DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.3.004>
УДК 616.4-053.31:577.175.8

Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Гончарик А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Prylutskaya V., Sukalo A., Goncharik A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей

Features of the Content of Visfatin and Leptin in Large for Gestational Age Newborns and their Mothers

Резюме

Введение. В последние годы большое внимание уделяется гормонам жировой ткани. Адипоцитокнины секретируются организмом беременной женщины, плацентой и плодом. Уровни лептина у новорожденного коррелируют с жировой массой тела при рождении. Висфатин обладает эффектами, имитирующими инсулин, играет роль в развитии метаболического синдрома. В настоящее время активно изучается связь между циркуляцией материнского висфатина и ростом плода.

Цель. Проанализировать особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей.

Материалы и методы. Обследовано 54 доношенных новорожденных. Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку новорожденные ($n=30$), группа 2 (Гр2) – группа сравнения, дети с соответствующим сроку гестации физическим развитием ($n=24$). Для оценки антропометрических показателей использовали программу INTERGROWTH-21st. Уровни висфатина и лептина определяли в пуповинной крови детей и в сыворотке крови их матерей методом ИФА с использованием наборов «Phoenix pharmaceuticals» и «DRG International Inc.».

Результаты. Содержание лептина пуповинной крови было равно 13,10 [6,40; 28,84] нг/мл в Гр1 и 5,04 [3,80; 10,00] нг/мл в Гр2, $p=0,006$. Уровни сывороточного лептина их матерей составили 18,00 [11,60; 26,03] нг/мл и 14,20 [9,80; 21,00] нг/мл соответственно, $p=0,258$. Содержание висфатина пуповинной крови не имело значимых различий и составило 10,25 [9,20; 14,00] нг/мл в Гр1 и 9,10 [8,00; 14,00] нг/мл в Гр2, $p=0,257$. Уровни висфатина сыворотки крови матерей крупновесных новорожденных были статистически значимо ниже показателя матерей группы сравнения (8,80 [7,80; 10,50] нг/мл против 11,75 [9,20; 21,50] нг/мл, $p=0,005$). В Гр1 установлены прямые корреляционные связи между уровнем лептина пуповинной крови и массой тела детей при рождении ($r=0,545$, $p<0,05$). В группе крупновесных новорожденных выявлены положительные корреляционные связи между содержанием лептина сыворотки у матери и уровнем лептина в пуповинной крови ($r=0,477$, $p<0,05$). В Гр2 уровень висфатина матери ассоциирован с висфатином пуповинной крови ($r=0,406$, $p<0,05$). При внутригрупповом анализе у новорожденных с макросомией выявлен ряд значимых положительных корреляционных взаимосвязей между показателями адипокинов матерей с прегравидарным повышением ИМТ более 25,0 кг/м² и антропометрическими параметрами их детей при рождении.

Заключение. У крупновесных новорожденных установлены значимо более высокие уровни лептина. Уровень висфатина сыворотки матерей крупновесных к сроку гестации был значимо ниже показателя группы сравнения. Полученные результаты подтверждают положение, что лептин и висфатин могут иметь существенный вес в формировании макросомии при гестации и развитии доношенных новорожденных. Выявленные особенности содержания лептина и висфатина в парах «мать – дитя», их взаимосвязи с антропометрическими параметрами обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений обменных процессов у крупновесных к сроку гестации детей.

Ключевые слова: новорожденный, крупновесный к сроку гестации, матери, лептин, висфатин, сыворотка крови.

Abstract

Introduction. In recent years, much attention has been paid to the hormones of adipose tissue. Adipocytokines are secreted by the pregnant woman's body, placenta and fetus. Neonatal leptin levels correlate with body fat at birth. Visfatin has the effects that mimic insulin and plays a role in the development of metabolic syndrome. Currently, the relationship between the circulation of maternal visfatin and fetal growth is being actively studied.

Purpose. To analyze the features of the content of visfatin and leptin in large for gestational age newborns and their mothers.

Materials and methods. 54 full-term newborns were examined. Children were divided into 2 groups: group 1 (Gr1) – large for gestational age (LGA) newborns (n=30); group 2 (Gr2) – comparison group, newborns with physical development corresponding to gestational age (n=24). To assess anthropometric indicators, the INTERGROWTH-21st standards were used. The levels of visfatin and leptin were determined in the umbilical cord blood of children and in the serum of their mothers by ELISA using "Phoenix pharmaceuticals" and "DRG International Inc."

Results. The leptin content of the umbilical cord blood was equal to 13.10 [6.40; 28.84] ng/ml in the Gr1 and 5.04 [3.80; 10.00] ng/ml in the Gr2, $p=0.006$. Serum leptin levels in their mothers were 18.00 [11.60; 26.03] ng/ml and 14.20 [9.80; 21.00] ng/ml, respectively, $p=0.258$. The content of visfatin in umbilical cord blood did not have significant differences and amounted to 10.25 [9.20; 14.00] ng/ml in the Gr1 and 9.10 [8.00; 14.00] ng/ml in the Gr2, $p=0.257$. The content of visfatin in the blood serum of mothers of large for gestational age newborns was statistically significantly lower than that of mothers in the comparison group (8.80 [7.80; 10.50] ng/ml versus 11.75 [9.20; 21.50] ng/ml, $p=0.005$). In the Gr1, direct correlations were revealed between the level of leptin in the umbilical cord blood and the body weight of children at birth ($r=0.545$, $p<0.05$). In the group of LGA newborns, positive correlations were found between the serum leptin content in the mother and the leptin level in the umbilical cord blood ($r=0.477$, $p<0.05$). In the Gr2, the maternal visfatin level is associated with cord blood visfatin ($r=0.406$, $p<0.05$). The intragroup analysis of newborns with macrosomia revealed a number of significant positive correlations between the adipokine values of mothers with pregravid increase of BMI of more than 25.0 kg/m² and the anthropometric parameters of their children at birth.

Conclusion. Large for gestational age newborns have significantly higher leptin levels. The level of visfatin in the blood serum of mothers who gave birth to large newborns was significantly lower than in the comparison group. The obtained results confirm the position that leptin and visfatin can have a significant contribution to the formation of macrosomia during gestation and the development of full-term newborns. The revealed features of the content of leptin and visfatin in mother-child pairs, their relationship with anthropometric parameters substantiate the possibility of using these hormones as markers in predicting the formation of metabolic disorders in large for gestational age newborns.

Keywords: newborn, large for gestational age, mothers, leptin, visfatin, blood serum.

■ ВВЕДЕНИЕ

Масса тела (МТ) при рождении – результат первого взвешивания новорожденного ребенка, зарегистрированный в течение первого часа жизни. В педиатрической и неонатальной практике термином «крупновесный новорожденный» (большевесный новорожденный, макросом, крупный плод) обозначают детей, значение массы тела которых более 90-го перцентиля для гестационного возраста [1, 2]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) дети, имеющие массу тела при рождении от 4500 грамм и более, считаются крупновесными новорожденными с чрезвычайно крупной массой (P08.0 Чрезмерно крупный ребенок) [2].

Показатели рождаемости крупновесных к сроку гестации (КСГ) новорожденных снизились в Соединенных Штатах с 1990 по 2008 г. [3], а затем характеризовались ростом [4]. В странах Европы (Швеции, Англии, Австралии) также зарегистрировано увеличение числа рождений КСГ [5–7]. Показано, что увеличение доли новорожденных, рожденных крупновесными, связано с уменьшением воздействия пренатального курения, увеличением материнского возраста и прегравидарной массы тела, а также с гестационным диабетом [6, 7]. Частота рождения крупновесных новорожденных в городе Минске за период 2004–2013 гг. в среднем составила 10,06% [8].

Важнейшими регуляторами скорости роста, физического развития у плодов и детей являются гормоны (гормон роста, инсулиноподобные факторы роста 1, 2 и др.). В последнее время большое внимание уделяется гормонам жировой ткани (адипоцитокинам), убедительно доказано, что они секретируются организмом беременной женщины, плацентой и плодом [9].

Лептин – гормон жировой ткани (продукт экспрессии гена *ob*), размером 16 кДа, содержащий 167 аминокислот [10]. Лептин продуцируется адипоцитами жировой ткани (белой и бурой), может синтезироваться в плаценте [11]. Он связывается со специфическими центральными и периферическими рецепторами гипоталамуса, жировой ткани, печени, β -клеток поджелудочной железы. Лептин поддерживает отрицательный энергетический баланс за счет увеличения расхода энергии и снижения потребления пищи. Этот адипокин является важным фактором для общего развития плода. Лептин участвует в регуляции плацентарных переносчиков нутриентов, и во втором триместре беременности его уровень в крови матери достигает максимума, оставаясь на плато до родоразрешения. Продукция лептина плацентой увеличивается при целом ряде осложнений беременности (преэклампсия, гестационный сахарный диабет (ГСД), фетоплацентарная недостаточность).

В пуповинной крови лептин обнаруживается с 18-й недели беременности, достигая максимума в третьем триместре беременности. Уровни лептина у новорожденного достоверно коррелируют с жировой массой тела при рождении [11, 12]. Согласно данным метаанализа 22 исследований лептин пуповинной крови доношенных новорожденных положительно связан с массой тела при рождении ($r=0,487$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,444–0,531), но обратно пропорционален избытку массы тела до 3 лет [13]. Авторами проведенного метаанализа сделано заключение о потенциальном использовании

адипоцитокинов при рождении в качестве инструмента стратификации риска ожирения.

Simpson J. и соавт. (2017) на большой выборке детей ($n=4913$) установлено, что повышенное содержание лептина и адипонектина в пуповинной крови было ассоциировано с увеличением жировой массы в возрасте 9 и 17 лет жизни [14].

Висфатин синтезируется преимущественно в висцеральной жировой ткани (ген висфатина экспрессируется в висцеральном жире). Он обладает инсулинимитирующим действием, стимулируя транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозя продукцию глюкозы гепатоцитами [15]. Подобно инсулину висфатин связывает инсулиновые рецепторы и стимулирует аутофосфорилирование рецепторов и фосфорилирование тирозинов других белков, включая белки-субстраты рецепторов инсулина. Этот адипоцитокин имеет иные места связывания с рецепторами клеточной мембраны, чем инсулин, и не конкурирует с последним [15, 16].

Висфатин идентифицируют с фактором созревания В-клеток (пре-В-клеточный фактор, англ. pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)), цитокином, участвующим в созревании предшественников В-клеток. Белок PBEF локализован как в нормальных, так и инфицированных плодных оболочках человека и существенно повышается при родоразрешении. В единичных исследованиях выявлено, что висфатин присутствует в значительных количествах в пуповинной крови, что, возможно, связано с плацентарной продукцией [16].

В последнее время изучается связь между циркуляцией материнского висфатина и ростом плода [17–19]. КСГ и маловесные новорожденные имеют повышенный риск развития метаболического синдрома в старшем возрасте. S. Mazaki-Tovi и соавт. исследовали связь между висфатином, риском развития ГСД и размером плода [17]. У крупновесных к сроку гестации новорожденных гиперинсулинемия в утробе матери приводит к макросомии плода. Исследователи установили, висфатин может рассматриваться ранним показателем инсулинорезистентности независимо от массы тела ребенка. Предполагается, что уровень висфатина в плазме матери также поддерживается из-за растянутых плодных оболочек женщин с макросомным плодом [18]. Однако в отношении функции висфатина во время беременности еще многое предстоит выяснить, особенно с точки зрения неблагоприятных осложнений беременности [19].

Оценка гормонального статуса у новорожденных детей представляет сложную задачу, так как уровень гормонов подвержен существенным колебаниям в зависимости от особенностей течения беременности и способа родоразрешения матери, гестационного возраста и массы тела ребенка при рождении и целого ряда других факторов. В настоящее время данные об адипоцитокиновом статусе у крупновесных новорожденных немногочисленны и зачастую противоречивы. Отсутствие однозначных данных о гормональной реакции в диаде «мать – дитя» на фоне существенного удельного веса крупновесных к сроку гестации новорожденных обосновывают необходимость проведения дальнейших исследований по изучению гормонального статуса у этой группы детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено медицинское наблюдение и обследование и проанализирована медицинская документация 54 новорожденных детей, рожденных в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в период с 2020 по 2021 г. Среди обследованных – 28/54 (51,9%) девочек и 26/54 (48,1%) мальчиков. Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации новорожденные ($n=30$), группа 2 (Гр2) – группа сравнения, дети с соответствующим сроку гестации физическим развитием ($n=24$).

При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитан показатель z -score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу INTERGROWTH-21st [20].

Группы были сопоставимы по полу и сроку гестации. Гестационный возраст крупновесных к сроку гестации новорожденных и детей группы сравнения не имел достоверных отличий и колебался от 37,0 до 41,0 недели. Средний срок гестации составил $39,44 \pm 1,06$ недели. Характеристика новорожденных исследуемых групп представлена в табл. 1. В группе крупновесных детей мальчиков было 16 (53,3%), девочек – 14 (46,7%). В соответствии с критериями включения у макросомов были значимо ($p < 0,001$) выше все прямые антропометрические показатели: масса и длина тела, окружности головы и груди (табл. 1). Показатели массы тела (МТ) при рождении новорожденных основной группы превышали 90 перцентиль и составили $97,8 \pm 2,6$, что было значимо выше аналогичного показателя детей группы сравнения ($64,5 \pm 20,3$, $p < 0,001$). Z -score массы тела к возрасту макросомов составил $2,30 \pm 0,60$, у новорожденных группы сравнения – $0,42 \pm 0,65$ ($p < 0,001$). Производный показатель физического развития ИМТ также был статистически значимо выше у крупновесных к сроку гестации детей.

Данные анамнеза матерей, состояния здоровья и результатов лабораторно-инструментального обследования новорожденных детей получены путем выкопировки результатов обследования из медицинской документации: форма № 112/у «История развития ребенка»; форма № 096/у «История родов»; форма № 097/у «История развития новорожденного»; форма № 113/у «Обменная карта», форма № 003/у-07 «Медицинская карта стационарного пациента». Критерии включения: доношенные новорожденные, родившиеся и получавшие лечение в неонатальном периоде в РНПЦ «Мать и дитя»; отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании. Критерии исключения: новорожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, употреблением психоактивных веществ; дети из многоплодной

Таблица 1
Характеристика новорожденных детей обследованных групп, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значимость различий
	Группа 1, n=30	Группа 2, n=24	
Гестационный возраст, недели	39,5 [38,5; 40,5]	39,5 [38,8; 40,5]	U=359,0; p=0,993
Пол, абс. ч. (%): – женский – мужской	14 (46,7) 16 (53,3)	14 (58,3) 10 (41,7)	$\chi^2_{2\text{д}}=0,33$; p=0,563
Масса тела (МТ), г	4315,0±247,8	3413,3±299,3	t=12,1; p<0,001
Перцентили МТ	97,8±2,6	64,5±20,3	t=8,9; p<0,001
Z-score МТ	2,30±0,60	0,42 ±0,65	t=11,1; p<0,001
Длина тела (ДТ), см	56,0 [55,0; 57,0]	53,0 [52,0; 54,0]	U=76,5; p<0,001
Перцентили ДТ	100,0 [99,9; 100,0]	99,0 [94,6; 99,7]	U=88,0; p<0,001
Z-score ДТ	3,55 [3,05; 3,98]	2,32 [1,61; 2,71]	U=89,0; p<0,001
ИМТ, кг/м ²	13,90 [13,30; 14,30]	12,40 [11,55; 12,65]	U=45,5; p<0,001
Перцентили ИМТ	64,2 [48,7; 75,9]	20,5 [5,9; 26,8]	U=45,0; p<0,001
Z-score ИМТ	0,36 [-0,03; 0,70]	-0,83 [-1,58; -0,62]	U=44,5; p<0,001
Окружность головы (ОГ), см	36,0 [36,0; 37,0]	35,0 [34,0; 35,0]	U=77,5; p<0,001
Окружность груди, см	36,0 [35,0; 36,0]	34,0 [33,0; 34,0]	U=54,5; p<0,001

Table 1
Characteristics of newborns in the study groups, Me [Q25; Q75]

Parameter	Groups of newborns		Statistical significance
	Group 1, n=30	Group 2, n=24	
Gestational age, weeks	39.5 [38.5; 40.5]	39.5 [38.8; 40.5]	U=359.0; p=0.993
Sex, n (%): – female – male	14 (46.7) 16 (53.3)	14 (58.3) 10 (41.7)	$\chi^2_{2\text{d}}=0.33$; p=0.563
Body weight (BW), g	4315.0±247.8	3413.3 ±299.3	t=12.1; p<0.001
BW percentiles	97.8±2.6	64.5 ±20.3	t=8.9; p<0.001
BW z-score	2.30±0.60	0.42 ±0.65	t=11.1; p<0.001
Body length (BL), cm	56.0 [55.0; 57.0]	53.0 [52.0; 54.0]	U=76.5; p<0.001
BL percentiles	100.0 [99.9; 100.0]	99.0 [94.6; 99.7]	U=88.0; p<0.001
BL z-score	3.55 [3.05; 3.98]	2.32 [1.61; 2.71]	U=89.0; p<0.001
BMI, kg/m ²	13.90 [13.30; 14.30]	12.40 [11.55; 12.65]	U=45.5; p<0.001
BMI percentiles	64.2 [48.7; 75.9]	20.5 [5.9; 26.8]	U=45.0; p<0.001
BMI z-score	0.36 [-0.03; 0.70]	-0.83 [-1.58; -0.62]	U=44.5; p<0.001
Head circumference (HC), cm	36.0 [36.0; 37.0]	35.0 [34.0; 35.0]	U=77.5; p<0.001
Chest circumference, cm	36.0 [35.0; 36.0]	34.0 [33.0; 34.0]	U=54.5; p<0.001

беременности; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного. Тип исследования – «случай – контроль». Использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Программа исследования, карта обследования новорожденных детей, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (протокол № 3 от 28.05.2020).

Заборы крови у обследованных новорожденных детей проводили из пуповины при рождении, у женщин – накануне родов. Содержание висфатина и лептина определяли в пуповинной крови детей и сыворотке крови их матерей методом ИФА с использованием наборов «Phoenix pharmaceuticals» (США) и «DRG International Inc» (Германия). Исследование адипокинов выполнено в лаборатории биохимических методов исследования НИЧ УО «Белорусский государственный медицинский университет». Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению.

Полученные результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 10 (№ BXXR207F38350FA-D). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова – Смирнова. Для переменных с нормальным распределением оценивали такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение ($M \pm SD$). Для величин, имеющих распределение, отличное от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах [Q25; Q75]. Для определения статистически значимых количественных различий между группами использовали критерии Стьюдента (t) или Манна – Уитни (U) соответственно. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата с поправкой Йейтса (χ^2_{YI}) или точный критерий Фишера (F). Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности анамнеза матерей новорожденных исследуемых групп представлены в табл. 2. Прегравидарный ИМТ в Гр1 был равен 23,8 [21,2; 30,8] кг/м², в Гр2 – 22,8 [19,2; 26,3] кг/м², $p=0,104$. Оценка исходного прегравидарного ИМТ матерей проводилась на основании рекомендаций ВОЗ: нормальный ИМТ – 18,5–24,99 кг/м², избыточная масса тела при ИМТ, равном 25–29,99 кг/м², ожирение – 30 кг/м² и более. Частота регистрации прегравидарных избыточной массы тела и ожирения оказалась сопоставимой ($p=0,588$). Женщин с прегравидарным дефицитом МТ не было. Сводная информация о материнских факторах осложненного течения беременности и, соответственно, развития патологии у плода и новорожденного свидетельствует об отсутствии значимых различий, что во многом определяется размером выборки.

Таблица 2

Анамнестические данные матерей обследованных новорожденных, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Матери новорожденных детей		Статистическая значимость различий
	Группа 1, n=30	Группа 2, n=24	
Возраст, лет	31,0 [29,0; 33,0]	32,0 [27,0; 35,0]	U=358,0; p=0,979
Беременность по счету	2,5 [2,0; 4,0]	2,0 [1,5; 3,0]	U=396,5; p=0,373
Роды по счету	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	U=315,0; p=0,439
Способ родоразрешения: – per vias naturalis, абс. (%) – кесарево сечение, абс. (%)	13 (43,3) 17 (56,7)	11 (45,8) 13 (54,2)	$\chi^2_{01}=0,01$; p=0,924
Многоводие, абс. (%)	3 (10,0)	1 (4,2)	F=0,01; p=0,620
Преэклампсия, отеки беременных, абс. (%)	6 (20,0)	1 (4,2)	F=0,05; p=0,117
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	4 (13,3)	1 (4,2)	F=0,02; p=0,367
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	23,8 [21,2; 30,8]	22,8 [19,2; 26,3]	U=266,0; p=0,104
Прегравидарные избыточная масса тела / ожирение, абс. (%)	12 (40,0)	7 (29,2)	$\chi^2_{01}=0,29$; p=0,588
Прибавка массы тела за беременность, кг	13,0 [10,0; 15,0]	13,6 [11,0; 15,0]	U=355,5; p=0,944
Рост, м	1,67 [1,64; 1,70]	1,68 [1,65; 1,71]	U=343,0; p=0,774
Прегравидарная масса тела, кг	67,0 [60,0; 86,0]	64,5 [54,5; 71,0]	U=273,0; p=0,132
Масса тела накануне родов, кг	79,0 [74,0; 95,0]	75,5 [67,5; 86,0]	U=251,0; p=0,059

Table 2

Anamnestic data of mothers of examined newborns, Me [Q25; Q75]

Parameter	Mothers of newborns		Statistical significance
	Group 1, n=30	Group 2, n=24	
Age, years	31.0 [29.0; 33.0]	32.0 [27.0; 35.0]	U=358.0; p=0.979
Current number of pregnancy	2.5 [2.0; 4.0]	2.0 [1.5; 3.0]	U=396.5; p=0.373
Current number of childbirth	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]	U=315.0; p=0.439
Childbirth methods: – per vias naturalis, abs. (%) – cesarean section, abs. (%)	13 (43.3) 17 (56.7)	11 (45.8) 13 (54.2)	$\chi^2_{01}=0.01$; p=0.924
Polyhydramnios, abs. (%)	3 (10.0)	1 (4.2)	F=0.01; p=0.620
Preeclampsia, edema of pregnant women, abs. (%)	6 (20.0)	1 (4.2)	F=0.05; p=0.117
Gestational diabetes mellitus, abs. (%)	4 (13.3)	1 (4.2)	F=0.02; p=0.367
Pre-pregnancy BMI, kg/m ²	23.8 [21.2; 30.8]	22.8 [19.2; 26.3]	U=266.0; p=0.104
Pregavid overweight / obesity, abs. (%)	12 (40.0)	7 (29.2)	$\chi^2_{01}=0.29$; p=0.588
Gestation weight gain, kg	13.0 [10.0; 15.0]	13.6 [11.0; 15.0]	U=355.5; p=0.944
Height, m	1.67 [1.64; 1.70]	1.68 [1.65; 1.71]	U=343.0; p=0.774
Pre-pregnancy body weight, kg	67.0 [60.0; 86.0]	64.5 [54.5; 71.0]	U=273.0; p=0.132
Body weight just before childbirth, kg	79.0 [74.0; 95.0]	75.5 [67.5; 86.0]	U=251.0; p=0.059

Результаты анализа показателей адипокинового статуса новорожденных и их матерей представлены в табл. 3 и 4. Содержание лептина пуповинной крови крупновесных новорожденных значительно превышало аналогичный показатель детей группы сравнения и составило 13,10 [6,40; 28,84] нг/мл в Гр1 и 5,04 [3,80; 10,00] нг/мл в Гр2, p=0,006, что согласуется с результатами исследования других авторов [12, 13]. Содержание висфатина пуповинной крови не имело значимых различий и составило 10,25 [9,20; 14,00] нг/мл у младенцев Гр1 против 9,10 [8,00; 14,00] нг/мл у новорожденных Гр2, p=0,257.

Содержание висфатина сыворотки крови матерей крупновесных новорожденных было статистически значимо ниже показателя матерей

Таблица 3

Содержание гормонов в пуповинной крови у новорожденных детей обследованных групп, Ме [25%; 75%]

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значимость различий
	Группа 1	Группа 2	
Висфатин, нг/мл	n=30 10,25 [9,20; 14,00]	n=24 9,10 [8,00; 14,00]	U=294,5; p=0,257
Лептин, нг/мл	n=24 13,10 [6,40; 28,84]	n=19 5,04 [3,80; 10,00]	U=116,0; p=0,006

Table 3

The content of hormones in the umbilical cord blood in newborns of the examined groups, Me [25%; 75%]

Parameter	Groups of newborns		Statistical significance
	Group 1	Group 2	
Visfatin, ng/ml	n=30 10.25 [9.20; 14.00]	n=24 9.10 [8.00; 14.00]	U=294.5; p=0.257
Leptin, ng/ml	n=24 13.10 [6.40; 28.84]	n=19 5.04 [3.80; 10.00]	U=116.0; p=0.006

новорожденных группы сравнения (8,80 [7,80; 10,50] нг/мл против 11,75 [9,20; 21,50] нг/мл, $p=0,005$). Возможно, это обусловлено особенностями течения беременности и родоразрешения у данной категории женщин. Уровни сывoroточного лептина их матерей составили 18,00 [11,60; 26,03] и 14,20 [9,80; 21,00] нг/мл соответственно, $p=0,258$.

Выполнен корреляционный анализ связи гормональной адаптации крупновесных новорожденных и антропометрических показателей при рождении, результаты представлены в табл. 5. При проведении корреляционного анализа взаимосвязи гормональной адаптации и антропометрических показателей была выявлена статистически значимая связь лептина пуповинной крови и большинства прямых и производных показателей крупновесных новорожденных. Связь висфатина пуповинной крови и антропометрических параметров не достигла уровней статистической значимости.

Таблица 4

Содержание гормонов сыворотки крови матерей новорожденных исследуемых групп, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Матери новорожденных детей		Статистическая значимость различий
	Группа 1	Группа 2	
Висфатин, нг/мл	n=30 8,80 [7,80; 10,50]	n=24 11,75 [9,20; 21,50]	U=202,5; p=0,005
Лептин, нг/мл	n=29 18,00 [11,60; 26,03]	n=19 14,20 [9,80; 21,00]	U=221,0; p=0,258

Table 4

The content of hormones in the blood serum of mothers of newborns in the analyzed groups, Me [Q25; Q75]

Parameter	Mothers of newborns		Statistical significance
	Group 1	Group 2	
Visfatin, ng/ml	n=30 8.80 [7.80; 10.50]	n=24 11.75 [9.20; 21.50]	U=202.5; p=0.005
Leptin, ng/ml	n=29 18.00 [11.60; 26.03]	n=19 14.20 [9.80; 21.00]	U=221.0; p=0.258

Таблица 5
Корреляции концентрации гормонов пуповинной крови и антропометрических показателей у крупновесных к сроку гестации новорожденных детей

Гормон	Антропометрические показатели новорожденных						
	МТ, г	Z-score МТ	ДТ, см	Z-score ДТ	ИМТ, кг/м ²	Z-score ИМТ	ОГ, см
Висфатин, нг/мл	0,039	0,144	-0,095	0,145	-0,071	-0,100	-0,299
Лептин, нг/мл	0,545*	0,531*	0,124	0,444*	0,417*	0,456*	0,151

Примечание: * связь показателей статистически значима (p<0,05).

Table 5
Correlations of concentration of umbilical cord blood hormones and anthropometric parameters in large for gestational age newborns

Hormone	Anthropometric parameters of newborns						
	BW, g	BW z-score	BL, cm	Z-score BL	BMI, kg/m ²	Z-score BMI	HC, cm
Visfatin, ng/ml	0.039	0.144	-0.095	0.145	-0.071	-0.100	-0.299
Leptin, ng/ml	0.545*	0.531*	0.124	0.444*	0.417*	0.456*	0.151

Note: * the relationship between indicators is statistically significant (p<0.05).

В Гр1 установлены прямые корреляционные связи между содержанием лептина сыворотки у матери и уровнем лептина в пуповинной крови ($r=0,477$, $p<0,05$). В группе сравнения уровень висфатина матери ассоциирован с висфатином пуповинной крови ($r=0,406$, $p<0,05$).

Крупновесные к сроку гестации новорожденные были разделены на 2 подгруппы: Гр1а ($n=18/30$, 60,0%) – от матерей с нормальным прегравидарным ИМТ, Гр1б ($n=12/30$, 40,0%) – от матерей с прегравидарными ожирением или избытком массы тела. При внутrigрупповом анализе показателей висфатина в диаде «мать – дитя» нами не выявлено статистически значимых различий ($p=0,512$ и $p=0,539$ соответственно). Отсутствие влияния прегравидарного нарушения жирового обмена у женщин на гормональную реакцию, вероятно, связано с малым размером выборки и требует дальнейшего изучения. Уровни лептина сыворотки крови матерей Гр1а были значимо ниже аналогичного показателя матерей Гр1б (12,70 [7,00; 19,00] нг/мл против 25,00 [18,00; 33,50] нг/мл, $U=42,0$, $p=0,011$), что соответствует результатам других исследователей [14]. Уровень лептина пуповинной крови новорожденных Гр1а составил 10,15 [4,60; 15,60] ммоль/л, что статистически значимо отличалось от аналогичного показателя детей Гр1б (20,28 [12,40; 30,00] ммоль/л, $U=43,5$, $p=0,047$).

Проведен анализ корреляционных связей между антропометрическими характеристиками крупновесных новорожденных и анализируемыми маркерами адипокинового статуса с учетом величины прегравидарного ИМТ женщины. В подгруппе Гр1а установлена корреляционная связь между уровнями лептина пуповинной крови новорожденных и z-score длины тела ($r=0,579$, $p<0,05$) и перцентилями длины тела при рождении ($r=0,575$, $p<0,05$), между концентрацией висфатина в пуповинной крови и окружностью грудной клетки новорожденных ($r=-0,512$, $p<0,05$). В подгруппе матерей с прегравидарной избыточной массой тела или ожирением прослежены ассоциации между гестационной прибавкой массы тела и уровнями висфатина ($r=-0,680$, $p<0,05$), лептина ($r=0,659$, $p<0,05$) их сыворотки крови. В подгруппе Гр1б выявлены статистически значимые взаимосвязи между уровнями лептина пуповинной крови новорожденных и МТ ($r=0,671$, $p<0,05$), ИМТ ($r=0,866$, $p<0,05$), перцентилями ИМТ ($r=0,857$, $p<0,05$) и z-score ИМТ при рождении ($r=0,858$, $p<0,05$).

В данной подгруппе установлена также отрицательная корреляционная связь между висфатином сыворотки крови женщины и МТ новорожденных ($r=-0,434$, $p<0,05$), перцентилями МТ ($r=-0,688$, $p<0,05$), z-score МТ при рождении ($r=-0,687$, $p<0,05$). Наши данные согласуются с данными проведенных ранее исследований, свидетельствующих, что у женщин с повышенным ИМТ до беременности уровни висфатина отрицательно коррелировали с ростом плода [21]. Таким образом, особенности внутриутробной среды, обусловленные материнскими изменениями во время беременности, могут оказывать влияние на метаболизм адипоцитокинов у крупновесных новорожденных, что может объяснить их различия в гормональном статусе и антропометрии при рождении.

■ ВЫВОДЫ

1. У крупновесных новорожденных выявлены значимо более высокие уровни лептина пуповинной крови по сравнению с детьми, имевшими физическое развитие, соответствующее гестационному возрасту. Уровень висфатина сыворотки матерей крупновесных к сроку гестации был значимо ниже показателя группы сравнения ($p=0,005$). Полученные результаты подтверждают положение, что лептин и висфатин могут иметь существенный вклад в формировании макросомии при гестации и развитии доношенных новорожденных.
2. Установлено наличие значимых положительных корреляционных взаимосвязей концентрации лептина пуповинной крови детей и прямых и производных антропометрических параметров при рождении (r от $+0,417$ до $+0,545$).
3. В группе крупновесных новорожденных выявлены положительные корреляционные связи между содержанием лептина сыворотки у матери и уровнем лептина в пуповинной крови ($r=0,477$, $p<0,05$). В группе сравнения уровень висфатина сыворотки матери ассоциирован с висфатином пуповинной крови ($r=0,406$, $p<0,05$).
4. При внутригрупповом анализе в диаде «мать – дитя» с учетом величины прегравидарного ИМТ женщин не выявлено статистически значимых различий содержания висфатина. Уровень лептина пуповинной крови крупновесных новорожденных от матерей с прегравидарным ожирением был достоверно выше показателя детей женщин с нормальной массой тела ($p=0,047$), что было характерно и для концентраций лептина сыворотки крови матерей ($p=0,011$).
5. При внутригрупповом анализе у новорожденных с макросомией выявлен ряд статистически значимых корреляционных взаимосвязей между изученными показателями адипоцитокинов матерей с прегравидарным повышением ИМТ более $25,0 \text{ кг/м}^2$ и антропометрическими параметрами их детей. Гестационная прибавка массы тела ассоциирована с уровнями висфатина и лептина сыворотки крови этой категории матерей.
6. Выявленные статистически значимые различия концентраций лептина и висфатина в парах «мать – дитя», их взаимосвязи с клинико-антропометрическими параметрами обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений обменных процессов и пищевого поведения у крупновесных к сроку гестации новорожденных детей.

Вклад авторов: концепция – Прилуцкая В.А.; сбор материала – Прилуцкая В.А., Гончарик А.В.; написание текста – Прилуцкая В.А.; редактирование – Прилуцкая В.А., Сукало А.В.

Authors' contribution: research concept and design – Prylutska V.; collection of material – Prylutska V., Goncharik A.; writing the text – Prylutska V.; editing – Prylutska V., Sukalo A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sukalo A.V., Yelenevskaya G.F., Prylutska V.A. (2016) *Bol'shevesnye novorozhdennye deti. Perspektivy fizicheskogo razvitiya i sostoyaniya zdorov'ya* [Large for gestational age newborns: prospects of physical development and health]. Minsk: Belaruskaya navuka, 87 p. (in Russian)
2. Sondik E.J., Madans J.H. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision. Division of Vital Statistics. WHO. 2011. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/misc/classification_diseases2011.pdf. (accessed September 12, 2020).
3. Martin J.A., Hamilton B.E., Sutton P.D., Ventura S.J., Mathews T.J., Osterman M.J. (2010) Division of Vital Statistics et al. Births: Final Data for 2008. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, vol. 59, no 1, pp. 1–72. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr59/nvsr59_01.pdf (accessed October 24, 2020).
4. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J., Driscoll A.K., Mathews T.J. (2017) Births: Final Data for 2015. *Natl. Vital. Stat. Rep.*, vol. 66, no 1. PMID: 28135188.
5. Surkan P.J., Hsieh C.C., Johansson A.L., Dickman P.W., Cnattingius S. (2004) Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol.*, vol. 104, no 4, pp. 720–726. doi: 10.1097/01.AOG.0000141442.59573.cd.
6. Hadfield R.M., Lain S.J., Simpson J.M., Ford J.B., Raynes-Greenow C.H., Morris J.M., Roberts C.L. (2009) Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990–2005. *Med J Aust.*, vol. 190, no 6, pp. 312–315. doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02420.x.
7. Ghosh R.E., Berild J.D., Sterrantino A.F., Toledano M.B., Hansell A.L. (2018) Birth weight trends in England and Wales (1986–2012): babies are getting heavier. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 103, no 3, pp. F264–F270. doi: 10.1136/archdischild-2016-311790.
8. Sukalo A.V., Prylutska V.A. (2014) Chastota rozhdeniya i zabolevaemost' krupnovesnykh novorozhdennykh detey v gorode Minske za 2014–2013 gody [The frequency of birth and morbidity of large for gestational age newborns in the city of Minsk in 2014–2013]. *Meditsinskaya panorama*, no 8 (152), pp. 3–6.
9. Coelho M., Oliveira T., Fernandes R. (2013) Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science: AMS*, vol. 9, no 2, pp. 191–200. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>.
10. Münzberg H., Morrison C.D. (2015) Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*, vol. 64, no 1, pp. 13–23. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.010.
11. Hoggard N., Hoggarty P., Thomas L., Lea R.G. (2001) Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochemical Society Transactions*, vol. 29, pp. 57–62. doi: 10.1042/bst0290057.
12. Marino-Ortega L.A., Molina-Bello A., Polanco-García J.C., Muñoz-Valle J.F., Salgado-Bernabé A.B., Guzmán-Guzmán I.P., Parra-Rojas I. (2015) Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs. *Int J Clin Exp Med.*, vol. 8, no 7, pp. 11260–11267.
13. Bagias C., Sukumar N., Weldezelassie Y., Oyebo O., Saravanan P. (2021) Cord blood adipocytokines and body composition in early childhood: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no 4, pp. 1897. doi: 10.3390/ijerph18041897.
14. Simpson J., Smith A.D., Fraser A., Sattar N., Lindsay R.S., Ring S.M., Tilling K., Davey S.G., Lawlor D.A., Nelson S.M. (2017) Programming of adiposity in childhood and adolescence: associations with birth weight and cord blood adipokines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102(2), pp. 499–506. doi: 10.1210/jc.2016-2342.
15. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M., Segawa K., Tanaka M., Kishimoto K., Matsuki Y., Murakami M., Ichisaka T., Murakami H., Watanabe E., Takagi T., Akiyoshi M., Ohtsubo T., Kihara S., Yamashita S., Makishima M., Funahashi T., Yamanaka S., Hiramatsu R., Matsuzawa Y., Shimomura I. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, vol. 307(5708), pp. 426–430. doi: 10.1126/science.1097243.
16. Bottcher Y., Teupser D., Enigk B., Berndt J., Kloting N., Schon M.R., Thiery J., Bluher M., Stumvoll M., Kovacs P. (2006) Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, no 7, pp. 2725–2731. doi: 10.1210/jc.2006-0149.
17. Mazaki-Tovi S., Romero R., Kusanovic J.P., Vaisbuch E., Erez O., Than N.G., Chaiworapongsa T., Nhan-Chang C.L., Pacora P., Gotsch F., Yeo L., Kim S.K., Edwin S.S., Hassan S.S., Mittal P. (2009) Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J. Perinat. Med.*, vol. 37, no 3, pp. 206–217. doi: 10.1515/JPM.2009.054
18. Marseglia L., Manti S., D'Angelo G., Cuppari C., Salpietro V., Filippelli M., Chirico V., Gitto E., Salpietro C., Arrigo T. (2015) The role of visfatin in pregnancy, complications and procreation. *J. Pediatr. Biochem.*, vol. 5, no 1, pp. 2–7. doi: 10.1055/s-0035-1554783.
19. Prylutska V.A., Sukalo A.V., Solntsova A.V., Aksyonova E.A., Piskun T.A. (2020) Visfatin i resistin: rol' v norme i pri patologii [Visfatin and resistin: role in health and disease]. *Ukrainskiy zhurnal detskoy endokrinologii*, no 2, pp. 14–23. <http://doi.org/10.30978/UJPe2020-2-14>. (in Russian).
20. The Global Health network [electronic resource]. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed May 10, 2021).
21. Wnuk A., Stangret A., Wątroba M., Platek A.E., Skoda M., Cendrowski K., Sawicki W., Szukiewicz D. (2020) Can adipokine visfatin be a novel marker of pregnancy-related disorders in women with obesity? *Obesity Reviews*, vol. 21, e13022. Available at: <https://doi.org/10.1111/obr.13022>

Подана/Submitted: 11.08.2021

Принята/Accepted: 20.09.2021

Контакты/Contacts: 2489861@rambler.ru