 2018;41(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2017.09.006>
109. Guo W, Zhang Z, Li L, et al. Gut microbiota induces DNA methylation via SCFAs predisposing obesity-prone individuals to diabetes. *Pharmacol Res.* 2022;182:106355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106355>
110. Kim JY, Campbell LE, Shaibi GQ, Coletta DK. Gene expression profiling and association of circulating lactoferrin level with obesity-related phenotypes in Latino youth. *Pediatr Obes.* 2015;10(5):338–344. doi: <https://doi.org/10.1111/ijpo.269>
111. Maioli TU, Borrás-Nogues E, Torres L, et al. Possible Benefits of *Faecalibacterium prausnitzii* for Obesity-Associated Gut Disorders. *Front Pharmacol.* 2021;12:740636. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.740636>
112. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):461–478. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
113. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JJ, et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr.* 2019;10(Suppl_1):S17–S30. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy078>
114. Martin-Gallausiaux C, Marinelli L, Blottière HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc.* 2021;80(1):37–49. doi: <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>
115. Canfora EE, Meex RCR, Venema K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):261–273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0156-z>
116. Xu S, Lu F, Gao J, Yuan Y. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue. *Obes Rev.* 2024;25(6):e13724. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.13724>
117. Lee P, Yacyshyn BR, Yacyshyn MB. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):479–490. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13561>
118. Agirman G, Hsiao EY. SnapShot: the microbiota–gut–brain axis. *Cell.* 2021;184(9):2524–2524.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.022>

119. Miri S, Yeo J, Abubaker S, Hammami R. Neuromicrobiology, an emerging neurometabolic facet of the gut microbiome? *Front Microbiol.* 2023;14:1098412. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098412>
120. Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойроткинова О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17. — № 3. — С. 299–306. — doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457> [Demidova TY, Lobanova KG, Oynotkinova OS. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and metabolism.* 2020;17(3):299–306. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12457>]
121. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7):1451–1463. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
122. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264–276. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
123. Xu J, Lu Y. The microbiota-gut-brain axis and central nervous system diseases: from mechanisms of pathogenesis to therapeutic strategies. *Front Microbiol.* 2025;16:1583562. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1583562>
124. Bauer PV, Hamr SC, Duca FA. Regulation of energy balance by a gut-brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(4):737–755. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z>
125. Gojda J, Cahova M. Gut Microbiota as the Link between Elevated BCAA Serum Levels and Insulin Resistance. *Biomolecules.* 2021;11(10):1414. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11101414>
126. Bhattarai Y, Schmidt BA, Linden DR, et al. Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT3 receptor expression via acetate production. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313(1):G80–G87. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00448.2016>
127. Mayer EA, Nance K, Chen S. The Gut-Brain Axis. *Annu Rev Med.* 2022;73:439–453. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>
128. Peirotén A, Arqués JL, Medina M, Rodríguez-Mínguez E. Bifidobacterial strains shared by mother and child as source of probiotics. *Benef Microbes.* 2018;9(2):231–238. doi: <https://doi.org/10.3920/BM2017.0133>
129. Bosheva M, Tokodi I, Krasnow A, et al. Infant Formula With a Specific Blend of Five Human Milk Oligosaccharides Drives the Gut Microbiota Development and Improves Gut Maturation Markers: A Randomized Controlled Trial. *Front Nutr.* 2022;9:920362. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.920362>
130. Shao Y, Forster SC, Tsiliki, E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019;574(7776):117–121. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1560-1>
131. Беляева И.А., Турти Т.В., Шукенбаева Р.А. и др. Состав кишечной микробиоты у детей в возрасте до двух лет с пищевой аллергией: одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2026. — Т. 25. — № 3. — С. 142–153. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3054> [Belyaeva IA, Turti TV, Shukenbaeva RA, et al. Intestinal Microbiota Composition in Children Under Two Years of Age with Food Allergies: Cross Sectional Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2026;25(3):142–153. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3054>]
132. Lee E, Kim BJ, Kang MJ, et al. Dynamics of Gut Microbiota According to the Delivery Mode in Healthy Korean Infants. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(5):471–477. doi: <https://doi.org/10.4168/air.2016.8.5.471>
133. Blustein J, Liu J. Time to consider the risks of caesarean delivery for long term child health. *BMJ.* 2015;350:h2410. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h2410>
134. Betran AP, Ye J, Moller AB, et al. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Glob Health.* 2021;6(6):e005671. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671>