

VOLUME 1 ISSUE 1

FEBRUARY 2010

ISSN: 2040-1744

JOURNAL OF  
**DEVELOPMENTAL  
ORIGINS OF HEALTH  
AND DISEASE**



Online manuscript submission  
<http://mc.manuscriptcentral.com/dohad>

CAMBRIDGE  
UNIVERSITY PRESS



# Питание беременной – закладываем основы здоровья и долголетия потомства

О.К.Нетребенко

- Питание беременной долговременно программирует метаболизм человека
- Что такое метаболическое программирование и его механизмы
- Как ДПНЖК участвуют в процессах программирования
- Как обеспеченность ДПНЖК во время беременности влияет на иммунный статус, рост и развитие ребенка



*Питание беременной женщины – это один из немногих факторов, изменение которых может значительно улучшить здоровье и долголетие потомства*

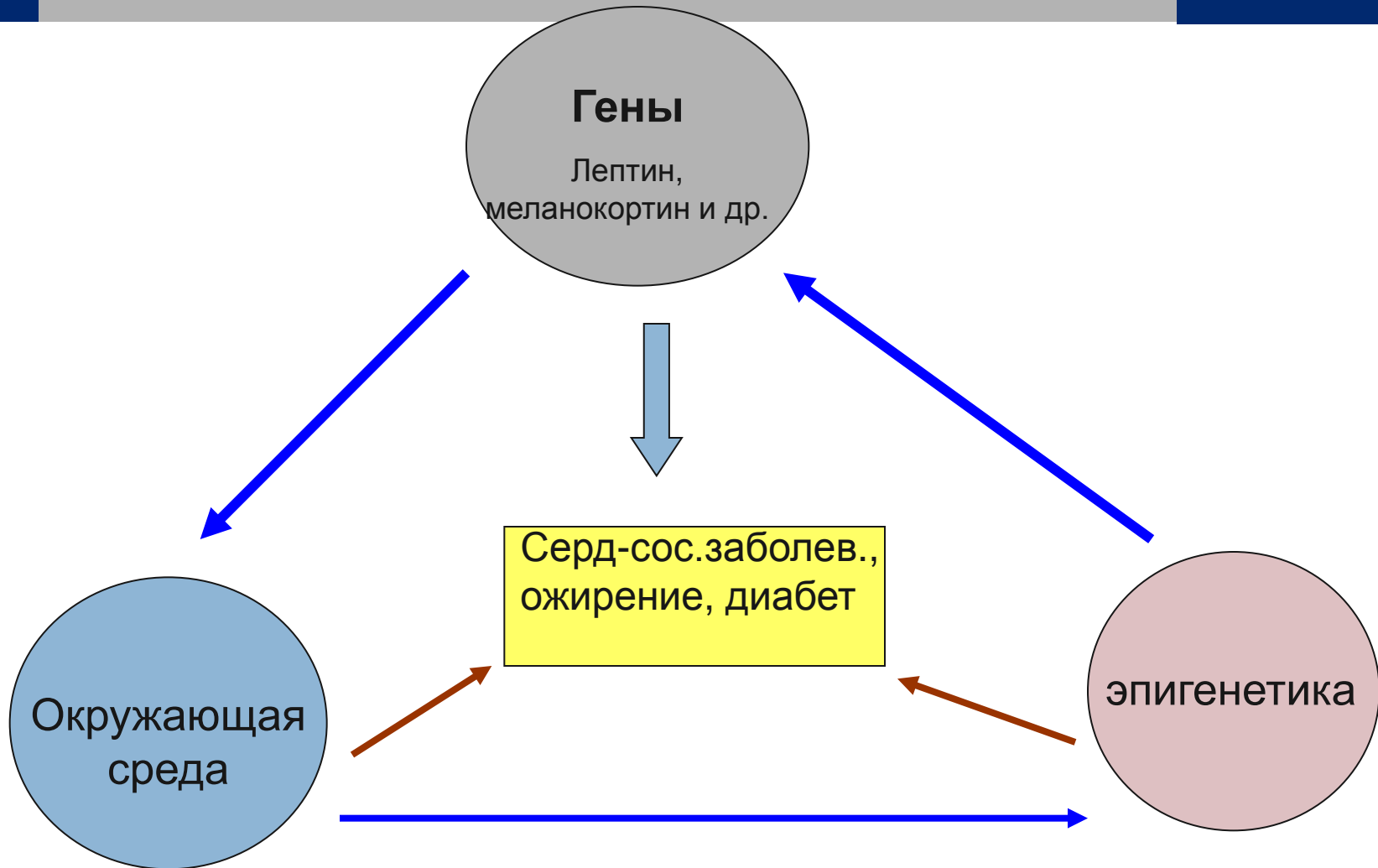
# Основные причины смертности взрослого населения РФ (на 100000)

Причины смертности	2000 г	2003 г	2006 г
Умерло всего	1529	1644	1520
В т.ч. ССЗ	846.1 (55,3%)	927.5 (56.38%)	864.8 (56.89%)
Новообразования	204.7	202.7	200.9
Другие причины	219	233	198.5

По данным РАМН **65-70%** женщин и **60%** мужчин имеют лишний вес и страдают порожденными им заболеваниями: атеросклерозом, ИБС, гипертонией, сахарным диабетом...

По демографическим прогнозам ООН, численность населения России будет уменьшаться как минимум до середины столетия и может составить **50** млн. человек,

# Фундаментальная концепция многофакторной этиологии ожирения, диабета, ССЗ

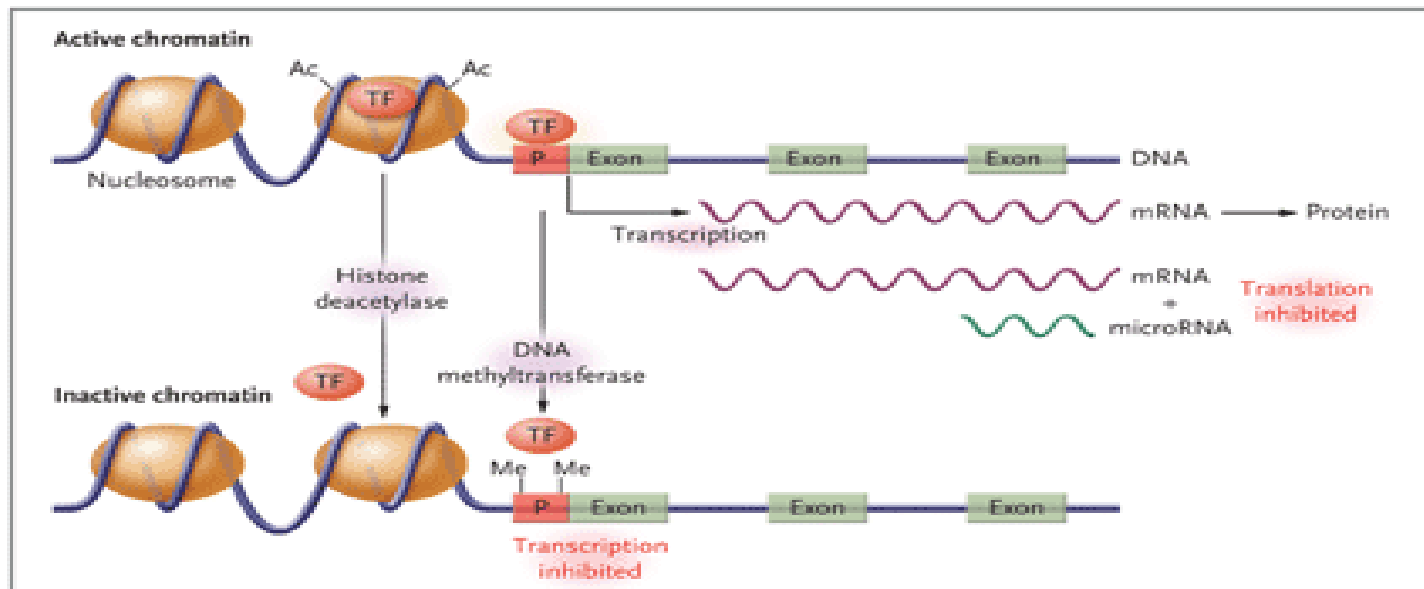


# Генетика и эпигенетика определяют процессы развития, здоровья и старения человека

Термин **эпигенетика** использовал впервые Waddington 60 лет назад. По мнению автора морфологические и функциональные свойства организма развиваются на основании программы, определяемой генотипом под влиянием факторов окружающей среды

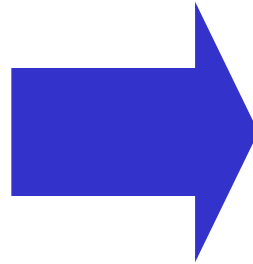
**Генетика:** наследуемая информация связана с последовательностью генов

**Эпигенетика:** наследуемая информация связана с экспрессией генов,  
**эпигенетика** – это путь взаимодействия гена и окружающей среды



# Базисные принципы эпигенетики

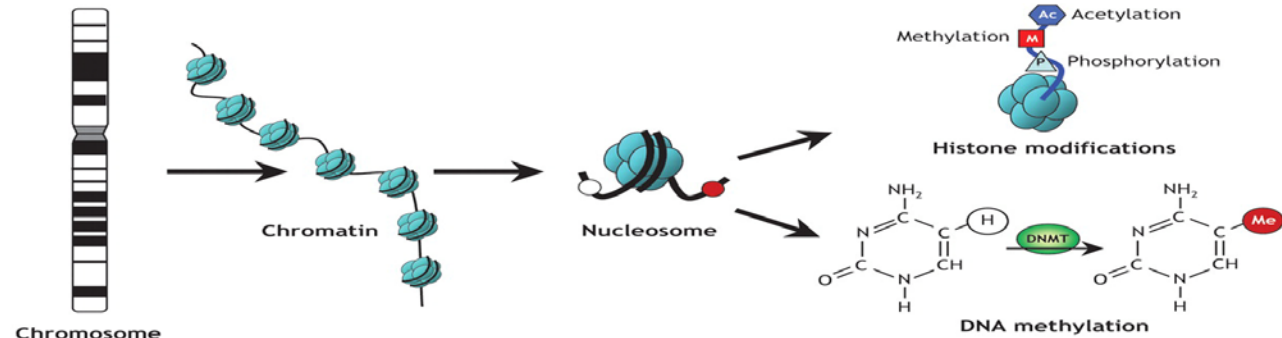
Геном человека  
состоит из 23000  
генов



Экспрессия (открытие) гена или его  
«молчание» регулирует состояние  
деятельности клетки в период ее  
роста и развития

Нити ДНК укладываются  
вокруг октамеров  
гистона, формируя  
нуклеосомы. Обратимая  
модификация гистона  
посредством  
ацетилирования,  
метилования и  
фосфорилирования.

A



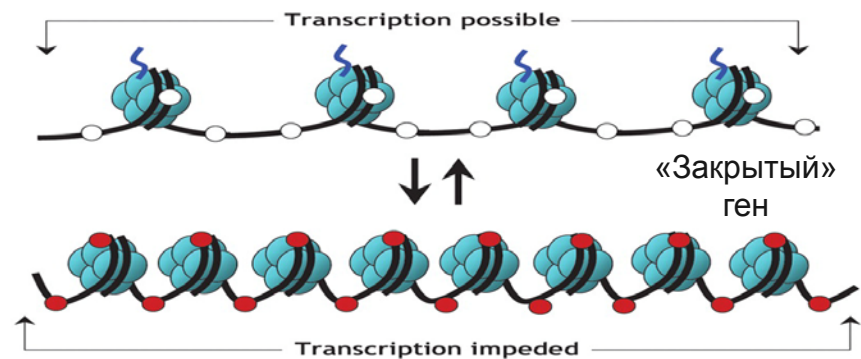
B

Gene "switched on"

- Active (open) chromatin
- Unmethylated cytosines (white circles)
- Acetylated histones

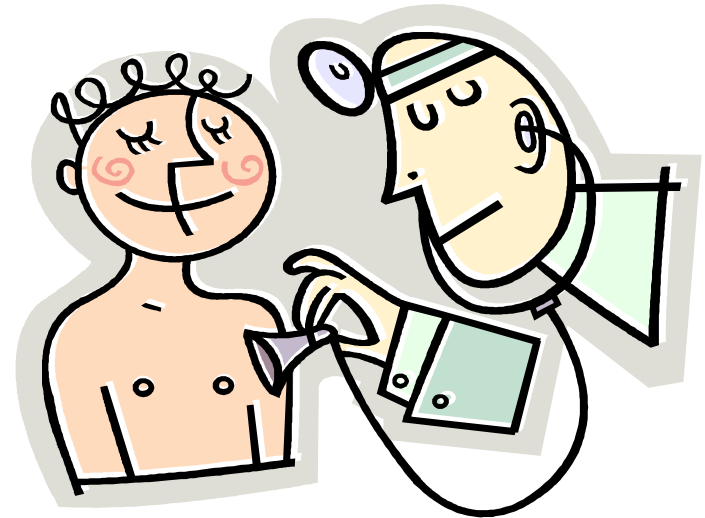
Gene "switched off"

- Silent (condensed) chromatin
- Methylated cytosines (red circles)
- Deacetylated histones



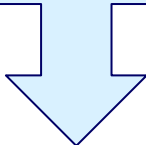
- Эпигенетические нарушения играют важную роль в развитии (программировании) ряда заболеваний:
  - Астмы и других аллергических состояний
  - Ожирение
  - Диабет 2 типа
  - Атеросклероз
  - Практически всех форм онкологических заболеваний
  - Остеопороз и другие
  - Процесс старения
  - Психическое состояние

Когда наиболее активно идут процессы программирования ?

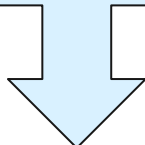


## Факторы, определяющие неблагоприятное программирование потомства

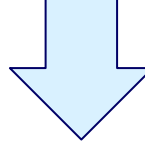
Недостаточное питание



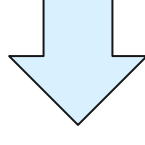
Избыточное питание



Дефицит отдельных нутриентов



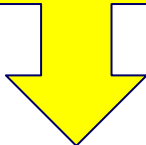
Диабет, ожирение, анемия у матери



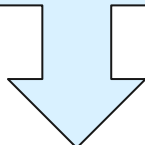
# Что в питании беременной женщины влияет на потомство:

Факторы, определяющие неблагоприятное программирование потомства

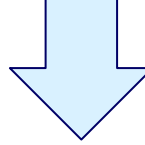
Недостаточное питание



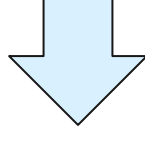
Избыточное питание



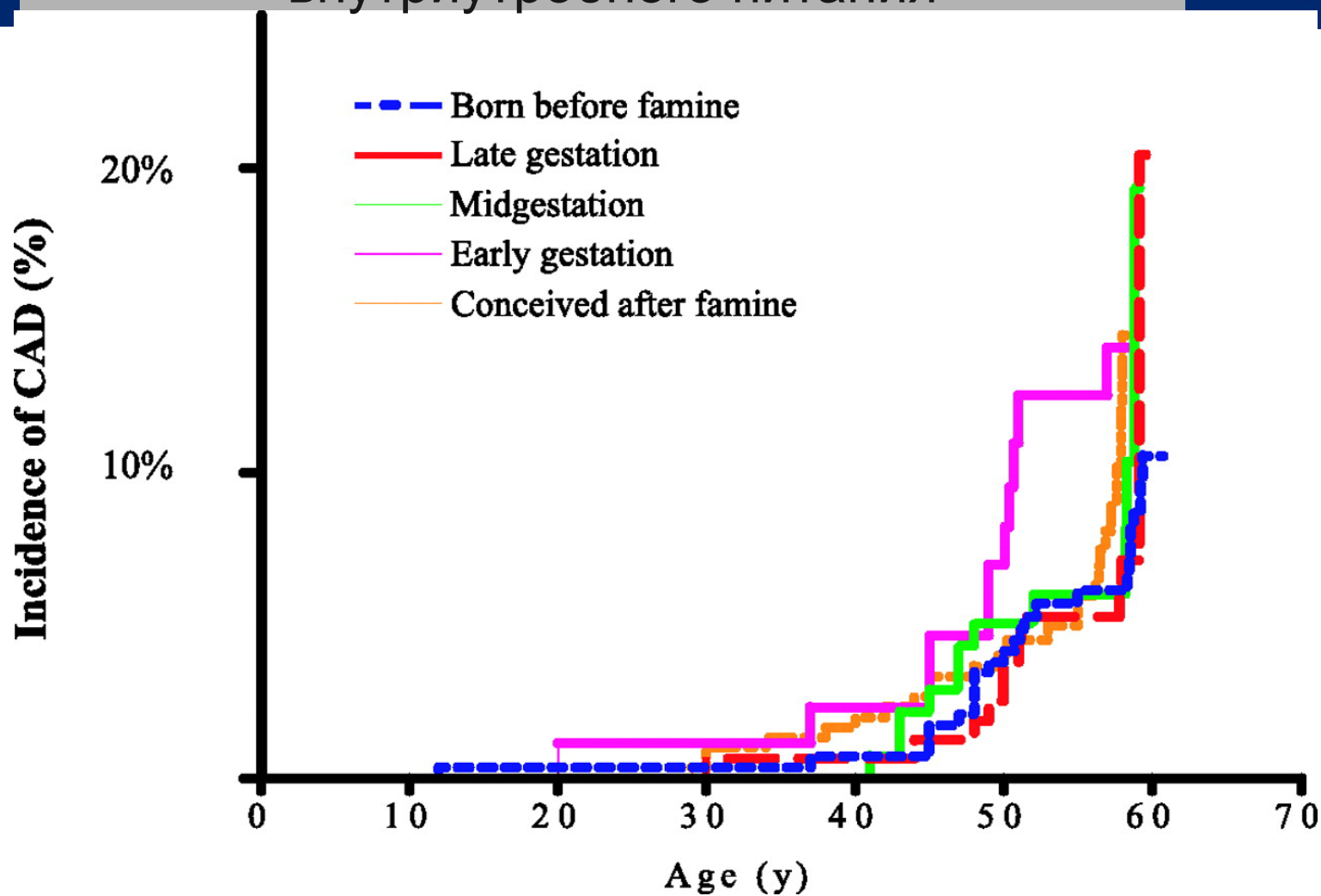
Дефицит отдельных нутриентов



Диабет, ожирение, анемия у матери



# Кумулятивная частота сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от внутриутробного питания



Painter R C et al. Am J Clin Nutr 2006;84:322-327

Нарушение внутриутробного питания →  
→ Эпигенетический путь регуляции



Экспрессия генов



Метаболизм клеток



Пролиферация клеток



НАРУШЕНИЕ



Рецепторы,  
транспортные  
белки, ферменты,  
факторы роста



Направленность сигналов  
адипоцитов, гепатоцитов в  
ответ на поступление  
нутриентов

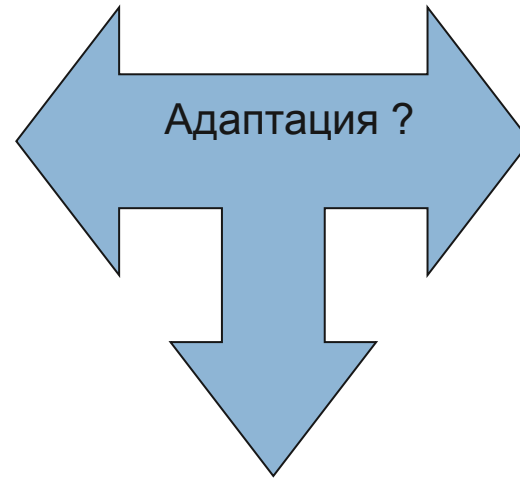


Активность ферментных  
систем, синтез белков,  
рецепторы гормонов  
(инсулин, лептин и др)

# Неблагоприятное в/утробное питание/окружение

## Изменения структуры органов

1. Число гломерул
2. Снижено число бета-клеток
3. Структура эндотелия сосудов
4. Снижение продукции некоторых ферментов
5. Гиперплазия АКТГ-секр клеток



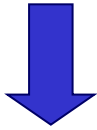
**Последствия**  
**Артериальная гипертензия**  
**Диабет 2 типа**  
**Ожирение**  
**Атеросклероз**


## Физиол. последствия

1. Эндотелиальная дисфункция
2. Ниже абсорбция холестерина (8 лет)
3. Снижение толерантности к глюкозе
4. Нарушение реакции адипоцитов на инсулин
5. Развитие резистентности к лептину в ядрах гипоталамуса

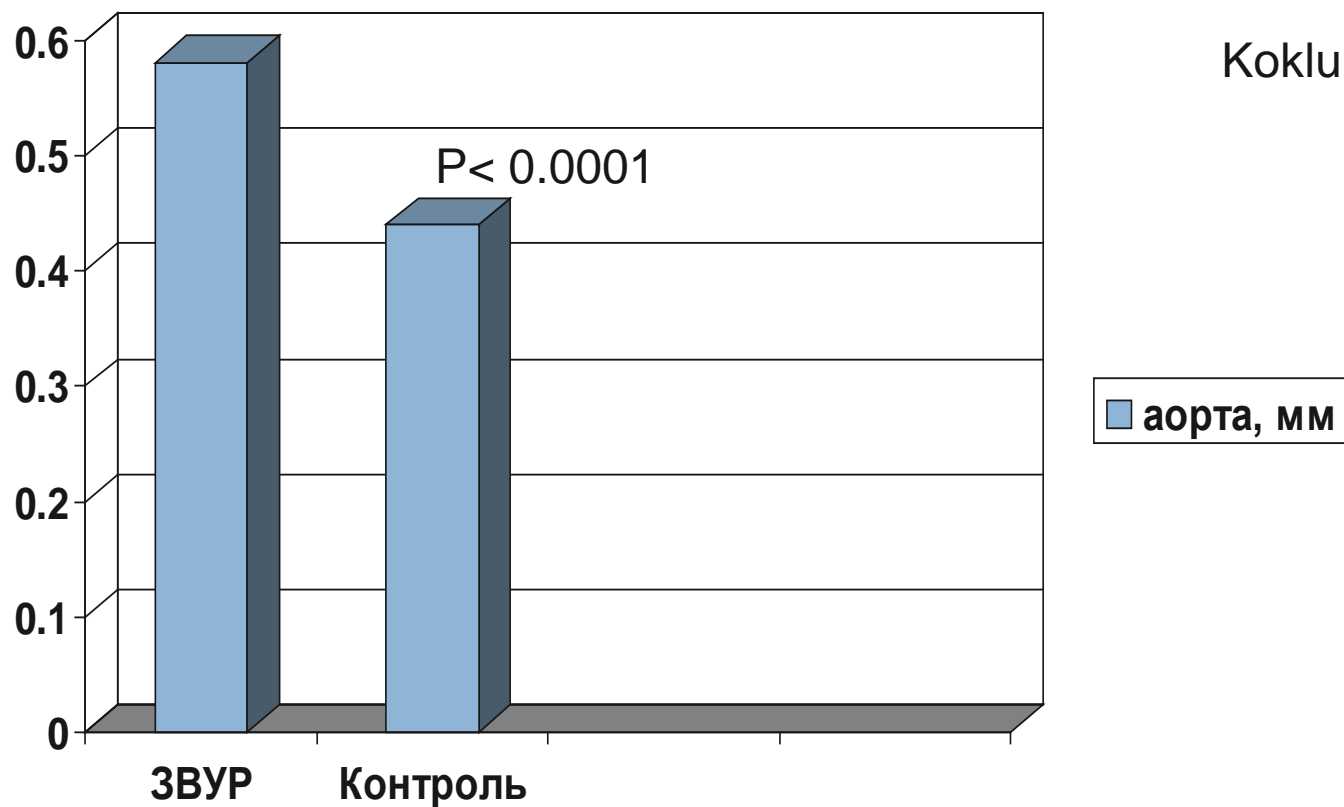


# Выбор развития (жизненная стратегия)

- Оптимальная среда
  - Благоприятные условия дальнейшей жизни
- 
- Увеличение продолжительности жизни
    - Быстрое восстановление
    - Запас прочности (нейроны, нефроны)
    - Большой рост
      - Крепкие кости
      - Мышечный каркас

- Неблагоприятная среда
  - Прогноз неблагоприятной жизни
- 
- Подготовка к выживанию после рождения
    - Маленький рост
    - Ранний пубертат
    - Изменение гормональной оси
    - Изменение поведения
    - Увеличение инсулинрезистентности
    - Склонность к накоплению жировой ткани

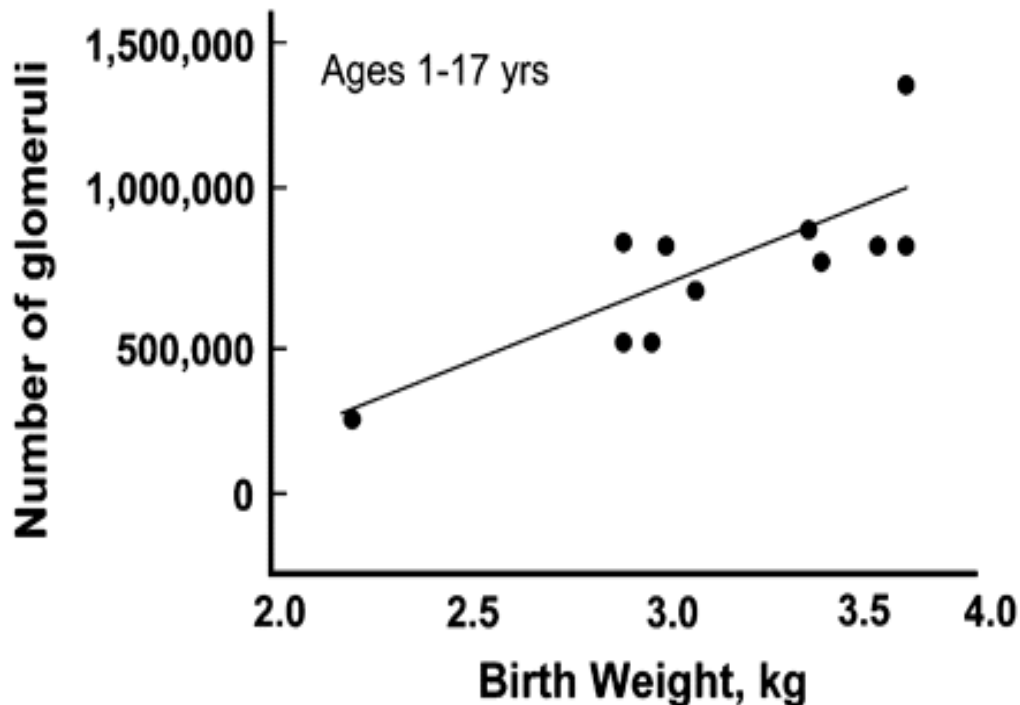
# Средняя толщина стенки аорты у детей здоровых (контроль) и со ЗВУР



**Для новорожденных со ЗВУР характерна большая толщина стенки аорты, что является фактором риска развития ССЗ в последующем**

# Состояние почек и артериальная гипертензия

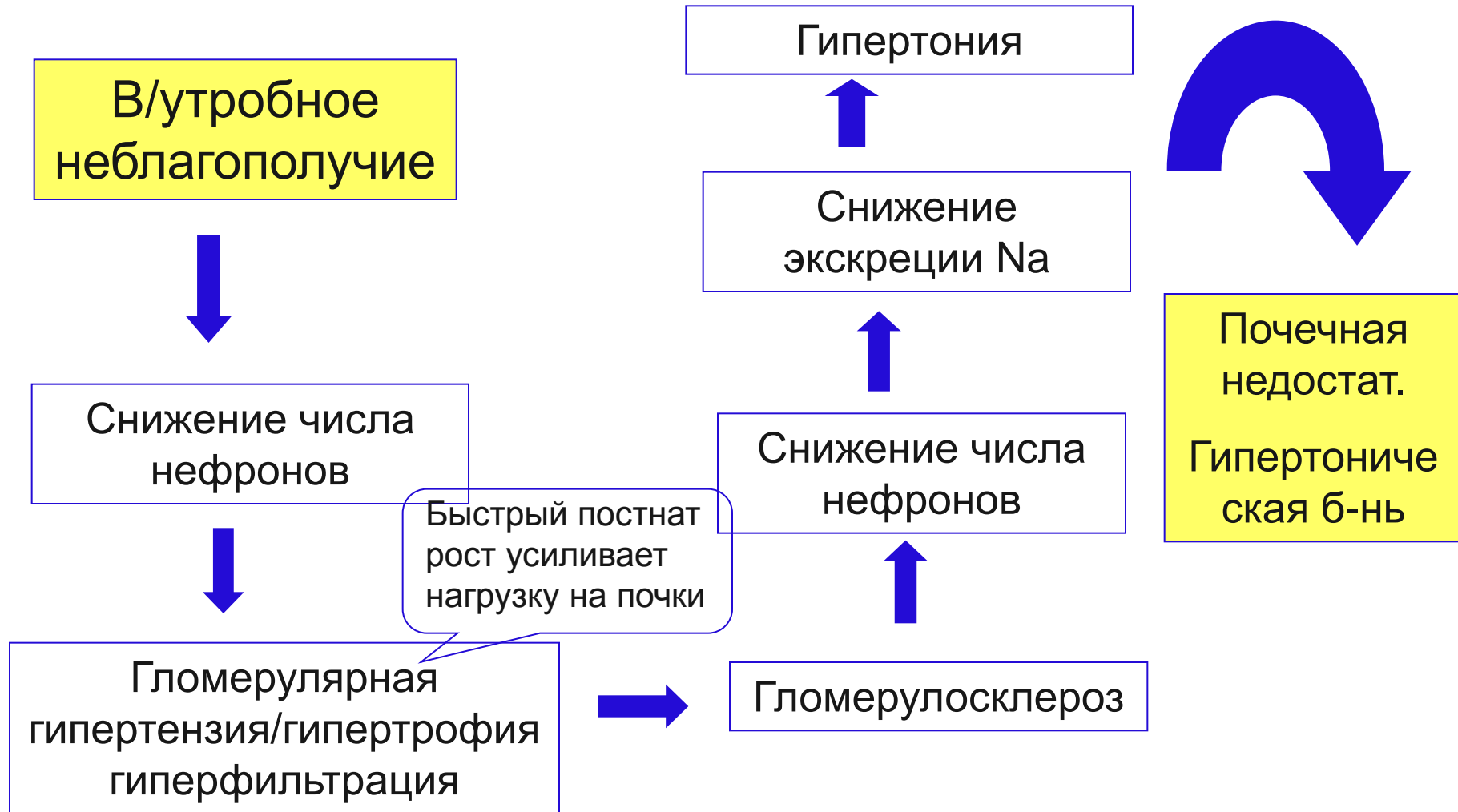
- Среднее количество нефронов в почках составляет 850.000
- У взрослых с артериальной гипертензией количество нефронов в среднем – 702.000
- Снижение числа нефронов снижает общий гломерулярный объем , снижает площадь фильтрации



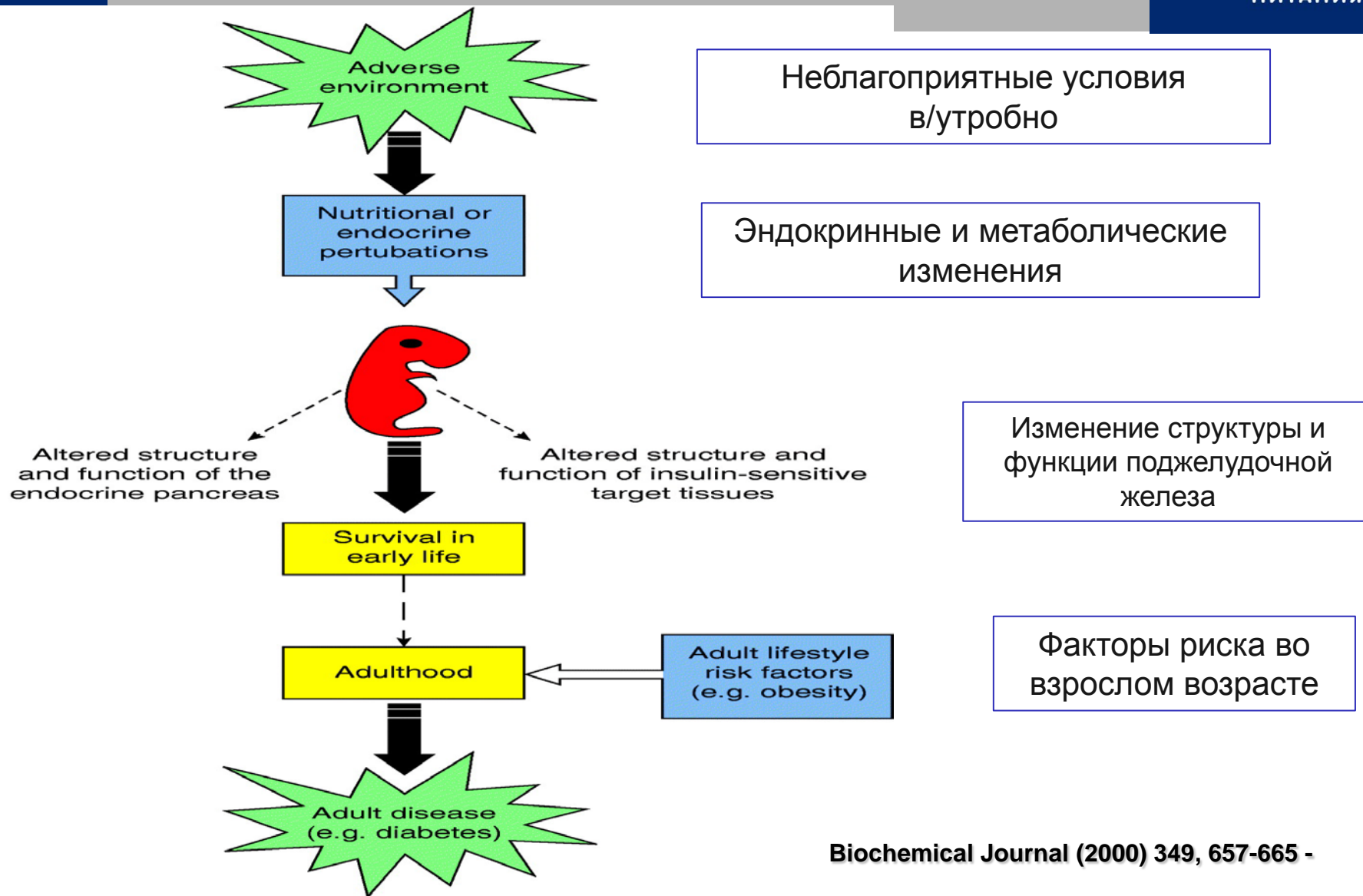
S.Bagby, 2007

Число нефронов  
зависит от массы тела  
при рождении

# Влияние ЗВУР на развитие артериальной гипертензии



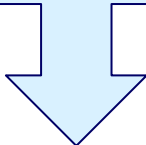
# Аntenатальное формирование «взрослых» заболеваний



# Что в питании беременной женщины влияет на потомство:

Факторы, определяющие неблагоприятное программирование потомства

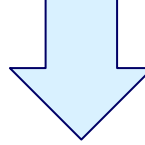
Недостаточное питание



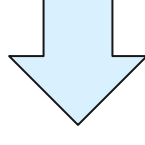
Избыточное питание



Дефицит отдельных нутриентов



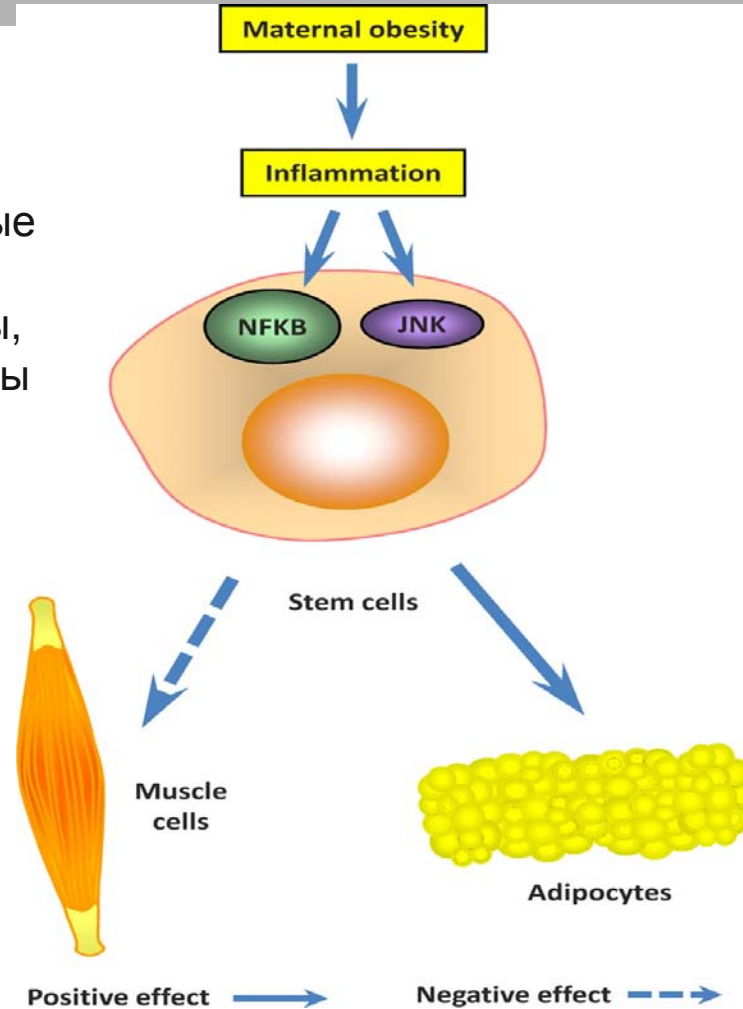
Диабет, ожирение, анемия у матери



# Ожирение у матери увеличивает риск развития ожирения у потомства

Механизмы:

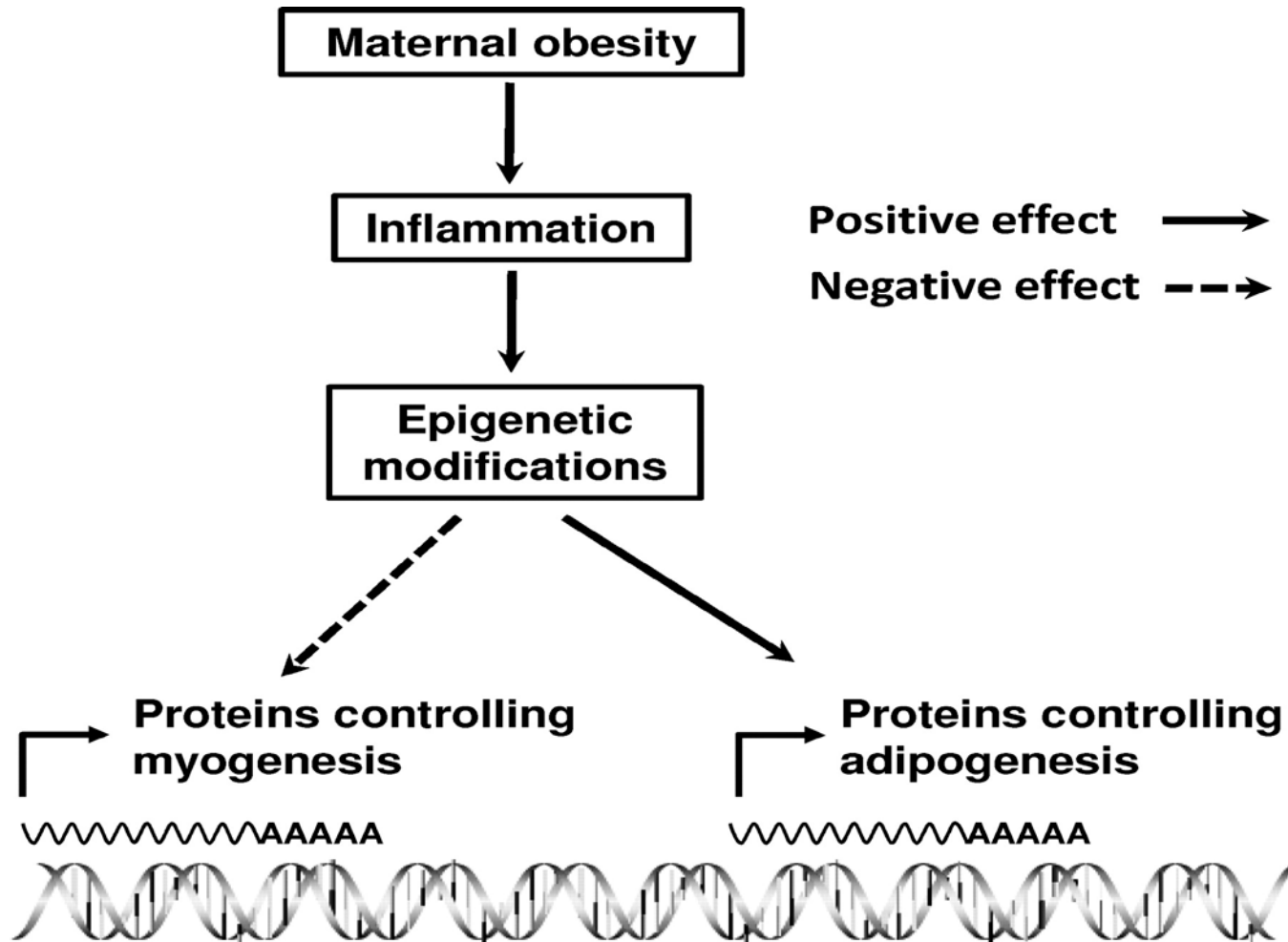
Мезенхимальные стволовые клетки плода развиваются в миоциты, адипоциты и фиброциты



При ожирении у матери происходит сдвиг в сторону адипогенеза и фиброгенеза, что увеличивает уровень внутримышечного жира и соединительной ткани со снижением количества мышечных волокон и снижением их диаметра

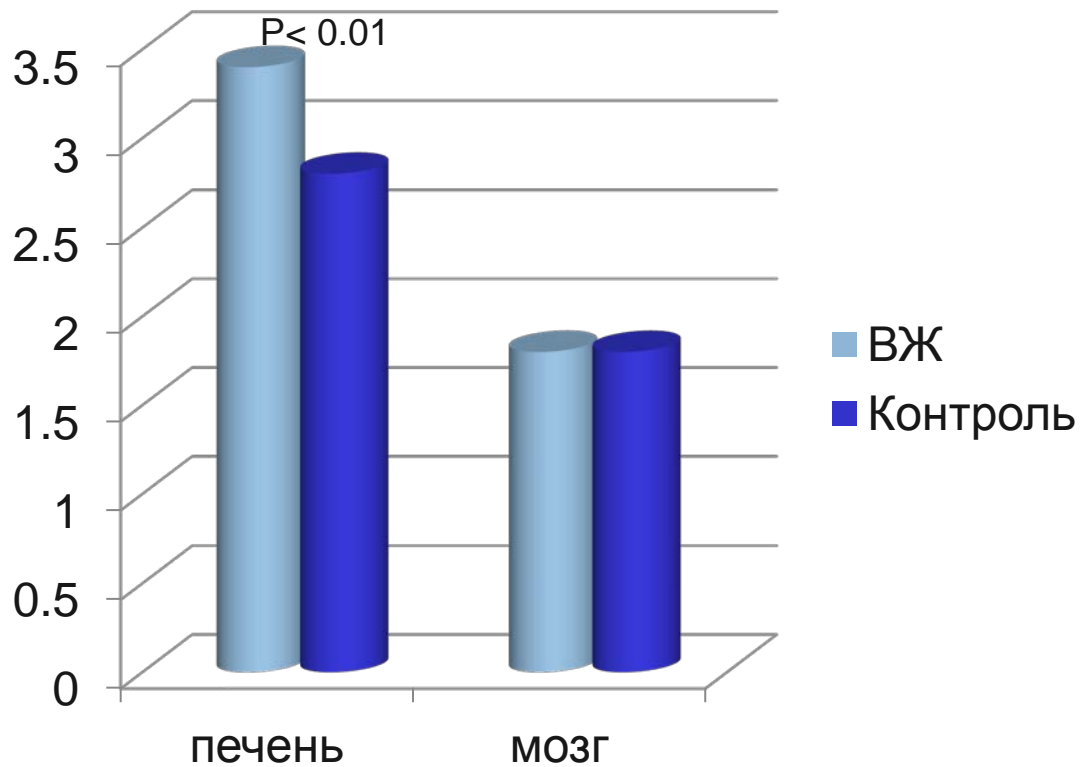
Du M et al. Biol Reprod 2010;82:4-12

# Воспаление, эпигенетическая модификация миогенеза и адипогенеза



Du M et al. Biol Reprod 2010;82:4-12

Высокожировой рацион в период беременности за счет метилирования ДНК меняет экспрессию генов, регулирующих пролиферацию клеток печени



Высокожировой рацион в период беременности изменяет фенотип потомства, приводящий к развитию ожирения, возможно, вследствие ранней дисфункции печени

Эксперимент: Экспрессия генов, регулирующих метаболизм и потребление энергии закладывается во внутриутробном периоде и зависит от питания беременного животного

параметры	Лептин (нг/мл)	Инсулин (нг/мл)	Глюкоза (мг%)	Кортизол нг/мл
Ст. рацион	2.86	0.97	138.8	72.89
ВЖ	9.58	1.63	153.1	89.55
ВЖ - Ст	3.31	1.07	150.3	129.9
ВЖ-ВЖ	19.86	3.81	164.5	177.7
<b>питание матери</b>	<b>P&lt;0.0005</b>	<b>P&lt;0.0005</b>	<b>P&lt;0.001</b>	<b>P&lt;0.005</b>
Рацион прикорма	P<0.005	P<0.0005	P<0.02	P - НД

Высоко жировая диета в период беременности и лактации вызывает глубокие метаболические нарушения в виде гиперлептинемии, гиперинсулинемии, гипергликемии, повышение уровня кортизола. Дополнительный эффект дает высоко жировое питание в период введения прикорма. (K.Page, 2009)

# Заключение 1 Материнские факторы, увеличивающие риск развития ожирения у потомства

- Избыточный вес/ожирение
- Высокая прибавка в весе за время беременности
- Курение
- Диабет
- Анемия (гипоксия плода)
- Недостаточное питание
- Задержка внутриутробного развития плода
- Токсическое действие факторов окружающей среды (PCB, DDT)

# Программирование питанием во время беременности

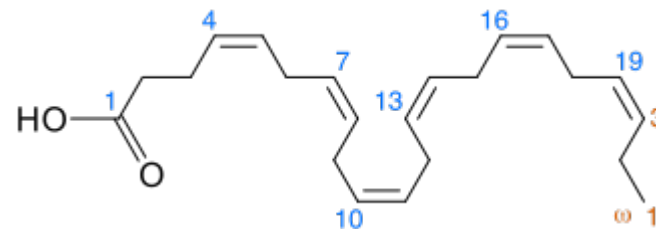
Факторы, определяющие неблагоприятное программирование потомства

Недостаточное питание

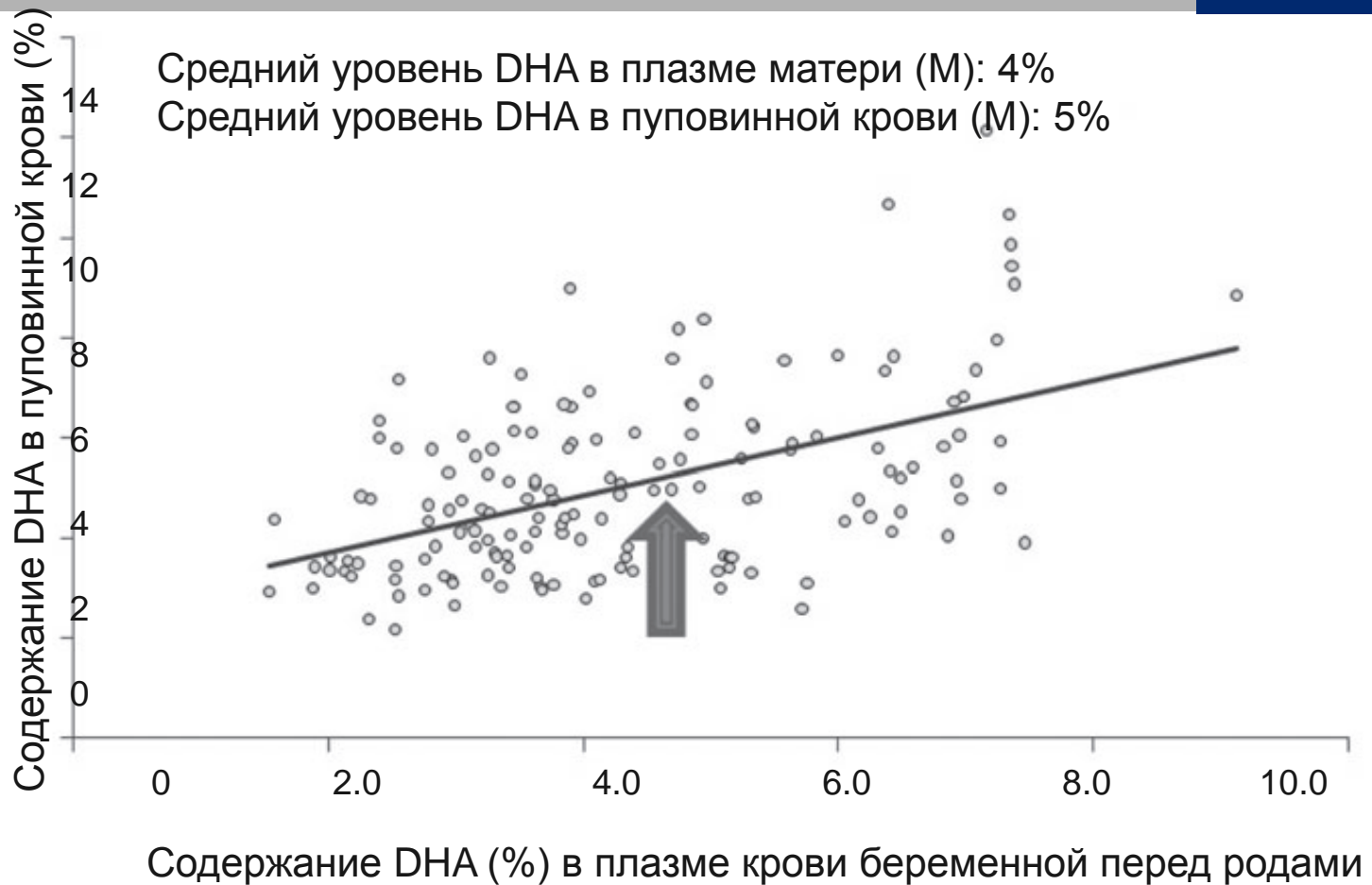
Избыточное питание

ДПНЖК

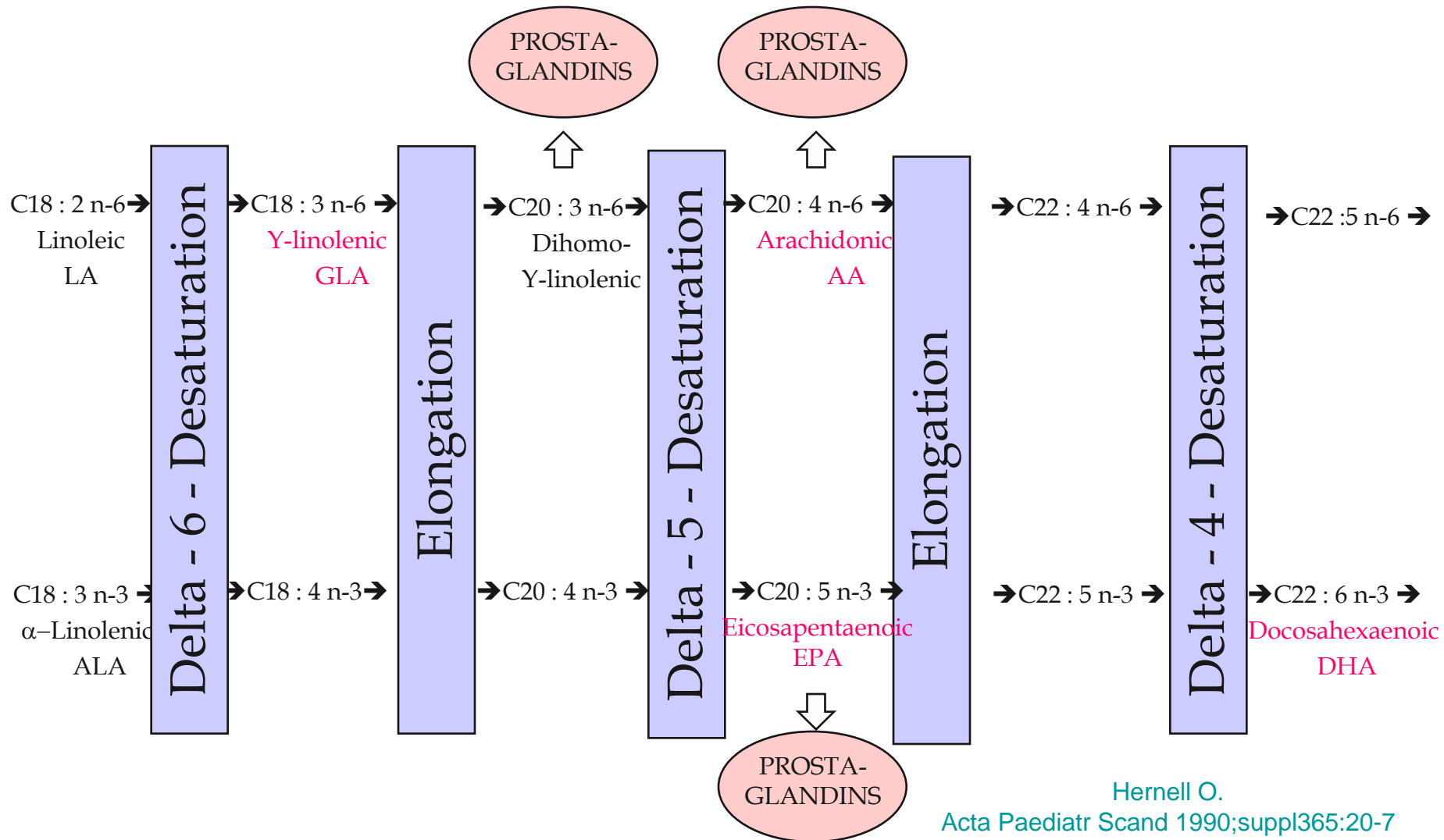
Диабет, ожирение, анемия у матери



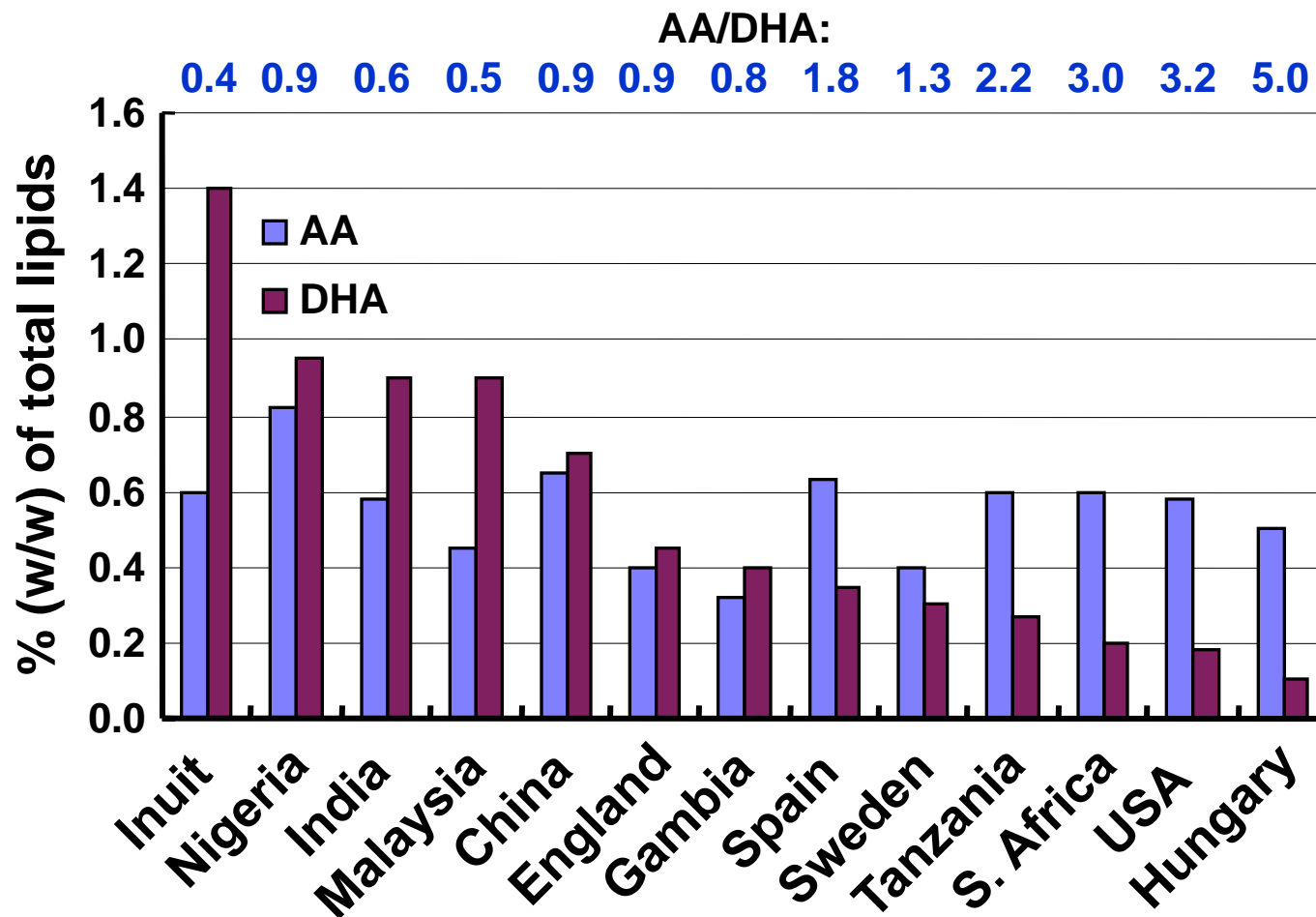
# Связь уровня DHA матери и пуповинной крови



# ДПНЖК / Синтез из предшественников



# Уровень DHA в грудном молоке – отражает потребление с питанием



(Modified from: Hamosh & Salem, 1998)

# ДНА – роль адекватного и дефицитного потребления

- Влияние на иммунитет и предупреждение аллергии
- Влияние на экспрессию генов
- Влияние на развитие мозга и органа зрения



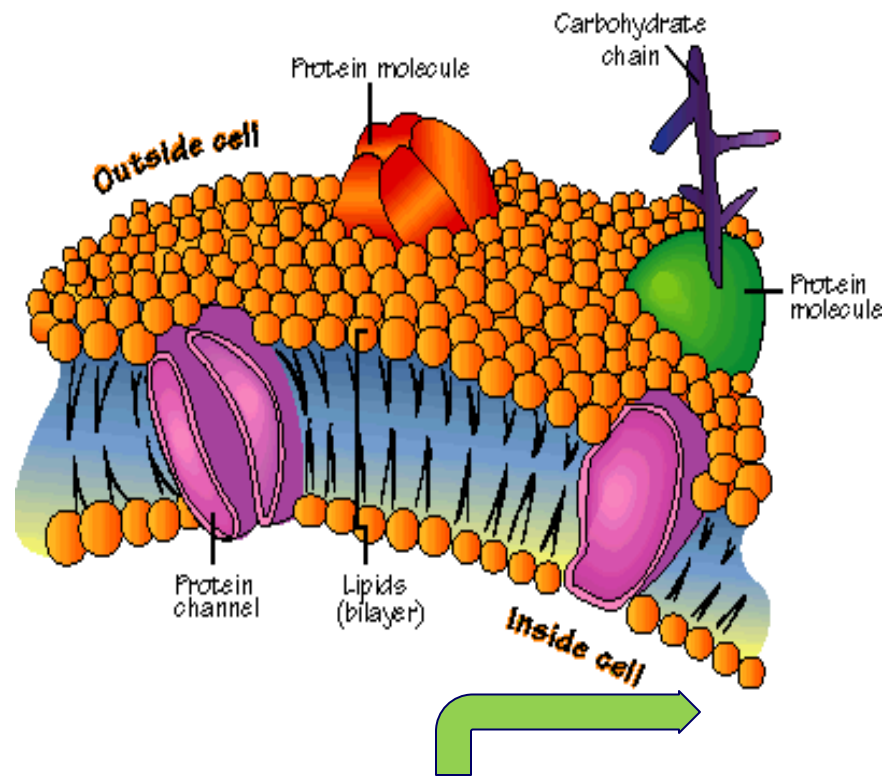
# Омега-3 жирные кислоты входят в состав всех клеточных мембран

Наличие ДНА в мембране клетки увеличивает:

- Пластичность
- Большую проницаемость для воды и ионов
- Больше контактов с мембранами других клеток

Наличие ДНА в мембране влияет на свойства белков мембраны

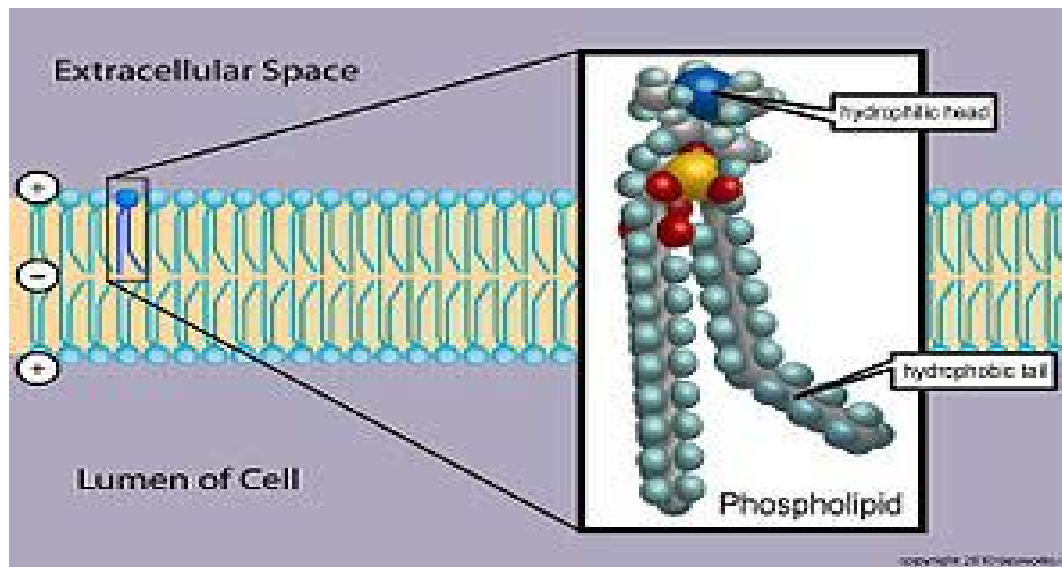
- Меняет активность белков-энзимов
- Белков-гормонов
- Белков, осуществляющих контакт с иммунными клетками



Стресс – высвобождение ДПНЖК

# ДНА – роль адекватного и дефицитного потребления

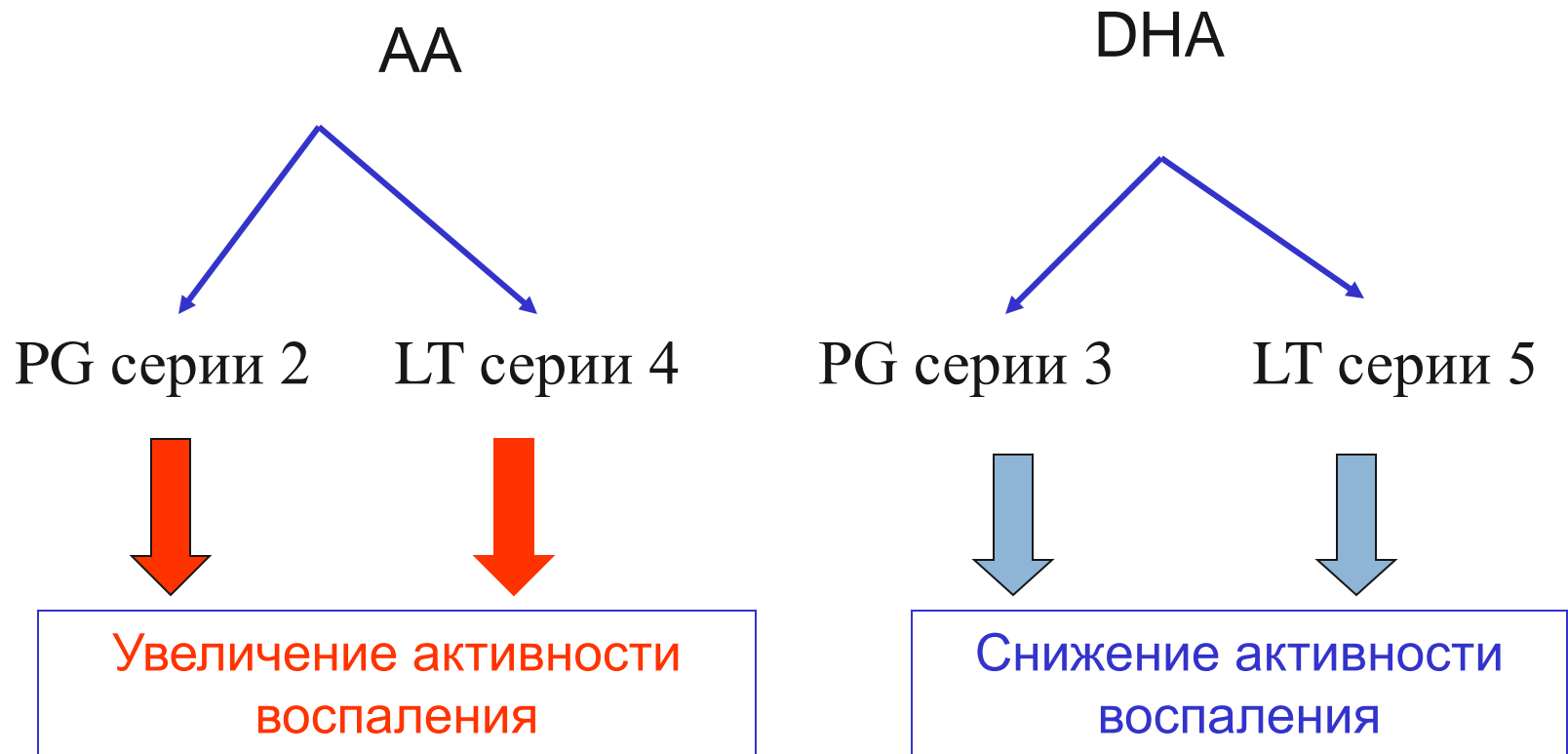
- Влияние на иммунитет и предупреждение аллергии
- Влияние на экспрессию генов
- Влияние на развитие мозга и органа зрения



Стресс –  
высвобождение  
ДПНЖК

# Некоторые свойства омега-3 жирных кислот

Влияют на продукцию эйкозаноидов

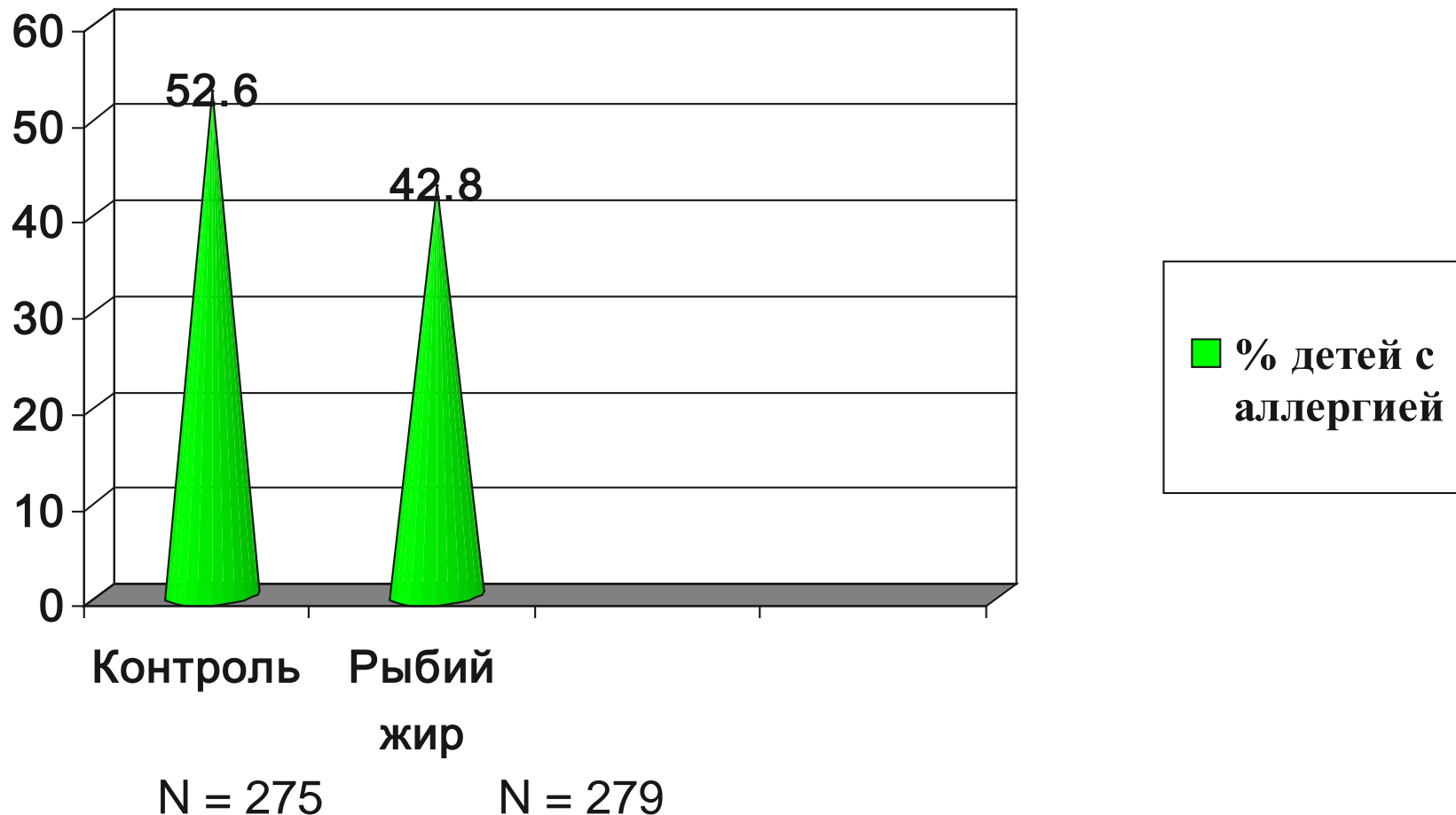


Наличие омега-3 ДПНЖК в мембранах снижает активность воспаления

Отличие продукции цитокинов  
лимфоцитами детей, получавших  
стандартную или обогащенную DHA смесь  
(pkg/ml)

Цитокины	Возраст (дни)	Смесь (DHA -)	Смесь (DHA+)
II-2 – усиление иммунного ответа	14	13026 +/- 8019	12948 +/- 7020
	42	14429 +/- 7295	7858 +/- 1979* p < 0,05
II-10 – снижение активности и развитие толерантности	14	245 +/- 158	207 +/- 104
	42	87 +/- 69	194 +/- 153** p < 0,05

# Включение рыбьего жира в рацион детей 1-го года жизни снижает риск аллергии к 18 мес возрасту



# Достоверные факторы риска развития атопического дерматита у детей в возрасте 1 года в Швеции (B.Alm, 2009)

Фактор риска	OR (95% CI)	P
Атопия у матери	1.54	< 0.001
Атопия у сиблингов	1.87	< 0.001
Птицы в доме	0.35	0.007
Введение рыбы до 9 мес	0.76	0.009
Аллергия к белкам коровьего молока	3.64	< 0.001

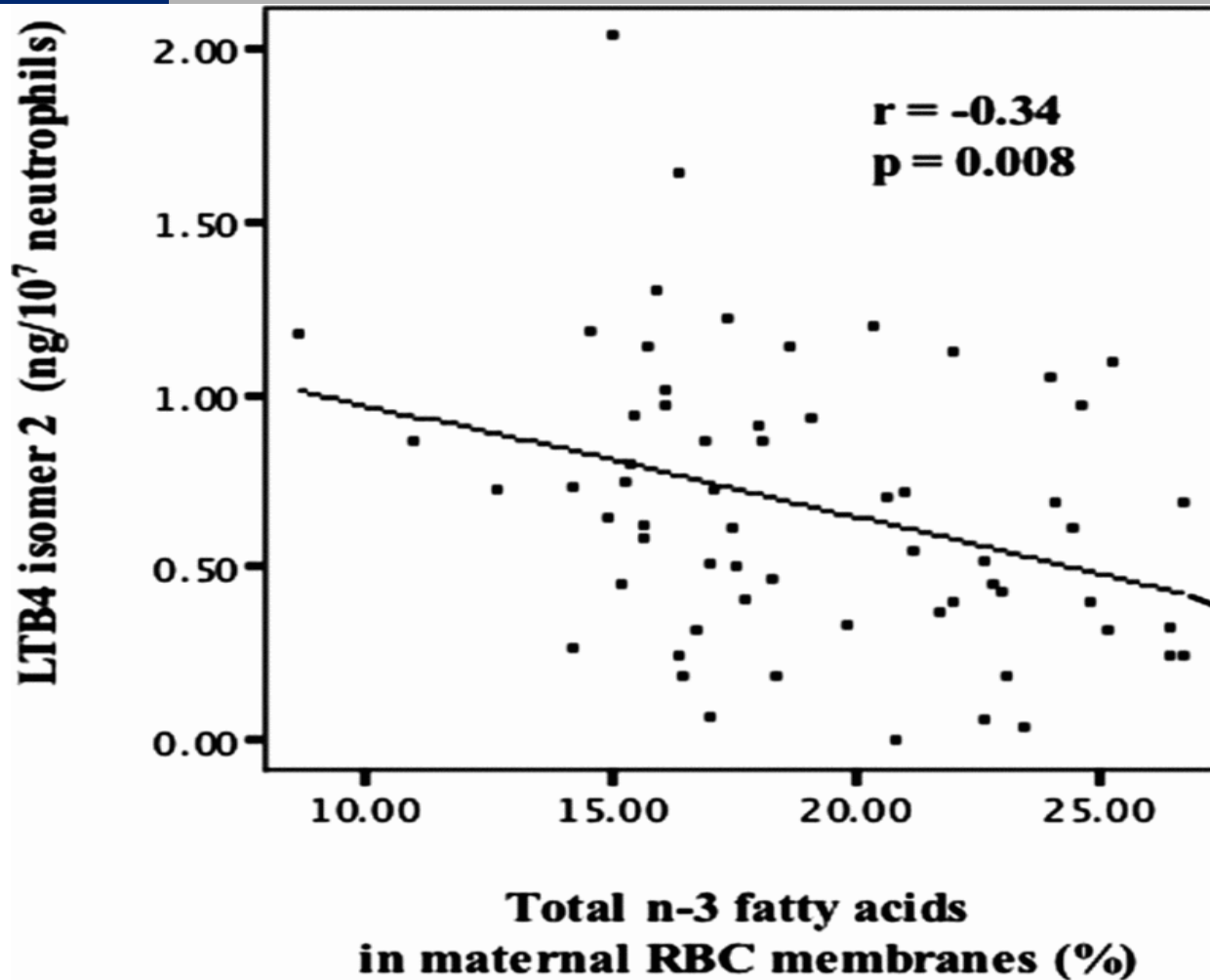
У 21% детей атопия развивалась на первом году жизни. Наличие экземы в семье достоверно увеличивало риск развития атопии. Включение в рацион рыбы до 9-го мес жизни и наличие птиц в квартире снижало риск развития аллергии у детей. В данной работе грудное вскармливание не влияло на риск развития экземы.

Вероятность развития аллергических состояний у детей в возрасте 2-х лет у в зависимости от потребления омега-3 жиров в период беременности

Сенсибилизация или симптомы аллергии	Соотношение вероятностей	p
Все кожные пробы (SPT)	0.43 (0.17-1.1)	0.06
SPT яичный белок	0.37 ( 0.13-1.0)	0.05
SPT пищевые аллергены*	0.34 (0.13-0.88)	0.03
IgE-опосредован. реакции на пищу*	0.26 (0.07 – 0.99)	0.05
IgE –ассоциированная экзема	0.33 (.1-1.1)	0.06

Включение в рацион беременных с риском развития атопии жирной рыбы (омега-3) достоверно снижает сенсибилизацию к пищевым антигенам и частоту развития аллергических состояний у детей в возрасте 2-х лет

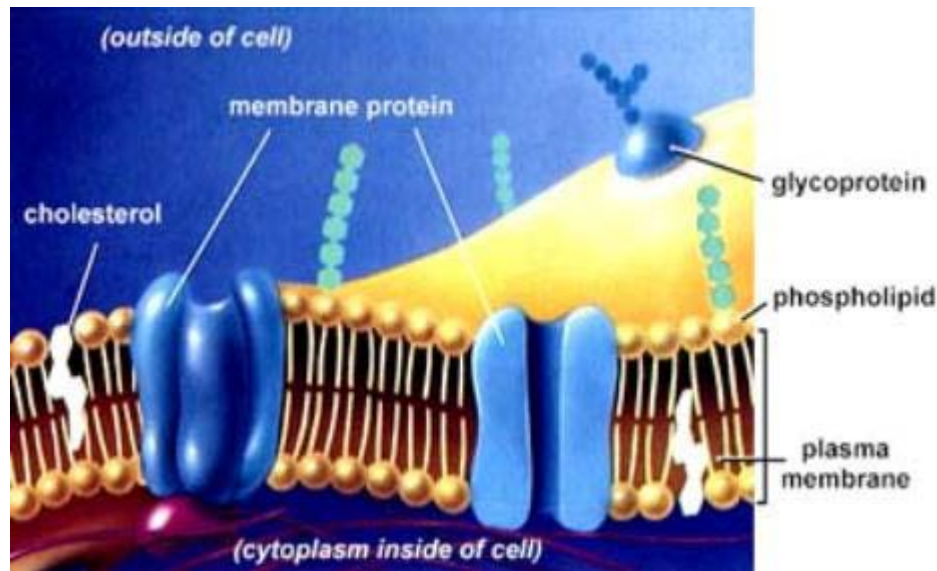
Включение омега-3 ДПНЖК в рацион беременной женщины достоверно снижает риск развития аллергии у ребенка



LTB4 (Лекотриен В4) - это основной фактор активации воспаления в **аллергических реакциях немедленного типа**

# ДНА – роль адекватного и дефицитного потребления

- Влияние на иммунитет и предупреждение аллергии
- **Влияние на экспрессию генов**
- Влияние на развитие мозга и органа зрения

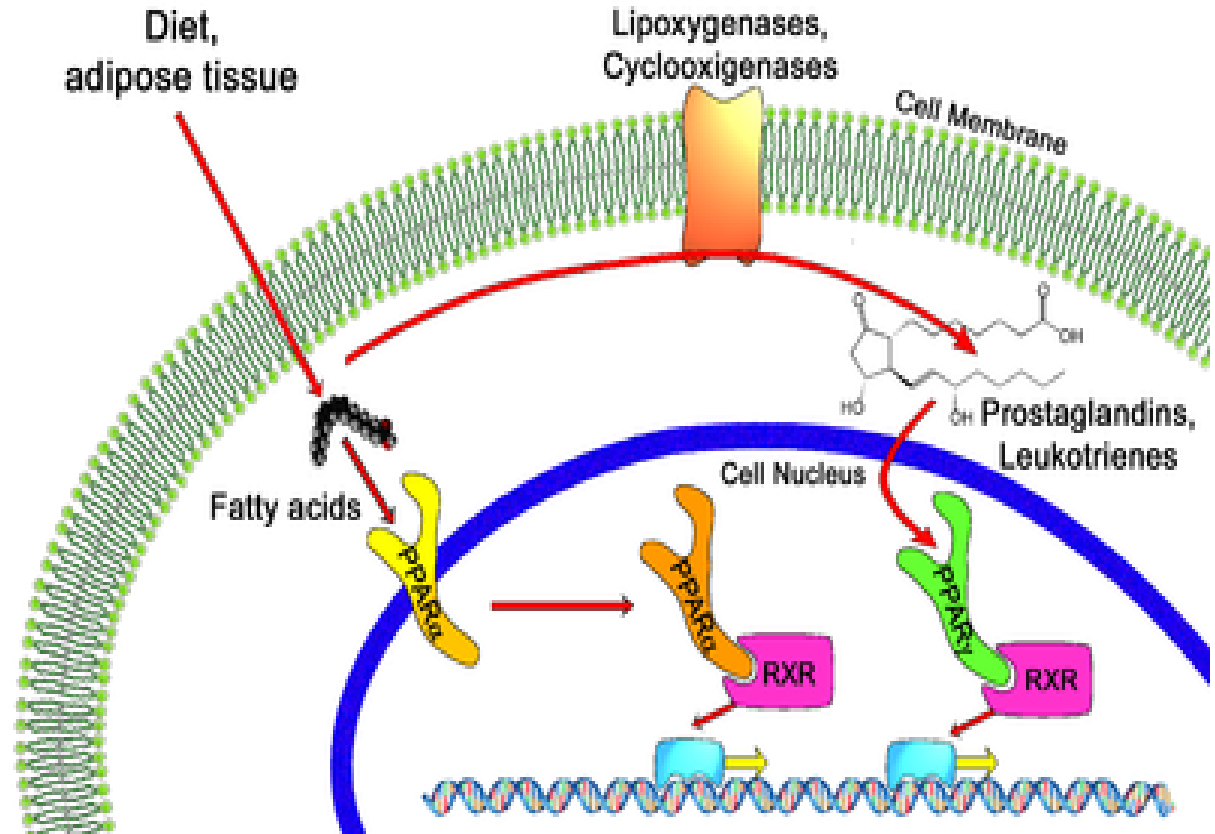


# Некоторые свойства жирных кислот

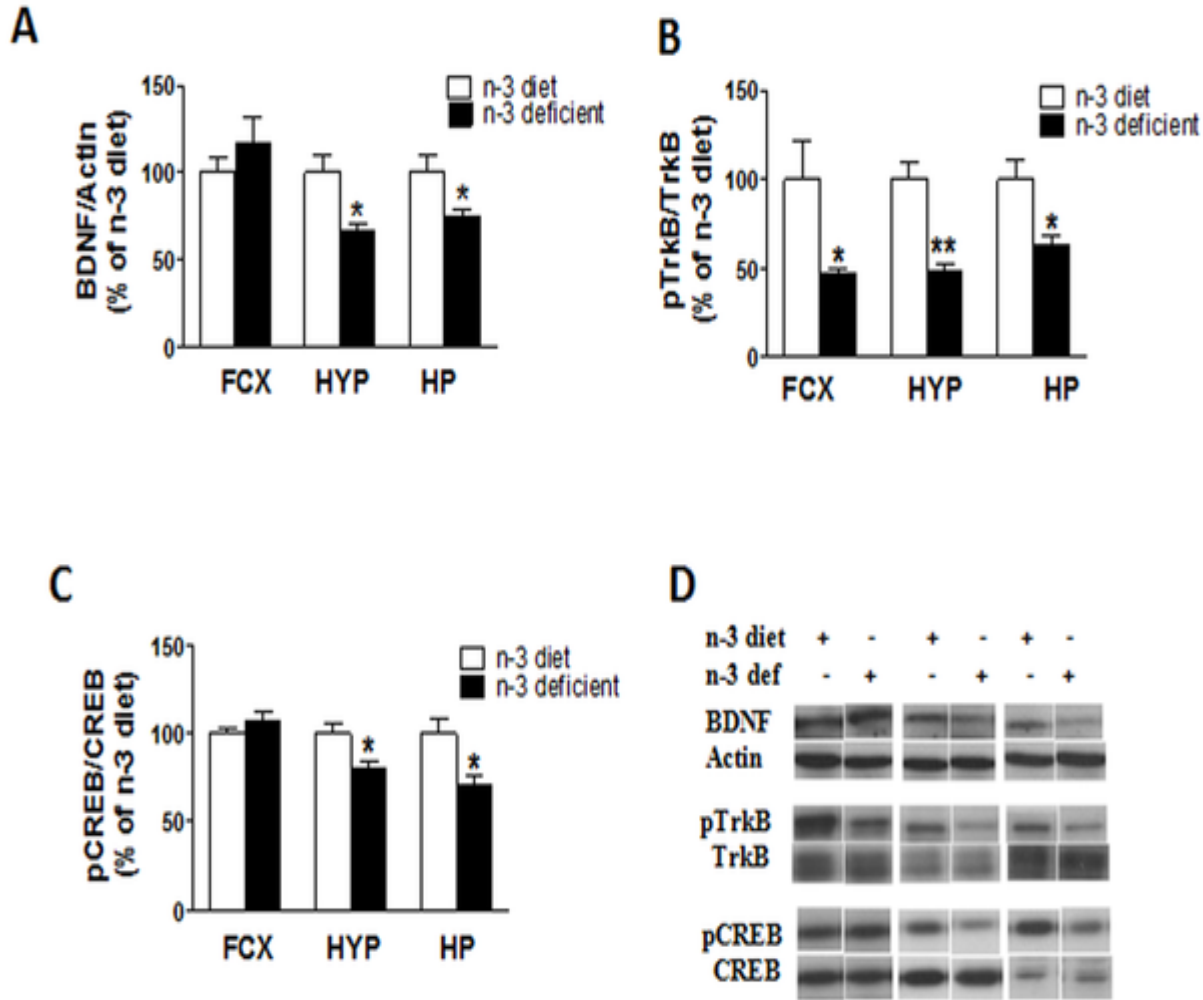
Влияют на экспрессию генов в качестве лиганд ядерных рецепторов

Изменяют активность и количество факторов транскрипции

Продолжительность действия зависит от наличия в рационе



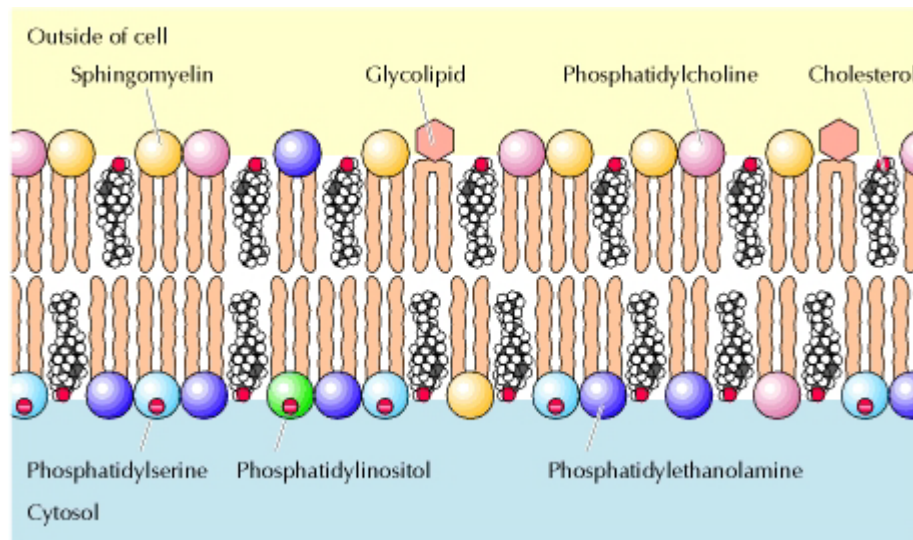
# Дефицит DHA нарушает синтез белков, участвующих в синаптогенезе

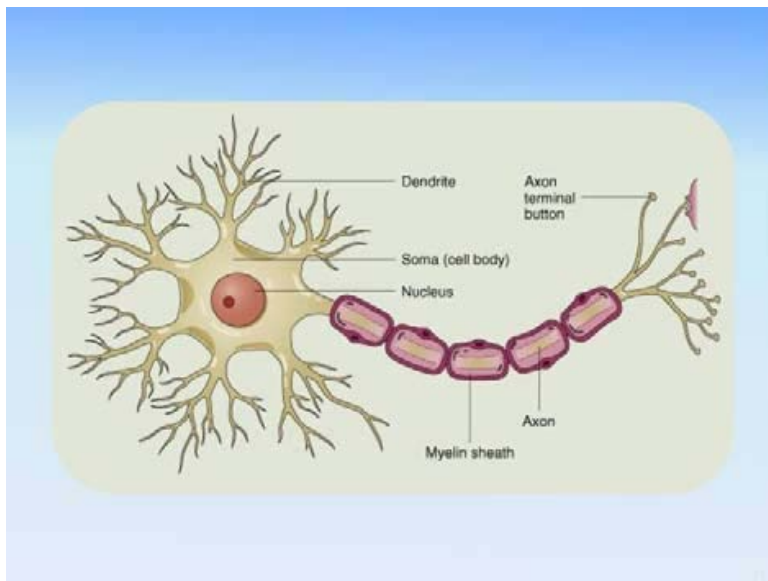


Недостаток DHA в период беременности имеет долговременные последствия для потомства: во взрослом возрасте снижение пластичности и функциональности

# ДНА – роль адекватного и дефицитного потребления

- Влияние на иммунитет и предупреждение аллергии
- Влияние на экспрессию генов
- **Влияние на развитие мозга и органа зрения**



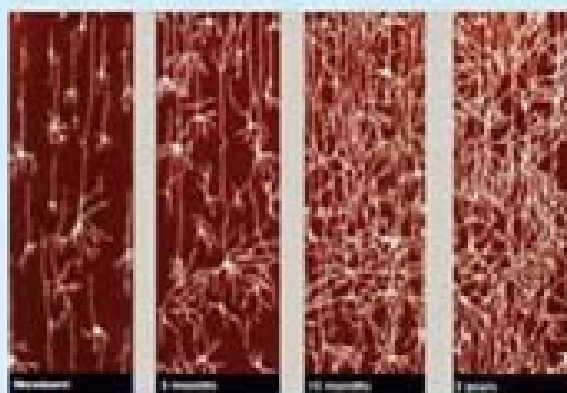


Мозг новорожденных содержит около **100** триллионов нейронов. Несмотря на это гигантское число клеток мозг нуждается в дальнейшем развитии. Нервные клетки маленького размера и случайным образом контактируют друг с другом

Процесс получения и обработки информации зависит от взаимодействия и взаимосвязи нервных клеток. Практически 80% дендритов появляется после рождения ребенка

# Рост синаптических связей между нервными клетками в первые годы жизни = развитие и рост мозга

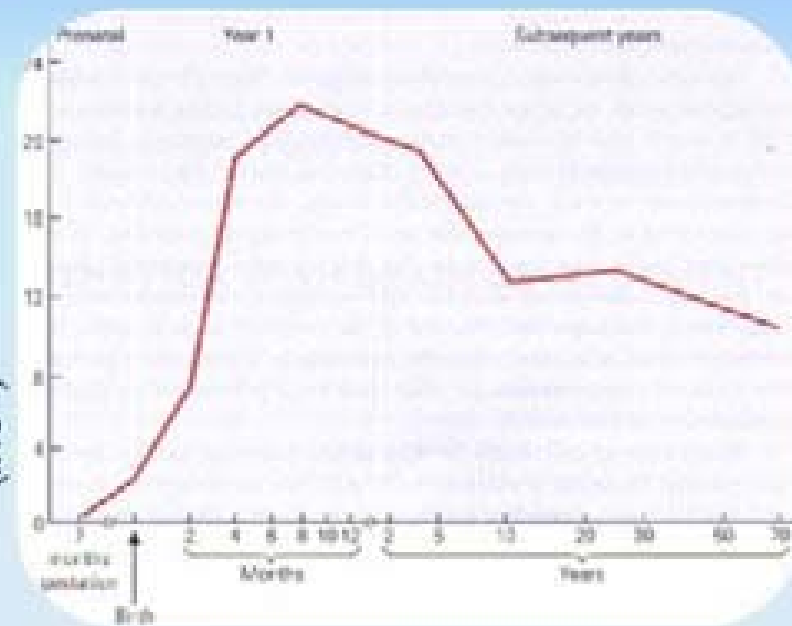
Миелин состоит на 70 - 85 % из липидов и около 15 - 30 % белков



left to right: Newborn, 2 months, 15 months, 2 years

**A)**

Number of synapses  
( $\times 10^{11}$ )

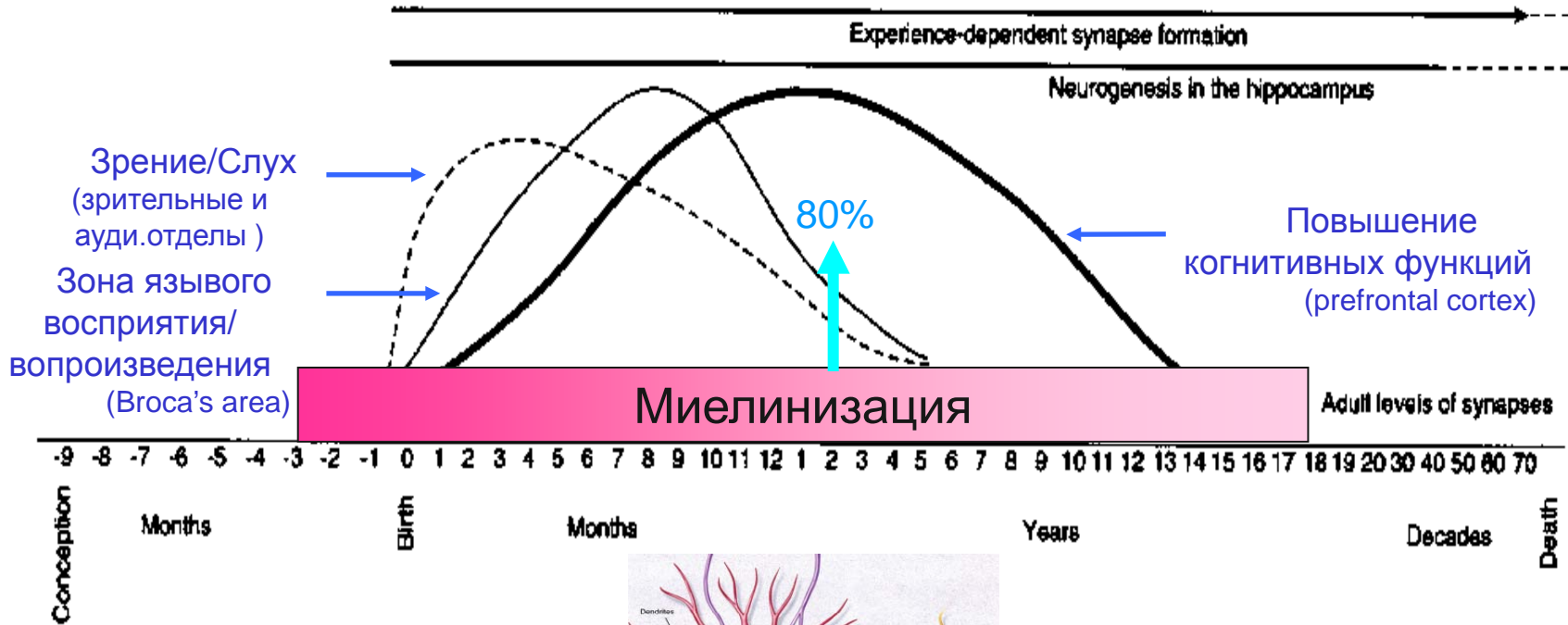


**B)**

A) Увеличение синаптических связей

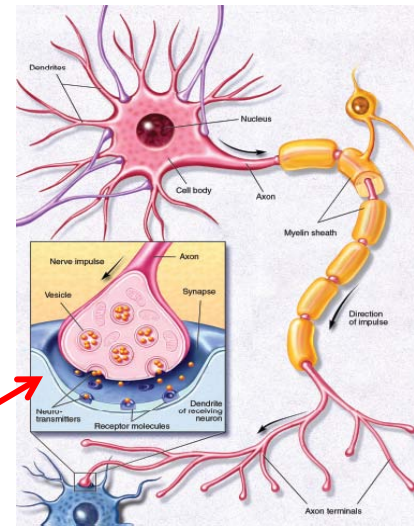
B) Число синаптических связей в течение жизни (Wang B. NRC/ N&H 21/05/2010)

# Необходимо адекватное количество жирных кислот, эссенциальных для развития мозга



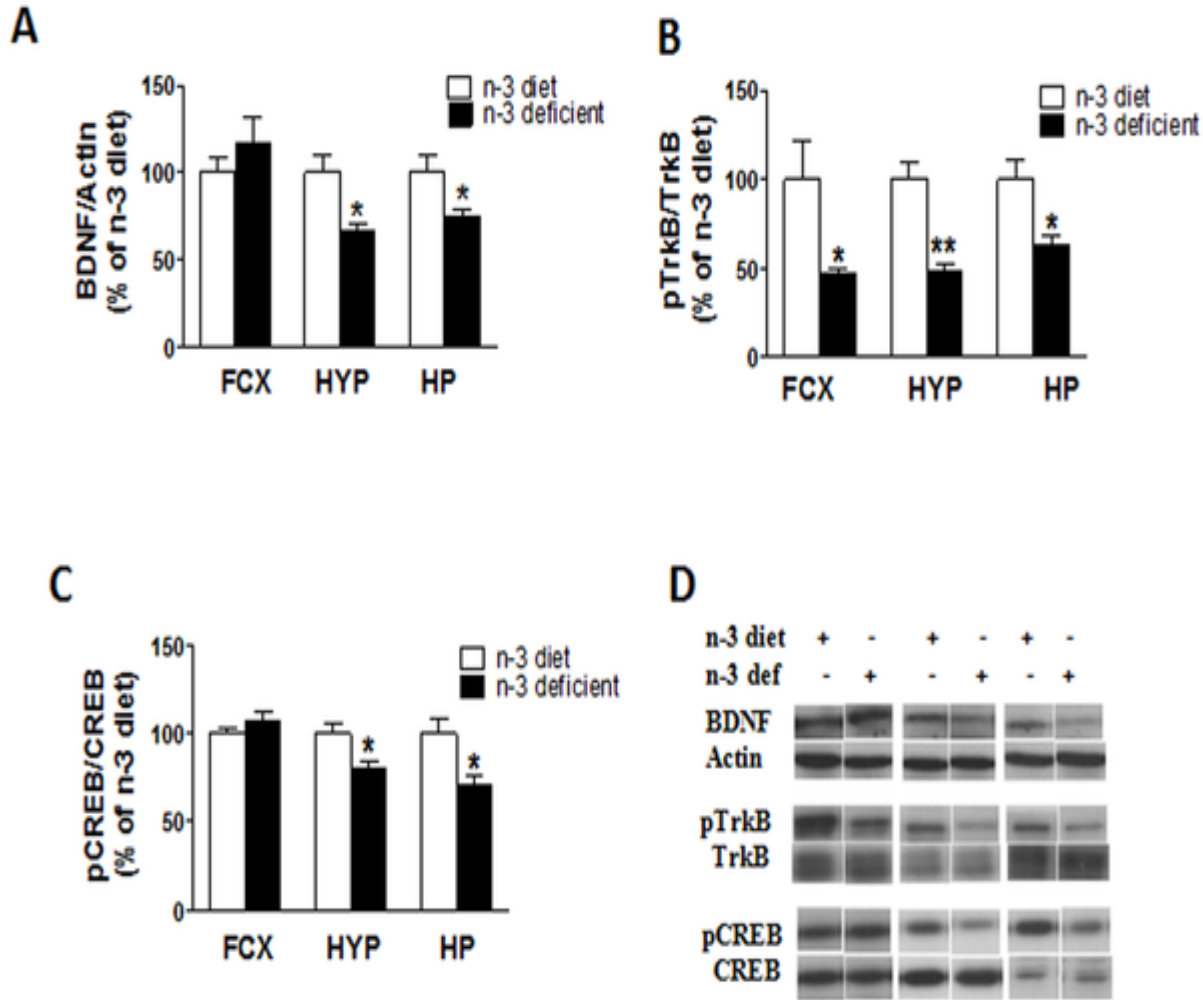
- При рождении к-во нейронов определено
- Последующий рост мозга связан с увеличением синаптогенеза и миелинизацией

DHA



Рост мозга продолжается в раннем возрасте  
-Важны действия по развитию

# Дефицит ДНА нарушает синтез белков, участвующих в синаптогенезе



Недостаток ДНА в период беременности снижает возможность образования новых синапсов и таким образом снижается пластичность и функциональность мозга в критический период роста и развития

- С уровнем ДНА связан ряд специфических когнитивных функций:
  - Решение проблем
  - Внимание
  - Скорость обработки информации
  - Способность к сосредоточению
- Дети с более высоким уровнем ДНА:
  - Увеличена способность реакции на новшества в 6 мес
  - Лучше способность решить проблему (9 мес)
  - Более быстрая обработка информации в 9 и 12 мес
  - Более зрелая ориентировка и задержка внимания в возрасте 12 и 18 мес
  - Добавление ДНА обеспечивает:
    - ✓ Увеличение скорости прохождения сигналов
    - ✓ Повышение эффективности синапсов

ДНА составляет 35% ЖК мозга и 60% ЖК сетчатки

# Потребление рыбы во время беременности и психомоторное развитие детей (11875 женщин и детей)

Показатели	Возраст при исследовании	Вероятность при сравнении групп 0 и >340	p
Когнитивные Вербальный IQ Общий IQ	8 лет	2.16	<0.001
	8 лет	1.78	<0.001
Поведение Проблемы со сверстниками Общее поведение	7 лет	1.69	<0.001
	7 лет	1.69	0.0004
Тесты раннего развития Тонкая моторика  Социальные навыки	6 мес	1.03	NS
	18 мес	1.44	0.001
	30 мес	1.28	0.0015
	42 мес	1.68	<0.001
	6 мес	1.27	0.0048
	18 мес	1.15	0.06
	32 мес	1.31	0.0011
	40 мес	1.34	0.0003

# Роль питания в развитии когнитивных функций у детей

Решение проблемы	DHA (n=21)	Без DHA (n=23)	p
Полное решение	2.0	0	0.021
Степень барьера	4.0	3.0	0.337
Степень ткани	3.0	3.0	0.234
Степень покрытия	3.0	1.0	0.005

Дети получали в первые 4 месяца жизни смесь DHA или без DHA.

В 10 мес проводился тест на способность решения проблемы (игрушка спрятана за барьером, тканью и коробочкой). Решение проблемы – найти игрушку за 30 сек.

# Решение двухступенчатой проблемы в возрасте 9 мес

	Группа ДНА	Группа плацебо	
Целевые баллы			
Цель покрытия платком	4.9	4.28	НС
Цель покрытия обложкой	3.1	2.4	НС
Общие целевые баллы	8.0	6.7	0.017
Решение проблемы			
Платок	3.4	2.3	0.008
Обложка	2.5	1.7	0.004
Всего	2.5	1.7	0.011

# Постнатальное обогащение ДНА у детей на искусственном вскармливании

- **ДНА:** было подтверждено только кратковременное улучшение остроты зрения (EFSA - European Food Safety Agency)
- Два последних мета-анализа продемонстрировали отсутствие долгосрочного влияния на когнитивную функцию

## ПОЧЕМУ ?

- Потребление мамой: предшественников, DHA
- Конверсия предшественников – DHA зависит от активности десатураз

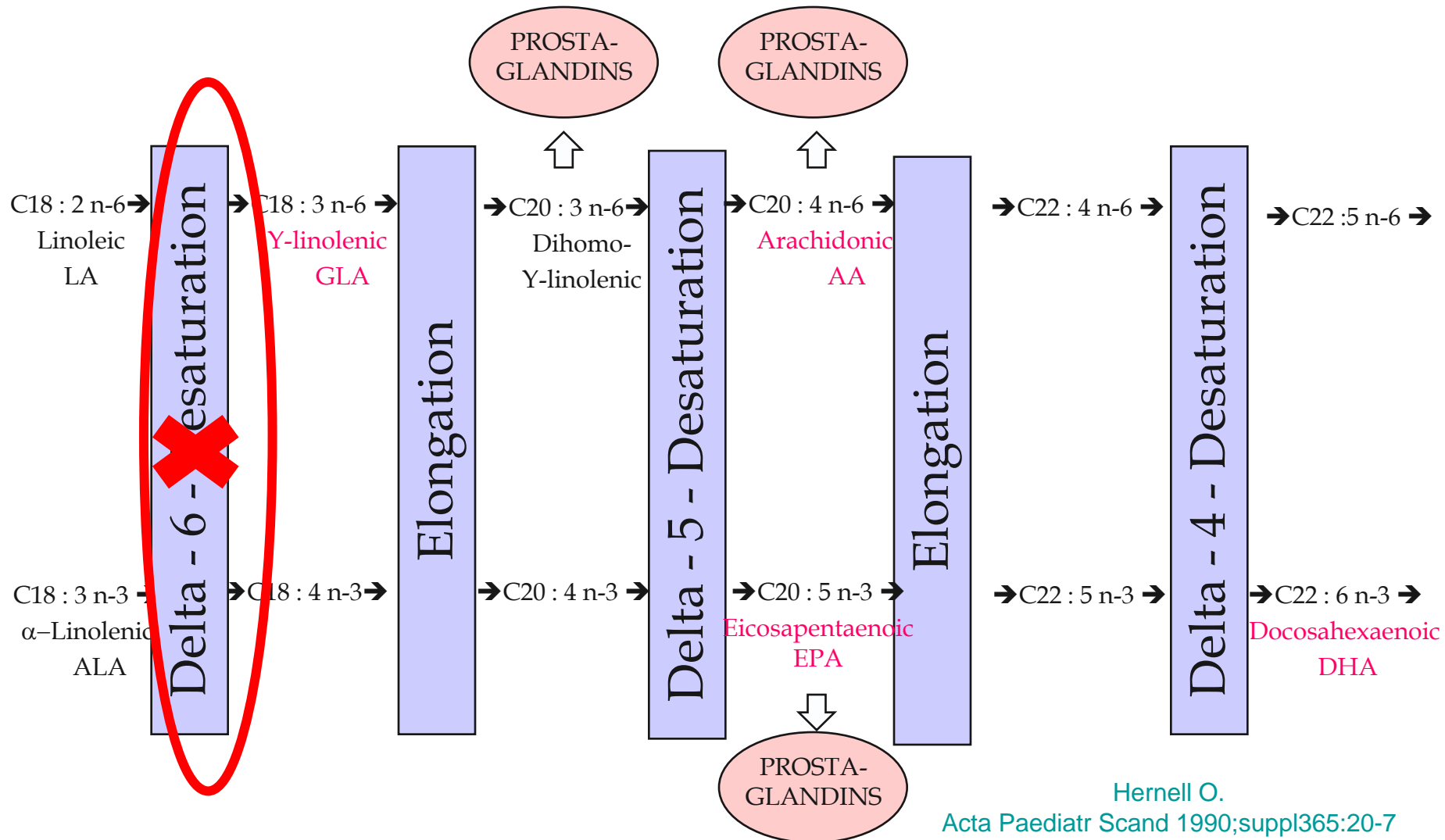
2011: Koletzko et al Am J Clin Nutr

- Полиморфизм кластера генов **FADS** влияет на количество DHA в RBC матери и может влиять на обеспечение DHA плода и ребенка, вскармливаемого грудным молоком

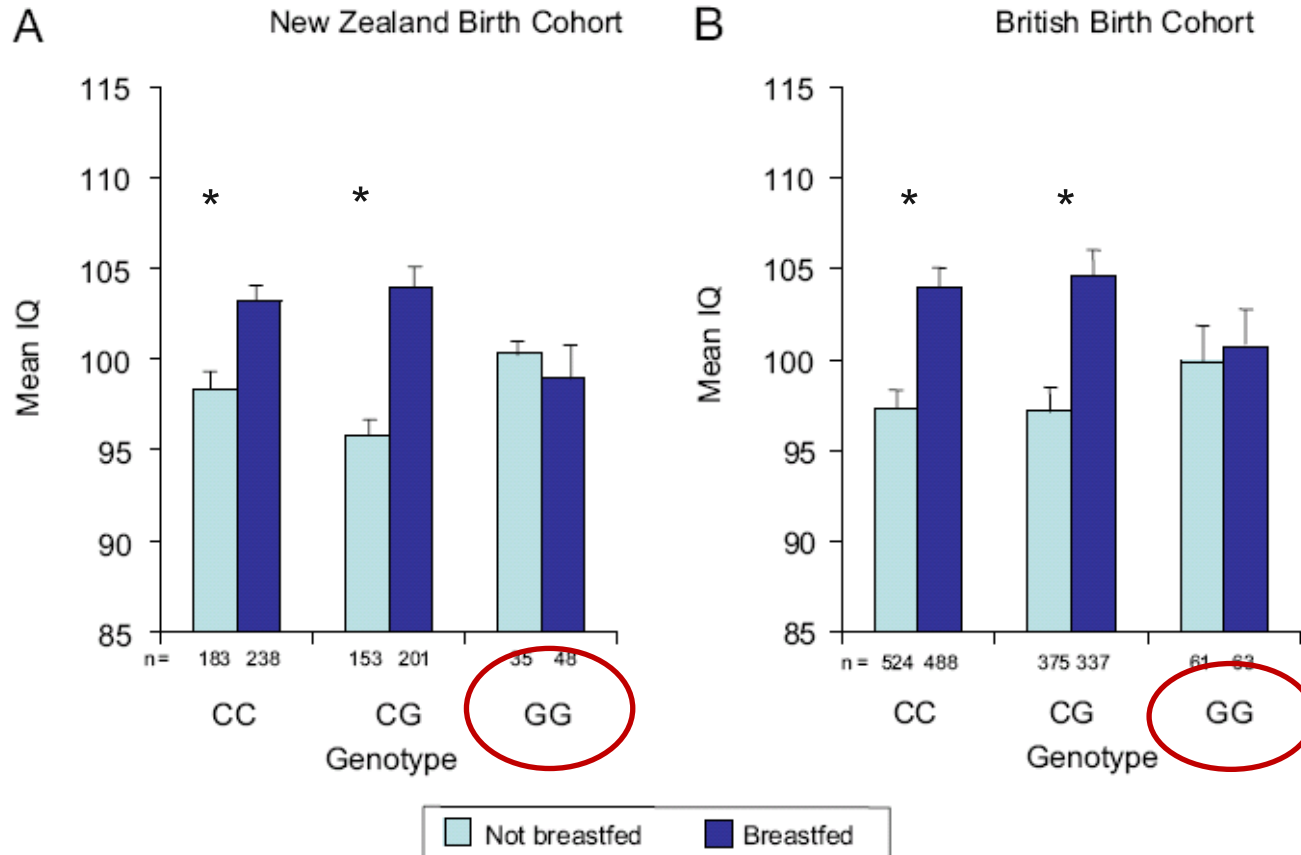
**ПОТРЕБЛЕНИЕ + ГЕНЫ**

важно

# ДПНЖК / Синтез из предшественников



# Если вам повезло и у вас есть аллель С – ДНА действительно помогает



❖ С аллель: от предшественника к ДНА  
❖ возраст 13 лет : + 7 пунктов IQ

# DHA составляет 50-60% жирных кислот сетчатки.

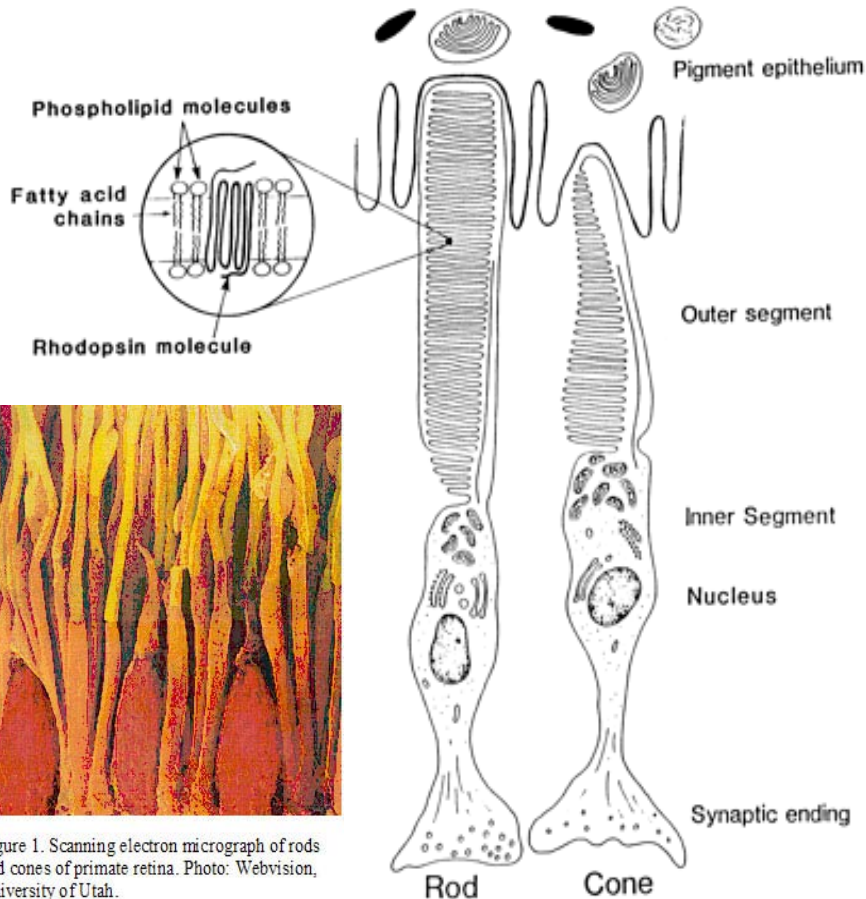


Figure 1. Scanning electron micrograph of rods and cones of primate retina. Photo: Webvision, University of Utah.

Палочки

Колбочки

M. Neuringer, 2000

2 вида фоторецепторов в сетчатке, трансформируют энергию света в нервный импульс

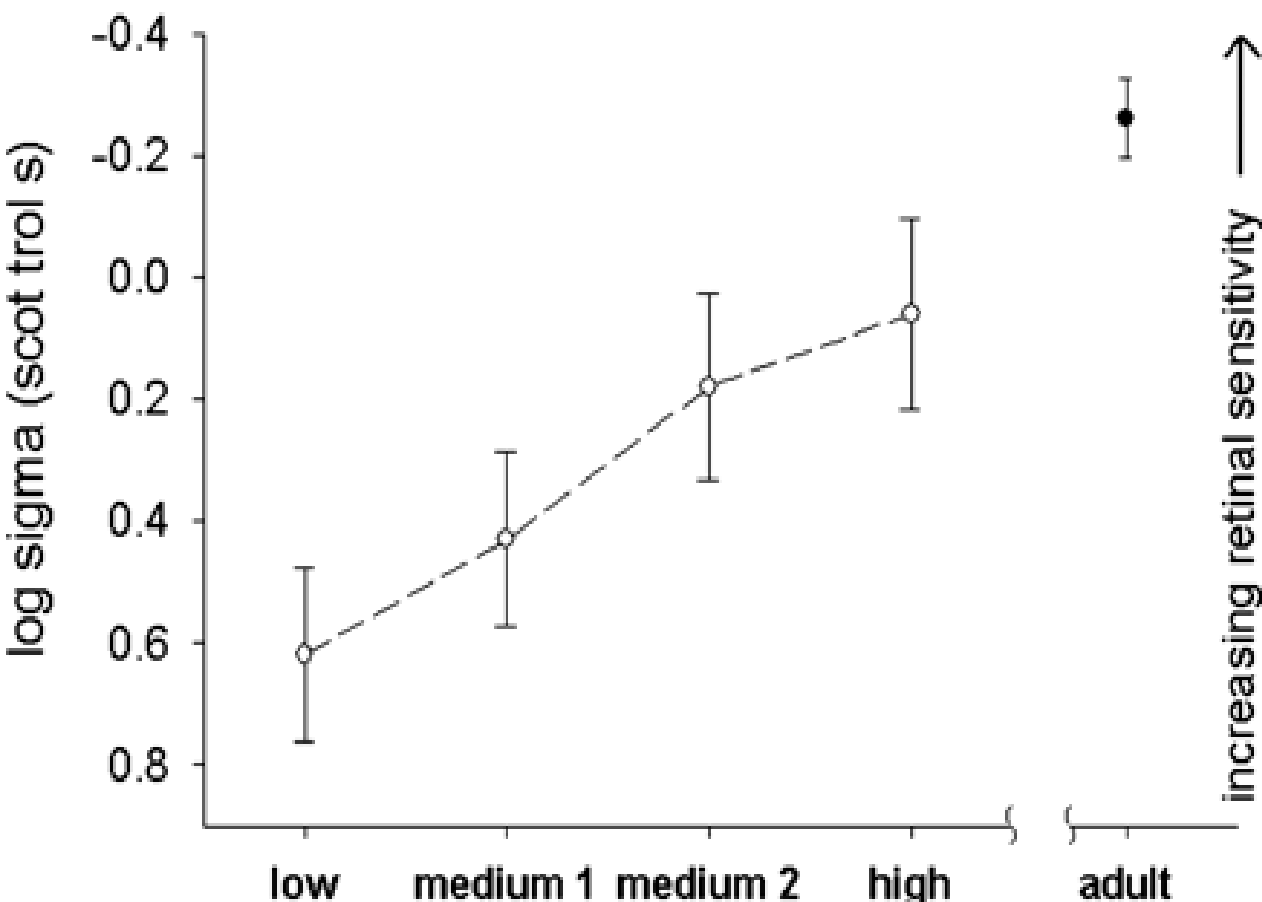
Каждая молекула родопсина окружена 60-ю молекулами фосфолипида DHA

Высокое содержание DHA необходимо для максимальной фотохимической активности родопсина

Как реально влияет DHA на зрение

?

# Ретинограмма детей с разным уровнем ДНА (1-я неделя жизни)



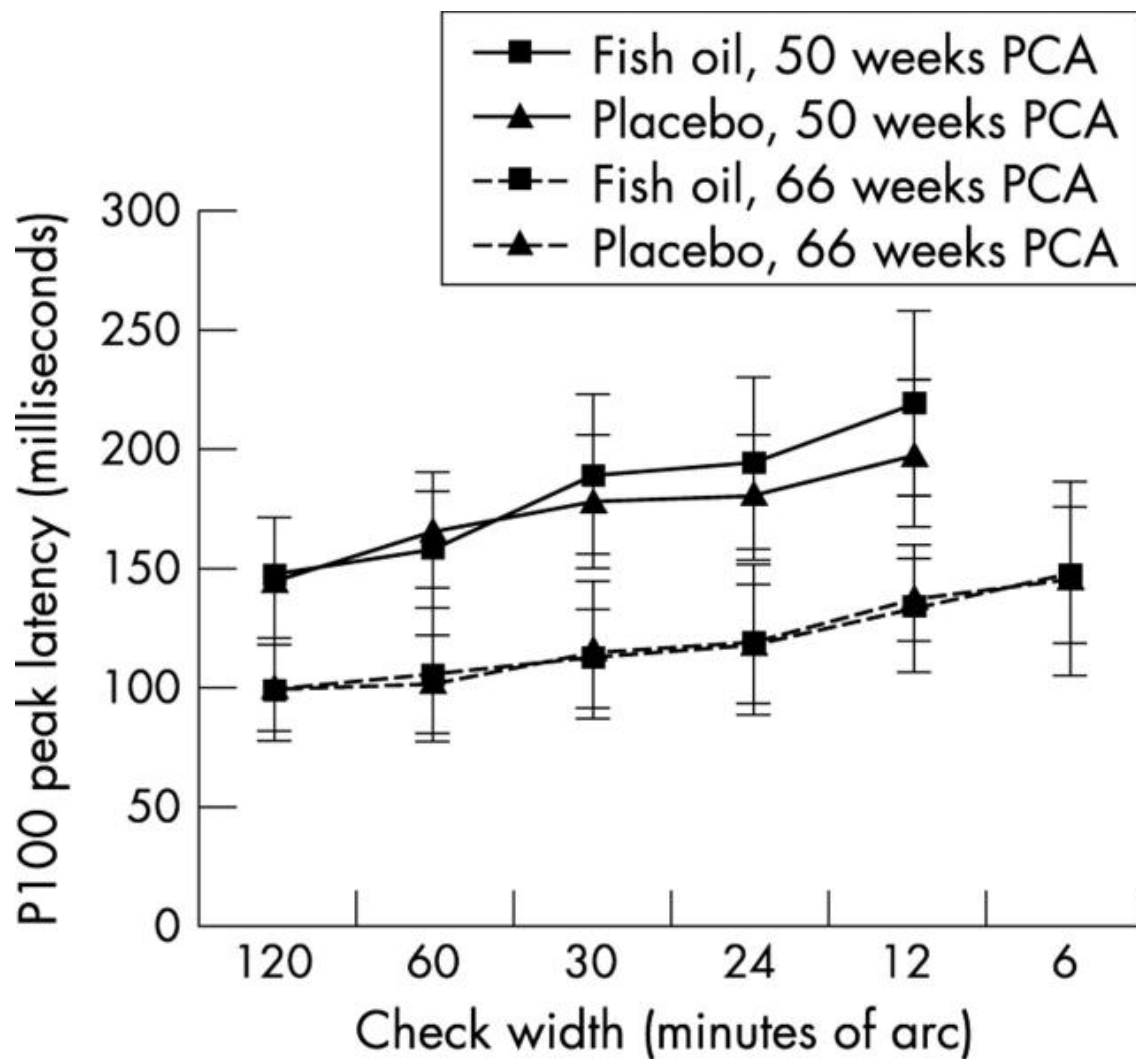
Чувствительность сетчатки повышается с повышением уровня ДНА в плазме крови

Повышение чувствительности сетчатки увеличивает остроту зрения

С.Malcolm, 2003

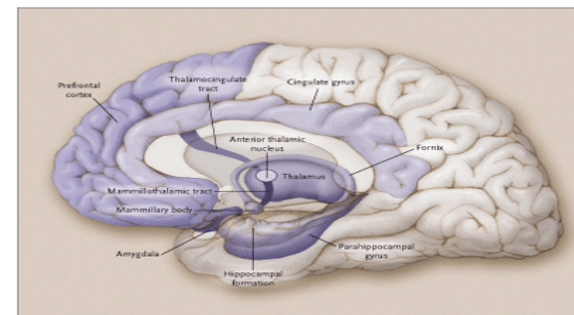
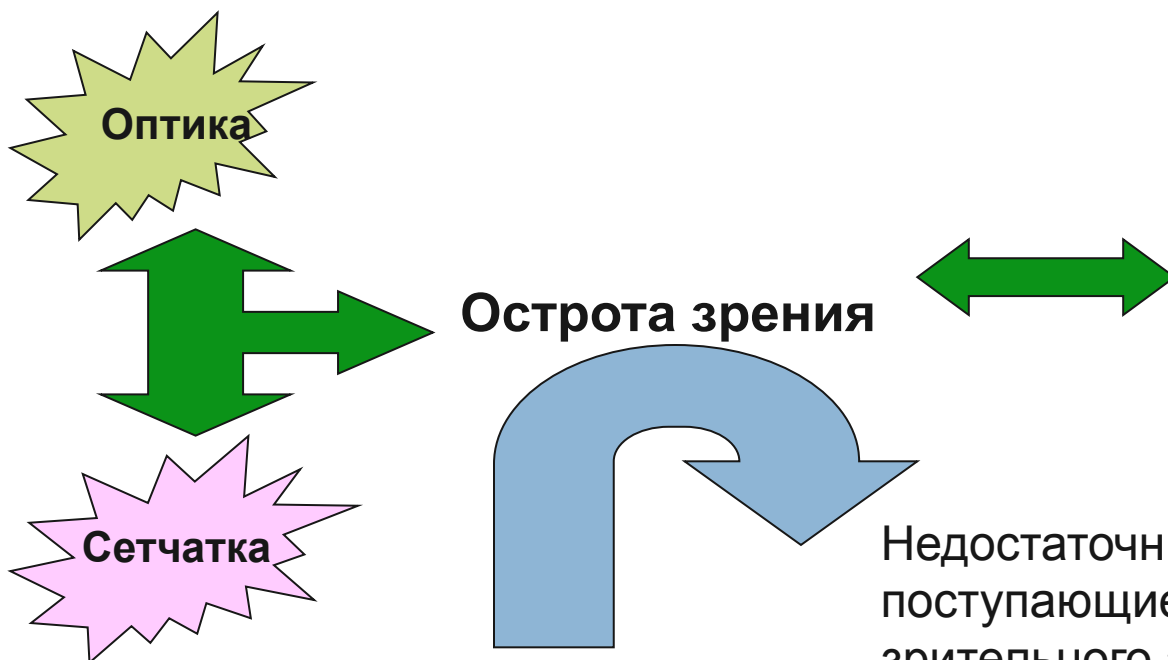
Quartiles - DHA as a %TFA in RBCs

# Включение в рацион матери ДНА влияет нас активность восприятия сигналов



Повышение уровня  
омега-3 в период  
беременности влияет на  
процессы созревания  
связанных с ЦНС  
функций зрения

# Острота зрения и развитие мозга



Недостаток ДНА  
снижает остроту  
зрения (транзиторно ?)

Недостаточные сигналы,  
поступающие в кору мозга от  
зрительного аппарата в раннем  
постнатальном периоде, затрудняют  
образование тесных синаптических  
связей, особенно в случаях наличия  
ассиметрии между глазами (развитие  
амблиопии).

Транзиторное снижение остроты зрения может привести к персистирующим нарушениям функции коры.

- Характер питания беременной женщины определяет состояние здоровья, развитие и продолжительность жизни потомства
- Механизмы влияния связаны с эпигенетическим изменением метаболизма
- Одним из существенных факторов влияния являются ДПНЖК
- Дефицит омега-3 жирных кислот влияет на иммунитет, когнитивное развитие

# Вопросы:

1. Что такое эпигенетика и какие заболевания связаны с эпигенетическими факторами
2. Как недостаточное питание во время беременности увеличивает риск развития ожирения у потомства
3. Механизмы влияния омега-3 жирных кислот на иммунитет
4. Механизмы влияния DHA на развитие мозга
5. Почему повышение уровня предшественников DHA не всегда дает повышение уровня DHA