

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616-092

Маркелова М.М.^{1,2}, Рюмина И.И.¹, Салахов И.М.^{2,3}, Яковлев М.Ю.²⁻⁴

Системная эндотоксинемия и показатели жирового обмена у новорожденных детей: одномоментное исследование

¹ ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии» им. В.И. Кулакова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия, ул. Академика Опарина, д. 4

² ФБГНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

³ ООО Клинико-Диагностическое Общество, «Институт общей и клинической патологии» РАЕН, 127083, г. Москва, Россия, ул. Нижняя Масловка, д. 19

⁴ ФБГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, Москва, Россия, ул. Островитянова, д. 1

Введение. Установлено, что ожирение сопровождается высоким провоспалительным фоном и повышенным содержанием эндотоксина (ЭТ) у взрослых. Одним из факторов риска развития ожирения у взрослых является низкий вес при рождении и чрезмерная прибавка массы тела в раннем возрасте. **Цель.** Определение взаимосвязи между показателями системной эндотоксинемии (СЭЕ) и жирового обмена у новорожденных детей. **Методика.** Обследовано 44 ребенка, находившихся в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Научного Центра Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. Кулакова в июле 2016 года. Определяли концентрацию ЭТ в плазме крови; антител к ЭТ; липидный профиль; состав тела методом воздушно-заместительной плевтизографии. **Результаты.** У детей с патологией, по сравнению с контрольной группой, концентрация ЭТ и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) были выше ($2,31 \pm 0,15$ против $1,2 \pm 0,13$ EU/ml и $1,15 \pm 0,05$ против $0,69 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно), а содержание антител к ЭТ и холестерина были ниже 122 ± 9 против 202 ± 36 у.е.о.п. и ($1,97 \pm 0,34$ против $2,91 \pm 0,09$ мг/дл). Обратная корреляция обнаружена между уровнем ЭТ в крови и процентным содержанием жира в организме и между уровнем ЭТ и индексом атерогенности. Прямая корреляция была между уровнем ЭТ и ЛПВП. **Заключение.** Феномен системной эндотоксинемии сопровождает период новорожденности, что свидетельствует об участии кишечного ЛПС в адаптации к постнатальному периоду жизни, а избыточный уровень ЭТ в общем кровотоке сопутствует или предшествует развитию неонатальной патологии. Недостаточное содержание жира в организме новорожденного может являться причиной ограниченного депонирования ЛПС и повышенного содержания его в крови.

Ключевые слова: эндотоксин; эндотоксиновая агрессия; липополисахарид; липидограмма; жировой обмен; состав тела; недоношенность.

Для цитирования: Маркелова М.М., Рюмина И.И., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксинемия и показатели жирового обмена у новорожденных детей: одномоментное исследование. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61 (3): 91–96. DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.91-96

Для корреспонденции: Маркелова Марина Михайловна, врач-неонатолог отд-ния патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, науч. сотр. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФБГНУ НИИОПП, e-mail: marinayakovleva@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.01.2017

Markelova M.M.^{1,2}, Ryumina I.I.¹, Salakhov I.M.^{2,3}, Yakovlev M.Yu.²⁻⁴

Systemic endotoxemia and fat metabolism in newborns: a cross-sectional study

¹ Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Oparina st., 4

² Institute of General Pathology and Pathophysiology Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 125315, Moscow Baltiyskaya st., 8

³ Ltd. Clinical Diagnostics Society, Institute of General and Clinical Pathology of Natural Sciences, 127083, Moscow, Nizhnaya Maslovka st., 19

⁴ Federal State Budget Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after NI Pirogov, 117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1

Background. It is established that obesity is accompanied by a low-grade inflammation and increased Endotoxin (ET) content in adults. Low birth weight and excessive weight gain in early infancy are associated with an increased risk of obesity,

metabolic syndrome, cardiovascular disease in adults. **Objective.** To determine the relationship between systemic endotoxemia and fat metabolism in newborn infants. **Materials and methods.** Cross-sectional study included 44 infants who were at the department of newborn pathology of Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology in July 2016. The concentration of ET in the blood plasma, ET antibodies, lipid profile, body composition using air-displacement plethysmography were assessed. **Results.** In children with pathology in comparison with the control group the concentration of ET and high density lipids (HDL) were higher ($2,31 \pm 0,15$ vs. $1,2 \pm 0,13$ EU/ml and $1,15 \pm 0,05$ vs. $0,69 \pm 0,1$ mmol/l respectively), while ET antibodies level was lower (122 ± 9 vs. 202 ± 36 O.D.) The inverse correlation observed between the ET plasma level and body fat percentage and between the ET plasma level and atherogenic index. Direct correlation between the ET and HDL levels was found. **Conclusion.** The phenomenon of systemic endotoxemia accompanies the neonatal period, which indicates the involvement of ET to postnatal adaptation, and excess levels of ET in the general circulation is accompanied or proceed to development of neonatal pathology. Lack of fat in the body of the newborn may be a reason for the limited deposit of ET and its high content in the blood.

Keywords: endotoxin; endotoxin aggression; lipopolysaccharide; lipid profile; fat metabolism; body composition; prematurity.

For citation: Markelova M.M., Ryumina I.I., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. Systemic endotoxemia and fat metabolism in newborns: a cross-sectional study (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2017; 61(3): 91—96. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2017.03.91-96

For correspondence: Marina M. Markelova, Md, Reseacher at Institute of General Pathology and Pathophysiology Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 125315, Moscow Baltiyskaya st.,8, neonatologist at Federal State Budget Institution «Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Oparina st., 4; e-mail: marinayakovleva@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors: Markelova M.M. <http://orcid.org/0000-0002-0316-4153>

Received 15.01.2017

Введение

Более четверти века назад в крови новорожденных был обнаружен эндотоксин (ЭТ), уровень которого был значительно выше у новорожденных с явлениями дезадаптации: показатели концентрации ЭТ в гемоциркуляции и оценка состояния по шкале Апгар находились в обратной зависимости, что подтвердило предположение об участии кишечного ЭТ в гомеостазе и патологических состояниях в раннем неонатальном периоде [1—3]. Этот спорный (на тот период времени) тезис нашёл своё подтверждение открытием рецептора врождённого иммунитета (TLR4) [4, 5] и способностью средств снижающих содержание ЭТ в крови [6] значительно повышать эффективность лечения больных хроническими воспалительными (в том числе вирусными) заболеваниями [7—12], сокращать частоту рецидивов [13]. Эндотоксиновая агрессия (ЭА) кишечного происхождения обнаружена и в перинатальной патологии, в частности, при септических состояниях [14] и антифосфолипидном синдроме [15]. Результаты этих исследований поставили ряд вопросов, в том числе: имеются ли возрастные различия в нормативных показателях системной эндотоксинемии (СЭЕ), каковы механизмы транспорта кишечных липополисахаридов (ЛПС) в портальный и общий кровоток, что может являться депо ЛПС в организме? Оказалось, что концентра-

ция ЭТ с возрастом (в диапазоне от 2 до 60 лет) неуклонно возрастает, а антитела к гидрофильной (полной) и гидрофобной (без полисахаридной части) молекулы ЛПС снижаются [16], содержание ЭТ в общем кровотоке увеличивается при физическом и психоэмоциональном стрессе [17, 18], а в механизме транспорта кишечного ЛПС портальный кровоток принимает участие липидный фактор [19]. Более того, было получено первое косвенное подтверждение тому, что жировая ткань может являться депо гидрофобной формы молекулы ЛПС [8, 19, 20].

Известно, что жировая ткань в организме ребенка выполняет различные функции, но, прежде всего, является энергетическим субстратом, обеспечивая незамедлительное покрытие энергозатрат, в том числе энергозатраты на рост и развитие ребенка. Исследование состава тела новорожденных показало, что содержание жира в организме новорожденного ребенка прямо зависит от срока гестации, на котором произошли роды: чем выше гестационный возраст, тем больше жировая масса и процентное содержание жира в организме ребенка [21]. У недоношенного ребенка незрелость желудочно-кишечного тракта и ограниченные жировые запасы являются серьезным препятствием к его нормальной адаптации в постнатальной жизни. Современные концепции вскармливания недоношенных новорожденных (парентерального и энтерального), так называемое «агрессивное» или

«форсированное» вскармливание учитывают их высокую потребность в пластическом материале и энергии для обеспечения гармоничного физического развития [22, 23]. В то же время избыточное поступление нутриентов и высокие темпы прибавки массы тела в неонатальном периоде ведут к развитию метаболического синдрома и повышают риск таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия в последующей жизни [24—26].

Цель исследования — определение взаимосвязи между показателями СЭЕ (системной эндотоксинеми) и жирового обмена у новорожденных детей с различной патологией.

Методика

Обследовано 44 ребенка различного гестационного возраста (22 девочки и 22 мальчика), находившихся на стационарном лечении (с конца июня по начало августа 2016 г.) в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНиНД) ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ. Из 44 детей 21 ребенок родился доношенным и 23 — недоношенными, из них 10 детей родились в 36—34 недель гестации с массой тела при рождении (МТР) 2266 ± 103 г, 7 детей — в 33—31 нед. — с МТР 1824 ± 112 г и 6 — в 30—27 нед. — с МТР 1101 ± 175 г (4 ребенка были с экстремально низкой массой тела и 1 с очень низкой массой тела при рождении). Детей, рожденных «малымы» к сроку гестации было 7 (5 недоношенных и 2 доношенных), крупновесных — 4 (3 доношенных и 1 недоношенный). Все новорожденные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 6 доношенных новорожденных без клинических признаков инфекции («условно здоровых»), переведенных в ОПНиНД с целью уточнения диагноза (2 ребенка с врожденными пороками сердца без недостаточности кровообращения, 2 новорожденных с поражением головного мозга, осложненным синдромом мышечной дистонии, 1 ребенок с синдромом Дауна и 1 новорожденный с нарушением терморегуляции в периоде ранней адаптации). 2-ю группу составили 38 детей с различными патологическими состояниями: врожденная пневмония — 15, респираторный дистресс-синдром — 5, транзиторное тахипноэ новорожденных — 5, гемолитическая болезнь новорожденных по АВО-системе — 3, локальная инфекция — 7 (острый катаральный отит, дакриоцистит, инфекция мочевых путей, инфекция, специфичная для перинатального периода неуточненная), врожденный сепсис — 1, реакция дез-

адаптации — 2 (транзиторная гипертермия, неонатальная гипогликемия).

Концентрацию ЭТ в сыворотке крови определяли при помощи микро-ЛАЛ-теста (авторской модификации LAL-теста (Limulus Amoebocyte Lysate test), адаптированного к клиническим условиям, позволяющим определять концентрацию всех ЛПС в сыворотке крови, поскольку взаимодействует с общим фрагментом молекулы ЭТ — липидом-А). Для оценки активности антиэндотоксинового иммунитета (АЭИ) применялся метод «СОИС-ИФА» (скрининг-оценки иммунного статуса), основанный на определении титров антител (АТ) к общему антигену молекулы всех ЭТ — гидрофобному (ГФОБ) липиду-А и к гидрофильной (ГФИЛ) части молекулы ЭТ в условных единицах оптической плотности (у.е.о.п.) Липидограмма — липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ) и индекс атерогенности (ИА) — определяли с помощью стандартных биохимических методов. Состав тела измеряли с помощью аппарата «ReaPod» методом воздушно-заместительной плетизмографии (LMi, USA) [патент US 6702764 B2]. Статистическую значимость различий между изучаемыми показателями оценивалась по величине t-критерия Стьюдента. Для анализа взаимосвязей между количественными показателями использовался параметрический корреляционный метод Пирсона, определенный при помощи компьютерной программы MS Excel 2010 (Vers.14.0.7015.1000).

Результаты и обсуждение

У всех 44 новорожденных в крови обнаружен ЛПС, концентрация которого варьировала в очень широком диапазоне, цифровые показатели активности АЭИ и оценки состояния по шкале Апгар также имели большой разброс (табл. 1).

Общегрупповые средние показатели СЭЕ значительно отличались от нормативных всех иных возрастных групп [16]: более высоким (в 2 раза) содержанием ЭТ и очень низкой (втрое меньшей) активностью АЭИ (нормативные показатели СЭЕ у детей до 1 года до настоящего времени не определены). В связи с этим представлялось крайне важным сравнить межгрупповые различия изучаемых показателей, которые оказались статистически значимыми по концентрации ЛПС, содержанию антител к гидрофильной форме молекулы ЭТ (табл. 2), а также холестерина и ЛПВП (табл. 3).

Таким образом, у новорожденных с патологически протекающим неонатальным периодом (2-я группа) имеет место эндотоксиновая агрессия (двукратное по-

вышение уровня ЛПС в крови при двукратном снижении активности АЭИ), которая сопровождается существенным увеличением ЛПВП (рис. 1, 2). Более высокая концентрация ЛПВП при наличии ЭА может носить компенсаторный характер, поскольку эта фракция липопротеинов крови обладает высоким сродством к ЛПС и снижает его биологические свойства. Ранее нами было высказано предположение, что ЛПНП представляют собой комплекс ЭТ с ЛПВП [8, 19], но по результатам настоящего исследования оно не находит прямого подтверждения, поскольку различие между концентрациями ЛПНП в сравнива-

емых группах статистически незначимо, хотя это может быть и следствием их большего потребления для синтетических нужд, что косвенно подтверждает обнаруженная нами обратная корреляция между концентрацией ЭТ в крови и коэффициентом атерогенности (рис. 3).

Ранее нами были получены данные, которые позволили предположить, что жировая ткань может быть естественным депо гидрофобной части молекулы ЛПС [8, 19]. Для проверки этого тезиса всех обследованных разделили на две выборки: с концентрацией ЭТ от 0,6 до 0,9 EU/ml (группа А) и с уров-

Таблица 1

Общегрупповые показатели системной эндотоксинемии и оценки состояния по шкале Апгар

Показатель	Цифровые величины показателей	
	Диапазон	Средние
Липополисахариды (ЛПС), EU/ml	0,6 – 4,8	2,15 ± 0,14
Антитела к гидрофобной форме ЛПС, у.е.о.п.	6 – 236	66,6 ± 3,2
Антитела к гидрофильной форме ЛПС, у.е.о.п.	27 – 391	139,6 ± 8,2
АПГАР, баллы на 1-й мин жизни	2 – 8	7,1 ± 0,15
АПГАР, баллы на 5-й мин жизни	4 – 9	8 ± 0,12

Примечание. Расшифровку аббревиатур в табл. 1, 2 и рис. 1 см. в разделе "Методика".

Таблица 2

Сравнительная характеристика средних показателей системной эндотоксинемии условно здоровых детей (1-я группа) и новорождённых с патологическим течением неонатального периода (2-я группа)

Показатель	Концентрация ЛПС, EU/ml	Концентрация антител, у.е.о.п.	
		к ГФОБ ЛПС	к ГФИЛ ЛПС
Нормативные показатели у взрослых	0 – 1	200	400
1-я группа			
Диапазон показателей	0,9 – 1,8	38 – 118	94 – 320
Средние показатели	1,2 ± 0,13	67 ± 11	202 ± 36
2-я группа			
Диапазон показателей	0,6 – 4,8	6 – 239	27 – 391
Средние показатели	2,31 ± 0,14	65 ± 4	122 ± 9
Достоверность различий между средними показателями	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05

Таблица 3

Сравнительная характеристика средних показателей липидограммы условно здоровых детей (1-я группа) и новорождённых с патологическим течением неонатального периода (2-я группа)

Показатель	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ОХС, мг/дл	ИА
Нормативные показатели	0,9–1,8	0–3,9	0,39–0,93	1,8–4,9	1,8–4,9
1-я группа					
Средние показатели	0,69 ± 0,1	1,02 ± 0,17	1,1 ± 0,25	1,97 ± 0,34	1,93 ± 0,6
2-я группа					
Средние показатели	1,12 ± 0,05	1,26 ± 0,06	1 ± 0,06	2,91 ± 0,09	1,95 ± 0,1
Различия	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05

нем ЛПС от 1,2 до 4,8 EU/ml (группа Б), поскольку предполагалось, что у новорождённых, как и у взрослых, будет обнаружена прямая корреляция между концентрацией ЛПС в общем кровотоке и массой жировой ткани [8, 19, 20]. Концентрация ЭТ была независимо связана с содержанием жира с поправкой на традиционные факторы риска (пол, уровень С-реактивного белка, функцию почек). Однако, вопреки нашим предположениям, результаты настоящего исследования свидетельствуют об обратном (рис. 4, 5): обнаружена обратная корреляция между уровнем ЭТ в крови и процентным содержанием жира в организме, в группе А процент жировой ткани ($15,3 \pm 2,7\%$) в 1,5 раза превышал ($p < 0,05$) таковую у детей в группе Б ($10,6 \pm 0,6\%$). Другими словами, чем выше процент жировой ткани у новорождённых, тем меньше концентрация ЭТ в общей гемодинамике. Каким образом можно объяснить этот факт? Если у взрослых людей с нормальным или избыточным содержанием жира, исходя из предположения, что жировая ткань является депо ЛПС, это может быть обусловлено липолизом с освобождением в общий кровоток депонированного ЭТ, то у недоношенных детей существенное снижение жировой массы может быть причиной ограниченного депонирования ЛПС и повышенного содержания его в крови.

Заключение

Результаты предпринятого исследования свидетельствуют о том, что СЭЕ является облигатным для периода новорожденности явлением, что свидетельствует об участии кишечного ЛПС в адаптации новорождённого к постнатальному периоду жизни, а избыточный уровень ЭТ в общем кровотоке (ЭА) сопутствует или, согласно эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека, предшествует развитию самой различной неонатальной патологии. Если у взрослого человека, страдающего ожирением, одной из причин высокого содержания ЛПС в крови может быть липолиз, то у новорождённых, особенно у недоношенных детей с относительно низким содержанием жира в организме обнаруженная нами обратная зависимость между процентным содержанием жира и концентрацией ЭТ в общем кровотоке может быть обусловлена невозможностью депонирования повышенного содержания ЭТ вследствие низкой массы жира. В дальнейшем необходимо расширение протокола исследования, с включением в него определения активности липаз и кортизола, поскольку стресс повышает уровень СЭЕ [17, 18], активизирует липолитические процессы, а жировую ткань представляется возможным рассматривать как вполне вероятное депо гидрофобной части молекулы ЛПС.

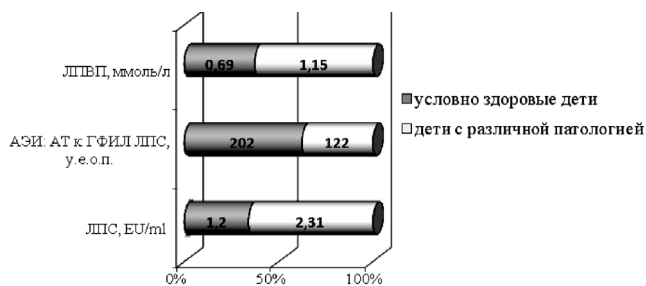


Рис. 1. Интегральные показатели концентрации эндотоксина, анти-эндотоксинового иммунитета и уровень содержания липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови у условно здоровых новорождённых и у новорождённых детей с различной патологией.

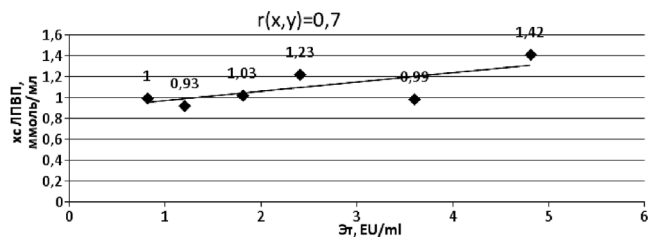


Рис. 2. Прямая высокая корреляция между уровнем ЭТ и ЛПВП в крови.

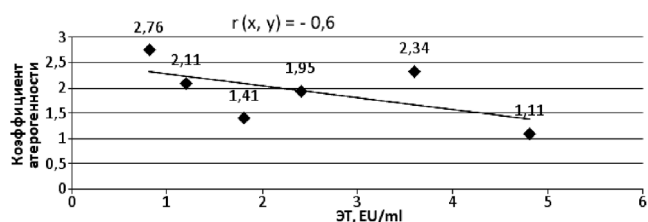


Рис. 3. Обратная заметная корреляция между коэффициентом атерогенности и содержанием ЭТ в крови.

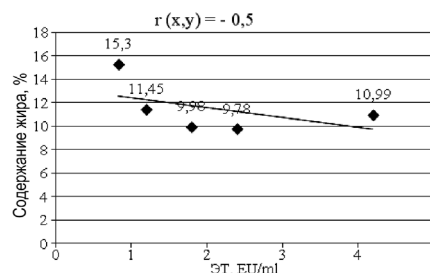


Рис. 4. Обратная заметная корреляция между содержанием жира в организме и уровнем ЭТ в крови.

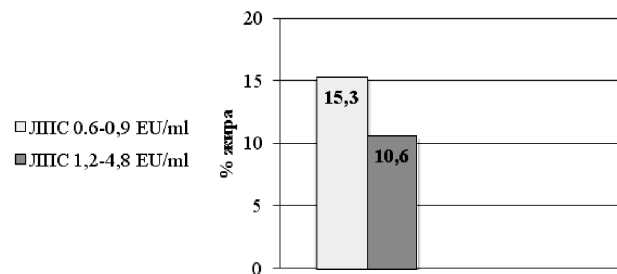


Рис. 5. Процентное содержание жира в организме у детей в группах А (с концентрацией ЭТ от 0,6 до 0,9 EU/ml) и Б (с уровнем ЛПС от 1,2 до 4,8 EU/ml).

References

1. Urazaev R.A., Krupnik A.N., Yakovlev M.Yu. Endotoxemia in the early period of adaptation of newborns and in their mothers. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1992; 2: 114. (in Russian)
2. Yakovlev, M.Yu. Endotoxin shock. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1987; 3: 207-211. (in Russian)
3. Yakovlev, M.Yu. The role of the intestinal microflora and the failure of the barrier function of the liver in the development of endotoxemia and inflammation. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1988; 5: 127-8. (in Russian)
4. Medzhitov R., Janeway C.A Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol*. 1997; 9: 4-9.
5. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P, Janeway C.A. Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388:394-7.
6. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Maisky I.A., Markelova M.M., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. The search direction means for reducing endotoxin concentration in the general haemocirculation. *Patogenez*. 2014; 4: 25-30. (in Russian)
7. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Khasanova G.R., Yakovlev M.Yu. Endotoxin component of the pathogenesis of chronic viral infections. *Fiziologiya Cheloveka*. 2015; 3: 118-26. (in Russian)
8. Anikhovskaya I.A., Kubatiev A.A., Yakovlev M.Yu. Endotoxin theory of atherosclerosis. *Fiziologiya Cheloveka*. 2015 ;41(1): 106-16. (in Russian)
9. Beloglazov V.A., Klimuk A.V. Effect of dry extract of artichoke and lactulose on antiendotoxin immunity and systemic inflammation in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2014; 1: 18-24. (in Russian)
10. Meshkov M.V., Gataullin Yu.K., Ivanov V.B., Yakovlev M.Yu. Endotoxin aggression as a cause of postoperative complications in pediatric surgery (new perspectives for prevention). [*Endotoksinovaya agressiya kak prichina posleoperatsionnykh oslozhneniy v detskoj khirurgii (novye perspektivy profilaktiki)*]. Moscow: Seriya Novye lechenno-diagnosticheskie tekhnologii. Kniga 2; 2007. (in Russian)
11. Meshkov M. V., Fayzulin A. K., Gataullin Yu. K., Anikhovskaya I. A., Mayskiy I. A., Salakhov I. M. et al. Antiendotoxin component in the prevention of postoperative complications in children with obstructive uropathy. *Detskaya khirurgiya*. 2012; 2: 37-41. (in Russian)
12. Enukidze G.G., Anikhovskaya I.A., Marachev A.A., Yakovlev M.Yu. Antiendotoxin component in the treatment of chronic inflammation and female infertility. [*Antiendotoksinovoe napravlenie v lechenii khronicheskogo vospaleniya i zhenskogo besplodiyaj*]. Moscow: Moskovskie uchebniki SiDiPress, Novye lechenno-diagnosticheskie tekhnologii, Kniga 3; 2007. (in Russian)
13. Vyshegurov Ya.Kh., Anikhovskaya I.A., Batmanov Yu.E., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin in the pathogenesis of the inflammatory pathology of the eye and the antiendo-
- toxic component of its treatment. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2007; 1: 12-4. (in Russian)
14. Tabolin V.A., Yakovlev M.Yu., Bel'chik Yu.F., Il'ina A.Ya., Lazareva S.I. Modern approaches to the treatment of toxic-septic conditions in newborns. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2002; 1: 31-5. (in Russian)
15. Tabolin V.A., Lazareva S.I., Il'ina A.Ya., Yakovlev M.Yu. Antiphospholipid syndrome: the possible role of endotoxin aggression in pathogenesis. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo*. 2001; 5: 80-4. (in Russian)
16. Salakhov I.M., Anikhovskaya I.A., Mayskiy I.A., Markelova M.M., Okorokov P.L., Hasanova G.R. et al. The normative data of systemic endotoxemia as the basic element of role definition of lipopolysaccharides of gut organisms in general pathology. *Patogenez*. 2015; 1: 18-27. (in Russian)
17. Anikhovskaya I.A., Oparina O.N., Yakovleva M.M., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as a universal factor of adaptation and pathogenesis of the general adaptation syndrome. *Fiziologiya cheloveka*. 2006; 32(2): 87-91. (in Russian)
18. Anikhovskaya I.A., V.G.Dvoenosoov, R.I.Zhdanov, A.A.Kubatiev, I.A.Mayskiy, M.Yu.Yakovlev. Psychoemotional stress as a clinical model of the initial phase of the general adaptation syndrome. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2015; 59(4): 87-92. (in Russian)
19. Okorokov P.L., Anychovskaya I.A., Yakovleva M.M., Lazareva S.I., Melamud A.A., Meshkov M.V. et al. Nutritional Factors of Inflammation Induction or Lipid Mechanism of Endotoxin Transport. *Human Physiology*. 2012; 38(6): 105-12.
20. Mariann I. Lassenius, Aila J. Ahola, ValmaHarjutsalo, Carol Forsblom, Per-Henrik Groop, Markku Lehto. Endotoxins are associated with visceral fat mass in type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2016; 6: 38887.
21. Hawkes CP, Haurihane JO, Kenny LC, Irvine AD, Kiely M, Murray DM. Gender-and gestational age-specific body fat percentage at birth. *Pediatrics*. 2011; 128: 645-65.
22. Adamkin D.H. *Nutritional Strategies for the Very Low Birthweight Infant*. Translated From English. Ed. E.N. Baybarina, Moscow. Geotar-Media; 2013. (in Russian)
23. Narogan M.V., Ryumina I.I., Grosheva E.V. Basic principles of enteral feeding in premature infants. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2014; 59(3): 120-8. (in Russian)
24. Nicolas Stettler, Babette S. Zemel, Shiriki Kumanyika, Virginia A. Stallings. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter cohort study. *Pediatrics*. 2002; 109: 194-9.
25. Ken K L Ong, Marion L Ahmed, Pauline M Emmett, Michael A Preece, Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort studies. *BMJ*. 2000; 320: 967-71.
26. Terence J. Wilkin, Bradley S. Metcalf, Michael J. Murphy, Joanne Kirkby, Alison N. Jeffery, Linda D. Voss. The relative contribution of birth weight, weight change and current weight to insulin resistance in contemporary 5-year-olds. *Diabetes*. 2002; 51(12): 3468-72.

Сведения об авторах:

Рюмина Ирина Ивановна, доктор мед. наук, проф., руководитель отд.—ния патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, e-mail: iryumina@mail.ru

Салахов Ильшат Мазгарович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФБГНУ НИИОПП, e-mail: 7261314@rambler.ru

Яковлев Михаил Юрьевич, доктор мед. наук, проф., акад. РАЕН, зав. лаб. системной эндотоксинемии и шока ФБГНУ НИИОПП, проф. каф. патологической анатомии РНИИМУ им. Н.И. Пирогова, директор института «Общей и Клинической патологии» КДО РАЕН, e-mail: yakovlev-lps@yandex.ru