DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.4.004>
УДК 616-053.31-071.3:612.018.2

Прилуцкая В.А.¹, Сукало А.В.¹, Пискун Т.А.¹, Дашкевич Е.И.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 10-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

Prylutskaya V.¹, Sukalo A.¹, Piskun T.¹, Dashkevich E.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 10th City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Грелин у новорожденных детей: взаимосвязи с антропометрическими показателями, уровнями лептина, инсулиноподобного фактора роста-1 и инсулина

Ghrelin in Newborns: Relation to Anthropometric Parameters, Leptin, Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin

Резюме

Цель. Оценить уровни грелина в плазме крови новорожденных с учетом массы тела при рождении, пола и характера вскармливания и проанализировать взаимосвязи грелина с другими гормонами (лептин, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1)) в динамике неонатального периода.

Материалы и методы. Проведено динамическое медицинское обследование 80 доношенных новорожденных, рожденных и получавших лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации (n=50), группа 2 (Гр2) – новорожденные с соответствующим сроку гестации физическим развитием (n=30). В динамике неонатального периода иммуноферментным методом определяли содержание грелина, лептина, инсулина и ИФР-1.

Результаты. Уровень грелина плазмы крови крупновесных новорожденных на 3–7-е сутки жизни составил 0,801 [0,659; 1,057] нг/мл, что не отличалось от уровня детей с нормальным физическим развитием 1,031 [0,822; 1,159] нг/мл, $p=0,090$. В позднем неонатальном периоде грелин плазмы крови был статистически значимо ниже (0,777 [0,678; 0,993] нг/мл и 0,916 [0,856; 1,196] нг/мл, $p=0,044$). В группе крупновесных новорожденных содержание грелина в динамике первого месяца жизни не изменяется ($p=0,826$ и $p=0,208$). Уровень грелина плазмы крови девочек был выше уровня мальчиков (3–7-е сутки – 1,115 [1,009; 1,241] нг/мл против 0,791 [0,709; 0,883] нг/мл, $p=0,010$; 10–20-е сутки – 0,993 [0,793; 1,171] нг/мл против 0,815 [0,654; 0,968] нг/мл, $p=0,059$). Уровни лептина у доношенных детей Гр1 были выше по сравнению с Гр2 ($p=0,047$ и $p=0,011$). Содержание грелина не имело различий с учетом характера вскармливания детей (0,817 [0,739; 1,012] нг/мл при грудном вскармливании и 0,862 [0,682; 1,002] нг/мл при искусственном, $p=0,783$). Не установлено значимой корреляции между грелином в плазме и сроком гестации. Выявлены ассоциации между уровнем грелина на 3–7-е сутки жизни и величиной максимальной убыли массы тела ($r=-0,328$, $p<0,05$). Показана корреляция уровня грелина на 10–20-е сутки жизни и массы тела ($r=0,386$, $p<0,05$). У новорожденных Гр1

установлена прямая корреляционная связь между уровнем лептина в раннем неонатальном периоде и массой тела ($r=0,412$, $p<0,01$), ИМТ ($r=0,587$, $p<0,01$) и z-score ИМТ ($r=0,538$, $p<0,01$).

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют, что грелин может участвовать в процессе роста и регуляции аппетита на первом месяце жизни. Выявленные статистически значимые различия уровней лептина, ИФР-1 и грелина у новорожденных обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений нутритивного статуса.

Ключевые слова: грелин, новорожденные, антропометрические показатели, крупновесный к сроку гестации, КСГ, пол, вид вскармливания, лептин, инсулин, ИФР-1.

Abstract

Purpose. To assess the levels of ghrelin in the blood plasma of newborns, taking into account birth weight, sex of newborns, feeding patterns, and to analyze the relationship of ghrelin with other hormones (leptin, insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1)) in the dynamics of the neonatal period.

Materials and methods. A dynamic medical examination was carried out and the medical documentation of 80 full-term newborns, born and treated at the State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", was analyzed. Children were divided into 2 groups: group 1 (Gr1) – large for gestational age ($n=50$) ones and group 2 (Gr2) – newborns with physical development according to gestational age ($n=30$). In the dynamics of the neonatal period, the content of ghrelin, leptin, insulin and IGF-1 was determined with the enzyme immunoassay.

Results. Plasma ghrelin level of large for gestational newborns on the days 3–7 was 0.801 [0.659; 1.057] ng/ml, which did not differ from the level of children with normal physical development – 1.031 [0.822; 1.159] ng/ml, $p=0.090$. In the late neonatal period, plasma ghrelin level was statistically significantly lower (0.777 [0.678; 0.993] ng/ml if compared to 0.916 [0.856; 1.196] ng/ml, $p=0.044$). In the group of large for gestational age newborns, the level of ghrelin in the dynamics of the first month of life does not change ($p=0.826$ and $p=0.208$). The level of ghrelin in the blood plasma of girls was higher than the level of boys (3–7 days – 1.115 [1.009; 1.241] ng/ml versus 0.791 [0.709; 0.883] ng/ml, $p=0.010$; 10–20 days – 0.993 [0.793; 1.171] ng/ml versus 0.815 [0.654; 0.968] ng/ml, $p=0.059$). Leptin levels in term infants Gr1 were higher if compared to Gr2 ($p=0.047$ and $p=0.011$). The content of ghrelin did not differ, taking into account the nature of feeding of children (0.817 [0.739; 1.012] ng/ml in breastfeeding and 0.862 [0.682; 1.002] ng/ml in artificial feeding, $p=0.783$). There was no significant correlation between plasma ghrelin and gestational age. Associations were revealed between the level of ghrelin on the 3–7th day of life and the value of the maximum loss of body weight ($r=-0.328$, $p<0.05$). The correlation between the level of ghrelin on the 10–20th day of life and body weight ($r=0.386$, $p<0.05$) was shown. In newborns Gr1, a direct correlation was revealed between the level of leptin in the early neonatal period and body weight ($r=0.412$, $p<0.01$), BMI ($r=0.587$, $p<0.01$) and BMI z-score ($r=0.538$, $p<0.01$).

Conclusions. Research results indicate that ghrelin may be involved in growth and appetite regulation in the first month of life. The revealed statistically significant differences in the levels of leptin, IGF-1 and ghrelin in newborns substantiate the possibility of using these hormones as markers in predicting the formation of nutritional status disorders.

Keywords: ghrelin, newborns, anthropometric parameters, large for gestational age, LGA, gender, type of feeding, leptin, insulin, IGF-1.

■ ВВЕДЕНИЕ

Внутриутробный рост – это биологический процесс, регулируемый эндокринными сигналами матери, плаценты и плода. Нарушения роста плода приводят к риску для здоровья в перинатальном периоде и способствуют метаболическим заболеваниям во взрослой жизни. Поэтому изучение факторов, определяющих массу тела (МТ) при рождении, является важным вопросом. Одним из таких факторов является грелин.

Грелин – естественный лиганд рецептора соматотропин-рилизинг-фактора. Он был открыт в 1999 г. М. Kojima et al. и представляет собой пептидный гормон, состоящий из остатков 28 аминокислот [1, 2]. Ген грелина человека на хромосоме 3p25-26 кодирует препрогрелин из 117 аминокислот [3, 4]. Существуют две основные молекулярные формы грелина: ацилгрелин (АГ) (октаноилированная форма) и дезаилгрелин (ДАГ) (неоктаноилированная форма). Циркулирующий грелин состоит более чем на 90% из ДАГ и менее 10% из АГ [4]. ДАГ представляет собой неактивную форму, является мишенью для ацильной формы и высвобождения гормона роста (ГР). Ацилированию способствует грелин-О-ацетилтрансфераза (англ. ghrelin-O-acetyltransferase, GOAT), экспрессия которой в желудке и островках поджелудочной железы зависит от потребления жирных кислот и статуса питания. ДАГ циркулирует в основном в виде свободного пептида, а АГ циркулирует в связанном с липопротеинами состоянии [4–6].

Грелин вырабатывается Х/А-подобными и кислотообразующими клетками слизистой оболочки желудка (СОЖ) и поджелудочной железы. Самый высокий уровень экспрессии грелина отмечается в СОЖ с постепенным ее снижением от двенадцатиперстной кишки к толстой кишке [3, 7]. Грелин и его рецепторы широко распространены и обнаруживаются во многих частях тела и даже в опухолях и метастазах, во многих областях мозга, гипофиза, кишечника, почек, щитовидной железы, легких, островков поджелудочной железы, яичниках, яичках и сальных железах, надпочечниках, миокарде [4]. Такое широкое распространение рецепторов грелина предполагает его широкий физиологический эффект.

В течение долгого времени было неизвестно, как происходит активация рецепторов к грелину в головном мозге. На данный момент установлено, что грелин индуцирует быстрое увеличение активности нейронов нейропептида Y (англ. neuropeptide Y (NPY) / Agouti-Related Peptid (AgRP)) за счет активации рецептора грелина GHS-R [4, 6]. Грелин-индуцированная активация GHS-R приводит к активации 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (англ. AMP activated protein kinase, AMPK). Активация AMPK подавляет активность ацетил-КоА-карбоксилазы, устраняя ингибирующий эффект малонил-КоА на активность карнитин-пальмитоилтрансферазы 1 (англ. carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1). Активация CPT1 усиливает окисление длинноцепочечных жирных кислот, которое генерирует активные формы кислорода (АФК), что вместе с жирными кислотами способствует транскрипции и активности разобщающего белка 2 (англ. uncoupling protein 2, UCP2). Активность UCP2 нейтрализует АФК и транскрипцию генов, способствующих пролиферации митохондрий, обеспечивая непрерывную поддержку биологических потребностей в устойчивом возбуждении клеток NPY/AgRP. Устойчивое возбуждение нейронов приводит к синаптической

пластичности, способствующей организации повышенного тормозящего воздействия на нейроны проопиомеланокортина (англ. pro-opiomelanocortin, POMC) [4, 8].

Высказано предположение, что нарушение развития гипоталамуса в перинатальном периоде жизни приводит к нарушению регуляции метаболизма на протяжении всей жизни из-за его большой роли в контроле пищевого и энергетического баланса. В исследовании на мышах установлено, что грелин оказывает глубокое организационное влияние на нервные проекции орексин-А-содержащих нейронов гипоталамуса (англ. orexin-A-containing neurons of the hypothalamus, ARH) в раннем постнатальном периоде жизни. Уменьшение действия грелина приводит к увеличению плотности нейронных проекций ARH. Напротив, аномально повышенные уровни грелина навсегда нарушают нормальное развитие нервных проекций ARH [8].

Не только правильное время, но и также правильная амплитуда грелина важны для нормального развития гипоталамических путей питания. Открытием стало то, что аномально высокая и низкая плотность в проекциях ARH, вызванных грелином и назначением антигрелина, соответственно, связаны с одними и теми же метаболическими фенотипами, то есть повышенной массой тела и гипергликемией [8].

Грелин также называют стимулятором секреции ГР или мотилин-родственным пептидом [1]. ГР оказывает отрицательное воздействие на продукцию и секрецию грелина. Инсулиноподобный фактор роста-1 (англ. Insulin-like growth factor-1, IGF-1) индуцирует секрецию грелина прямо или косвенно путем ингибирования секреции ГР [7]. Кортизол и жирные кислоты также имеют отрицательную обратную связь с секрецией грелина [1, 9]. Вегетативная нервная система также является одной из основных в регуляции его продукции. Установлено, что грелин в плазме увеличивается после приема мускариновых агонистов и уменьшается после введения мускаринового антагониста [9]. Концентрация АГ в плазме повышается при воздействии антагонистов α -адренорецепторов и агонистов β -адренорецепторов. Возбуждение блуждающего нерва, активация нервной системы в СОЖ напрямую стимулируют грелин-продуцирующие клетки [9].

Уровни грелина в плазме отрицательно коррелируют с МТ при нервной анорексии, кахексии и ожирении (ОЖ), снижаются с увеличением веса в результате перекармливания, беременности или диеты с высоким содержанием жиров [3]. И наоборот, уровень грелина повышается с потерей веса в результате ограничения еды, длительных физических упражнений, кахексии, вызванной нервной анорексией, при тяжелой застойной сердечной недостаточности, раке легких, раке молочной железы и толстой кишки [3, 9].

Грелин – орексигенный гормон, участвующий в энергетическом гомеостазе и регулировании МТ. Установлены корреляция содержания грелина с избытком массы тела (ИзбМТ) и снижение его уровня из-за инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета (СД). Помимо снижения толерантности к глюкозе, существуют данные о регуляции грелином метаболизма и липолиза жиров. Грелин может оказывать ингибирующее действие на секрецию инсулина в низких концентрациях и стимулирующий эффект в высокой концентрации [9].

Грелин стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластических клеток, подавляет апоптоз клеток и увеличивает минеральную плотность кости [9]. Он обладает противовоспалительным действием, подавляя производство провоспалительных цитокинов, при воспалительных заболеваниях кишечника, панкреатите, сепсисе, артритах и диабетической нефропатии [9]. При сепсисе грелин через активацию MAPK фосфатазы-1 (англ. Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1) и сниженные уровни норэпинефрина и фактора некроза опухоли- α (англ. tumor necrosis factor- α , TNF α) усиливает синтез провоспалительных цитокинов [9]. Грелин снижает уровень интерлейкина-6 (англ. interleukin-6, IL6) и способствует уменьшению симптомов артрита у животных [9]. Грелин контролирует несколько аспектов женской и мужской репродуктивной физиологии через эндокринные и аутокринные/паракринные пути. Вероятно, это один из многих пептидов, участвующих в процессе оплодотворения, а также при преимплантационном развитии и имплантации эмбрионов в репродуктивном программировании плода [9].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что избыточное питание во время беременности и/или в послеродовой период может способствовать возникновению ОЖ и связанных с ним заболеваний в более позднем возрасте [10, 11]. С момента беременности грелин играет важную роль в развитии плода и новорожденного, повышая аппетит матери и обеспечивая снабжение плода питательными веществами, что приводит к его положительному энергетическому балансу. Растет понимание того, что развитие программирования гипоталамических систем, участвующих в регулировании баланса энергетики перинатальной средой, представляет собой возможную причину ОЖ и связанных с ним заболеваний [8].

Во время беременности наблюдается физиологическое увеличение уровней грелина матери и плода [11]. Грелин играет решающую роль в энергетическом гомеостазе и стимулирует развитие плода за счет связывания с рецепторами ГР. Он также является важным фактором, связывающим центральную нервную систему с периферическими тканями, регулирующими энергетический гомеостаз и липидный обмен [11]. Высказана гипотеза, что грелин может играть роль в адаптации плода к внутриутробному нарушению питания. Чрезмерная прибавка в весе во время беременности (ЧПВБ), как и ОЖ до беременности, по-видимому, связаны с долгосрочными последствиями. Две трети беременных женщин превышают рекомендации по увеличению веса за время беременности [11].

Patro-Małyśza J. и соавт. исследовали корреляцию антропометрических показателей новорожденных с уровнями лептина и грелина в пуповинной крови и их концентрациями в материнской сыворотке и в моче у женщин с ЧПВБ. Низкие уровни лептина и грелина в пуповинной крови наблюдались только у новорожденных мальчиков. Концентрация грелина у здоровых младенцев положительно коррелировала с МТ при рождении, длиной тела (ДТ) и окружностью головы (ОГ), а уровни грелина в материнской сыворотке отрицательно коррелировали с МТ, ДТ и ОГ при рождении, но положительно с окружностью груди (ОГр). Более высокие концентрации лептина и грелина пуповинной крови наблюдались у детей, рожденных матерями с ЧПВБ. Отрицательные взаимосвязи

также обнаружены между уровнем грелина в моче матери и МТ и ОГр у всех обследованных младенцев в группе ЧПВБ, тогда как у мальчиков только ОГр была отрицательно связана с содержанием грелина в моче матери [11].

Экспрессия плацентарного грелина и лептина, уровни грелина и адипонектина пуповинной крови не изменяются при тяжелом ОЖ матери. Грелин плаценты, вероятно, связан с ИМТ только при ОЖ, а не при нормальном весе, и с постнатальной массой тела новорожденных только у женщин с нормальным весом [11].

Подобно ОЖ, гестационный сахарный диабет (ГСД) характеризует-ся повышенной ИР. При ГСД и грелин, и экспрессия лептина в плаценте были увеличенными [12]. Несколько исследований обнаружили отрицательную корреляцию между уровнем грелина в пуповинной крови и МТ при рождении. Показано, что уровни грелина в пуповинной крови связаны с траекторией веса в неонатальном периоде [12]. Уровень грелина в пуповинной крови был снижен у младенцев, рожденных от матерей с ГСД, даже после поправки на МТ при рождении [12]. Не выявлено значимой разницы в этом отношении здоровых беременных и женщин с СД 1-го типа. Обнаружение уменьшенного уровня грелина в крови у младенцев, рожденных матерями с ГСД, отражает, что гипергликемия или гиперинсулинемия у матери могут влиять на уровень грелина у плода больше, чем ОЖ матери. Младенцы с низкой МТ при рождении имели более высокий уровень грелина, чем младенцы с более высокими показателями при рождении, что может сигнализировать об отсутствии адекватного энергоснабжения [12]. Установлено отсутствие корреляции между экспрессией грелина плацентой и уровнями грелина в пуповинной крови. Грелин пуповинной крови, вероятно, в основном вырабатывается плодом [12].

Регуляция и секреция грелина во внутриутробном и неонатальном периодах интенсивно исследуются в последние годы [13, 14]. Продemonстрировано, что грелин обнаруживается в пуповинной крови человека, начиная с 20–22-й недели гестации; он остается относительно постоянным на протяжении всей беременности и при рождении, а затем увеличивается, достигая пика в течение первых 2 лет жизни. Иммунореактивные клетки грелина обнаружены в желудке, двенадцатиперстной кишке, поджелудочной железе и легких плода с 10-й недели беременности. Его концентрация одинакова в артериальной и венозной крови, а экспрессия почти отсутствует в плаценте в течение третьего триместра [15].

Выявлена положительная корреляция между уровнями грелина и гестационным возрастом, МТ, ИМТ, ОГ новорожденных при рождении и антропометрическими показателями на 15-й день жизни [16]. В некоторых работах продемонстрировано повышение уровня грелина от рождения до четвертого дня жизни у недоношенных, но в дальнейшем отмечена отрицательная корреляция с весом и антропометрическими параметрами, как и у доношенных новорожденных при рождении. Установлено, что повышенный уровень грелина у недоношенных детей сохраняется до препубертатного возраста [15].

По данным многих авторов, более высокие уровни грелина выявляются у новорожденных маленьких к гестационному возрасту (МГВ), по

сравнению с новорожденными с весом, соответствующим гестационному возрасту (СГВ), и крупными для срока гестации (КГВ), что отражает потенциальный вклад грелина в адаптации плода к внутриутробному нарушению роста [15, 17, 18]. Кроме того, у СГВ недоношенных новорожденных общий уровень грелина при рождении выше, а положительная корреляция грелина при рождении со скоростью набора веса указывает на то, что грелин может быть предиктором темпов постнатального роста [17].

В исследовании Gonzalez-Dominguez M. и соавт. уровни ДАГ отрицательно коррелировали с МТ при рождении ($r=-0,31$, $p=0,02$) и массой плаценты ($r=-0,33$, $p=0,02$) [17]. Продемонстрировано, что АГ присутствует в кровотоке как у плода, так и у новорожденного. Отношение АГ к общему грелину, по-видимому, выше в венозной пуповинной крови, что позволяет предположить, что плацента может продуцировать АГ, но при этом небольшая его часть попадает в кровоток плода. АГ также выше у недоношенных и МГВ новорожденных по сравнению с доношенными и СГВ [17]. Интересно, что концентрация АГ в пуповине ниже, чем в материнской крови, и на процесс ацилирования, по-видимому, влияет кортизол [17]. Новорожденные в физиологических условиях имеют более высокий уровень ДАГ и более низкий уровень АГ по сравнению с детьми старшего возраста с нормальным весом и ОЖ, что позволяет предположить различную метаболическую функцию для этих двух форм при рождении. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить точную роль различных форм грелина у новорожденных [17, 19].

Факторы роста и пептиды играют роль в росте кишечника после рождения и опосредуют прямо или косвенно трофические действия энтерального питания. Растущие знания о сложном взаимодействии между питательными веществами и кишечными пептидами являются важным инструментом в клинической помощи недоношенным новорожденным. Гормоны и факторы роста, присутствующие в грудном молоке, по-видимому, совместно влияют на трофическую активность кишечника и его иммунную функцию [15]. Секреция грелина модулируется типом энтерального питания, что предполагает роль этого пептида в развитии и созревании кишечника. Зрелое грудное молоко имеет более высокие уровни грелина, чем молозиво, с более низкими концентрациями у недоношенных [6, 20, 21]. В частности, как общий грелин, так и АГ постепенно увеличиваются в грудном молоке во время лактации в течение первых 6 месяцев, и их концентрация в молоке положительно коррелирует с таковыми в плазме грудных детей [15]. Установлена ассоциация уровней грелина в молозиве и антропометрических параметров при рождении [20]. Грелин плазмы положительно коррелирует с объемом энтерального питания как у недоношенных, так и у доношенных уже на второй день после рождения [6]. Установлена положительная взаимосвязь между уровнем АГ грудного молока и ранним постнатальным увеличением веса младенцев [22]. Более низкий уровень грелина в пуповинной крови связан с медленным набором веса от рождения до 3 и 12 месяцев у младенцев, находящихся на грудном вскармливании [6, 23]. В возрасте 4 месяцев жизни у младенцев на искусственном вскармливании определялись более высокие уровни грелина и IGF-1 по сравнению

с детьми на грудном вскармливании [15]. В возрасте 6 месяцев содержание грелина выше у младенцев, получающих прикорм, по сравнению младенцами на исключительно грудном молоке [23]. Продemonстрировано, что уровень грелина отрицательно коррелировал с ИМТ в первый месяц у доношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, и с прибавкой массы тела к году жизни [6, 23, 24]. Однако в исследовании 169 пар «мать – новорожденный» не выявлено взаимосвязи концентрации грелина и величин антропометрических показателей младенцев первого года жизни с учетом характера вскармливания ребенка [25].

Оценка гормонального статуса детей первых месяцев жизни представляет сложную задачу, так как уровень гормонов подвержен существенным колебаниям в зависимости от особенностей течения беременности и способа родоразрешения матери, гестационного возраста и МТ новорожденного, характера вскармливания и целого ряда других факторов. В доступной литературе отсутствуют сведения об изучении закономерностей содержания грелина и его динамики у детей Республики Беларусь, что обосновывает актуальность проведения дальнейших исследований по изучению гормонального статуса у этой группы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни грелина в плазме крови новорожденных детей с учетом массы тела при рождении, пола и характера вскармливания и проанализировать взаимосвязи грелина с другими гормонами (лептин, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1) в динамике неонатального периода.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и проанализирована медицинская документация 80 новорожденных детей, рожденных и получавших лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Гестационный возраст новорожденных колебался от 260 до 287 дней. Среди обследованных – 52/80 (65,0%) мальчиков и 28/80 (35,0%) девочек. Прямые и производные антропометрические показатели детей при делении по половому признаку отражены в табл. 1. 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 МТ в килограммах к ДТ в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу ВОЗ Anthro [26]. ИМТ мальчиков не отличался от ИМТ девочек (13,4 [12,5; 14,1] и 13,5 [12,0; 14,0] кг/м², p=0,625). Окружность головы девочек была меньше аналогичного показателя мальчиков (35,0 [34,0; 36,0] см против 36,0 [35,0; 37,0] см, p=0,025).

Дети разделены на 2 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации новорожденные (n=50), группа 2 (Гр2) – группа сравнения, дети с соответствующим сроку гестации физическим развитием (n=30). Группы были сопоставимы по полу и сроку гестации (табл. 2). В группе крупновесных детей мальчиков было 34 (68,0%), девочек – 16 (32,0%).

Таблица 1

Характеристика обследованных новорожденных детей, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Table 1

Characteristics of the examined newborns, Me [Q25; Q75]

Показатель	Новорожденные дети			Статистическая значимость различий между М и Д
	Всего, n=80	Мальчики (М), n=52	Девочки (Д), n=28	
Гестационный возраст, дни	276 [273; 283]	277 [273; 283]	275 [271; 283]	U=629,0; p=0,822
Масса тела (МТ), г	4123 [3420; 4360]	4150 [3550; 4365]	4020 [3145; 4350]	U=612,0; p=0,224
Перцентили МТ	84,5 [44,9; 97,5]	81,0 [45,1; 97,1]	80,6 [32,4; 98,7]	U=689,0; p=0,802
Z-score МТ	1,18 [0,21; 2,05]	1,14 [0,41; 1,91]	1,21 [-0,20; 2,22]	U=717,0; p=0,916
Длина тела (ДТ), см	53,0 [52,0; 56,5]	55,0 [53,0; 57,0]	54,0 [51,0; 55,5]	U=533,0; p=0,0498
ИМТ, кг/м ²	13,4 [12,4; 14,1]	13,4 [12,5; 14,1]	13,5 [12,0; 14,0]	U=679,0; p=0,625
Окружность головы (ОГ), см	35,5 [35,0; 37,0]	36,0 [35,0; 37,0]	35,0 [34,0; 36,0]	U=505,0; p=0,025
Окружность груди (ОГр), см	35,0 [33,0; 36,0]	35,0 [33,5; 36,0]	34,0 [33,0; 35,0]	U=594,0; p=0,180

У макросомов были значимо ($p < 0,001$) выше все прямые антропометрические показатели: масса и длина тела, окружности головы и груди. Показатели массы тела (МТ) при рождении новорожденных основной группы превышали 90-й перцентиль и составили $96,4 \pm 2,8$, что было значимо выше аналогичного показателя детей группы сравнения ($44,1 \pm 22,6$, $p < 0,001$). Z-score массы тела к возрасту макросомов составил $1,99 \pm 0,49$, у новорожденных группы сравнения – $-0,21 \pm 0,69$ ($p < 0,001$). 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».

При анализе антропометрических и анамнестических данных родителей обследованных новорожденных выявлен ряд особенностей, что отражено в табл. 3. У матерей крупновесных детей были статистически значимо выше ($p = 0,003$) показатели роста, составив 170 [164; 173] см против 164 [159; 170] см в группе сравнения. Прегравидарная масса тела женщин группы 1 была статистически значимо выше матерей группы сравнения ($67,0$ [61,0; 82,0] кг против $56,0$ [52,0; 64,0] кг, $p < 0,001$). Прибавки массы за время беременности также были существенно выше у матерей младенцев макросомов ($16,0$ [14,0; 21,0] кг против $14,5$ [12,0; 16,0] кг, $p = 0,007$). Антропометрические показатели и возраст отцов детей обследованных групп не имели статистически значимых различий.

Таблица 2

Характеристика новорожденных детей обследованных групп

Table 2

Characteristics of newborns of the examined groups

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значимость различий
	Группа 1, n=50	Группа 2, n=30	
Гестационный возраст, дни	276 [273; 283]	275 [272; 281]	U=659,5; p=0,750
Пол, абс. ч. (%):			$\chi^2=0,23$; p=0,628
– женский	16 (32,0)	12 (40,0)	
– мужской	34 (68,0)	18 (60,0)	
Масса тела (МТ), г	4355±282	3218±327	t=16,4; p<0,001
Перцентили МТ	96,4±2,8	44,1±22,6	t=16,6; p<0,001
Z-score МТ	1,99±0,49	-0,21±0,69	t=16,1; p<0,001
Длина тела (ДТ), см	56,0 [54,0; 57,0]	51,5 [50,0; 53,0]	U=49,0; p<0,001
Перцентили ДТ	99,5 [98,5; 99,7]	84,0 [67,5; 95,0]	U=39,0; p<0,001
Z-score ДТ	3,23 [2,60; 3,76]	0,99 [0,46; 1,65]	U=39,0; p<0,001
ИМТ, кг/м ²	13,9 [13,5; 14,5]	12,0 [11,7; 12,6]	U=45,0; p<0,001
Перцентили ИМТ	66,0 [53,2; 78,6]	13,1 [7,0; 25,7]	U=47,0; p<0,001
Z-score ИМТ	0,42 [0,08; 0,79]	-1,13 [-1,47; -0,65]	U=47,0; p<0,001
Окружность головы (ОГ), см	36,5 [36,0; 37,0]	34,0 [34,0; 35,0]	U=95,5; p<0,001
Окружность груди (ОГр), см	35,0 [35,0; 36,0]	33,0 [32,5; 33,5]	U=58,0; p<0,001

Тип исследования – «случай – контроль». Использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Критерии включения: доношенные новорожденные, родившиеся и получавшие лечение в неонатальном периоде в РНПЦ

Таблица 3

Характеристика отцов и матерей обследованных новорожденных, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Table 3

Characteristics of fathers and mothers of the examined newborns, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Группа 1, n=50	Группа 2, n=30	Статистическая значимость различий
Отцы			
Возраст, лет	31,0 [28,0; 36,0]	29,0 [27,0; 35,0]	U=571,0; p=0,263
Рост, см	180 [176; 186]	178 [172; 182]	U=613,5; p=0,222
Масса тела, кг	82,0 [75,0; 88,0]	74,5 [70,0; 95,0]	U=611,0; p=0,214
ИМТ, кг/м ²	24,8 [22,8; 27,4]	24,1 [22,9; 28,4]	U=684,5; p=0,614
Матери			
Возраст, лет	28,0 [26,0; 33,0]	29,5 [25,0; 33,0]	U=703,0; p=0,987
Рост, см	170 [164; 173]	164 [159; 170]	U=439,5; p=0,003
Прегравидарная масса тела, кг	67,0 [61,0; 82,0]	56,0 [52,0; 64,0]	U=379,0; p<0,001
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	23,8 [21,3; 27,7]	21,4 [19,5; 23,4]	U=464,5; p=0,006
Прегравидарные избыточная МТ/ожирение, абс. (%)	18 (36,0)	6 (20,0)	$\chi^2=1,59$; p=0,208
Прибавка массы тела за беременность, кг	16,0 [14,0; 21,0]	14,5 [12,0; 16,0]	U=466,0; p=0,007
Беременность по счету	2,0 [1,0; 3,5]	2,0 [1,0; 3,0]	U=571,0; p=0,584
Роды по счету	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	U=563,5; p=0,452

«Мать и дитя»; отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании. Критерии исключения: рожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, употреблением психоактивных веществ; дети из многоплодной беременности; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного. Все стадии исследования соответствовали международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (протокол № 1 от 28.03.2016).

Заборы крови у обследованных новорожденных детей проводили в утренние часы, до кормления в динамике неонатального периода (ранний и поздний неонатальный период и в 1 месяц жизни). Венозную кровь собирали в 2 пробирки: стандартную пробирку для определения лептина, инсулина и ИФР-1 сыворотки, пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), содержащую Refabloc (Sigma-Aldrich Corporation, США), для определения грелина в плазме. Определение сывороточных концентраций лептина, инсулина и ИФР-1 проводилось посредством иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «DRG International Inc.» на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора Freedom evo 75, TECAN Austria GmbH. Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителями. Концентрация общего грелина в плазме крови (n=88) исследовалась с применением тест-системы DRG Instruments GmbH (EIA-4709) (Германия) в гормональной лаборатории УЗ «10-я городская клиническая больница» г. Минска (зав. лабораторией – Е.И. Дашкевич). Постановку реакций проводили в соответствии с инструкциями по применению.

Статистическая обработка результатов, полученных в исследовании, проведена с помощью программ Excel for Windows 2010, Statistica 10,0. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$), критерий Стьюдента (t). При отличии от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах [25%; 75%], критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения показателя в динамике применялся критерий Вилкоксона (T). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий с поправкой Йетса (χ^{2Y}), или точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий – Фишер двусторонний (Fдв). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа показателей уровня грелина и показателей адипокинового статуса новорожденных мальчиков и девочек в динамике неонатального периода представлены в табл. 4. Содержание лептина сыворотки крови новорожденных детей с учетом гендерного признака не имело значимых различий. Уровень грелина плазмы

крови мальчиков на 3–7-е сутки жизни был значимо ниже аналогичного показателя девочек (0,791 [0,709; 0,883] нг/мл против 1,115 [1,009; 1,241] нг/мл, $p=0,010$), что привело к статистически значимому различию соотношения аппетит-регулирующих гормонов лептин/грелин ($p=0,032$). Концентрация грелина плазмы крови мальчиков на 10–20-е сутки жизни также была ниже, чем у девочек, однако не достигла уровня статистической значимости. Содержание ИФР-1 при сравнении девочек и мальчиков не имело существенных различий на протяжении всего неонатального периода.

Таблица 4
Содержание гормонов у новорожденных девочек и мальчиков в динамике неонатального периода, Ме [25%; 75%]

Table 4 The content of hormones in newborns girls and boys in the dynamics of the neonatal period, Me [25%; 75%]				
Показатель	Новорожденные дети			Статистическая значимость различий между М и Д
	Всего	Мальчики (М)	Девочки (Д)	
3–7-е сутки жизни				
Грелин, нг/мл	0,855 [0,724; 1,064]	0,791 [0,709; 0,883]	1,115 [1,009; 1,241]	U=93,0; p=0,010
Лептин, нг/мл	0,70 [0,44; 1,43]	0,79 [0,51; 1,42]	0,44 [0,35; 0,67]	U=99,5; p=0,081
Лептин/грелин	0,92 [0,40; 2,08]	1,08 [0,71; 2,78]	0,33 [0,30; 0,34]	U=84,0; p=0,032
Инсулин, мкМЕ/мл	14,3 [6,5; 13,6]	13,8 [6,7; 16,3]	18,8 [13,6; 19,6]	U=44,0; p=0,058
ИФР-1, нг/мл	41,2 [35,7; 67,0]	45,3 [36,0; 71,0]	39,9 [35,4; 45,3]	U=49,0; p=0,657
10–20-е сутки жизни				
Грелин, нг/мл	0,828 [0,689; 1,012]	0,815 [0,654; 0,968]	0,993 [0,793; 1,171]	U=95,0; p=0,059
Лептин, нг/мл	1,29 [0,78; 2,02]	1,04 [0,51; 1,82]	1,44 [0,99; 2,58]	U=147,0; p=0,241
Лептин/грелин	1,75 [1,17; 2,54]	1,74 [1,11; 2,24]	1,67 [1,38; 2,53]	U=73,0; p=0,741
Инсулин, мкМЕ/мл	10,9 [5,8; 31,7]	15,3 [4,9; 31,8]	18,5 [5,8; 62,4]	U=39,0; p=0,820
ИФР-1, нг/мл	76,1 [58,7; 110,5]	70,0 [47,6; 109,7]	81,1 [65,2; 111,9]	U=110,0; p=0,556
1 месяц жизни				
Грелин, нг/мл	0,807 [0,702; 1,006]	0,782 [0,688; 1,152]	0,853 [0,782; 1,208]	U=45,5; p=0,433
Лептин, нг/мл	1,86 [1,19; 3,06]	1,40 [1,11; 2,24]	3,09 [1,27; 3,25]	U=46,0; p=0,027
Грелин/лептин	2,60 [1,06; 3,65]	2,18 [1,06; 3,52]	3,12 [2,04; 3,95]	U=55,5; p=0,594
Инсулин, мкМЕ/мл	9,9 [6,7; 15,0]	9,9 [7,5; 15,0]	10,2 [4,8; 18,1]	U=47,5; p=0,948
ИФР-1, нг/мл	71,4 [45,9; 104,4]	67,6 [45,8; 105,8]	72,4 [54,3; 90,4]	U=55,0; p=0,841

Содержание грелина в плазме крови крупновесных к сроку гестации новорожденных на 10–20-е сутки жизни было статистически значимо ниже аналогичного показателя новорожденных группы сравнения (0,777 [0,678; 0,993] нг/мл против 0,916 [0,856; 1,196] нг/мл, $p=0,044$) (табл. 5). Уровни сывороточного лептина у детей Гр1 в раннем неонатальном периоде составили 0,81 [0,48; 1,47] нг/мл, в Гр2 – 0,51 [0,35; 0,65] нг/мл ($p=0,047$). Уровень лептина сыворотки крови у большевесных новорожденных был статистически значимо выше и на 10–20-е сутки жизни по сравнению с младенцами с антропометрическими показателями, соответствующими сроку гестации ($p=0,011$), что подтверждает результаты других исследований [19, 23]. Нами не установлено статистически значимых различий в содержании инсулина и ИФР-1 у новорожденных обследованных групп, что, возможно, обусловлено размером выборки. У детей обеих обследованных групп не выявлено значимого изменения уровня грелина в динамике неонатального периода (по критерию Вилкоксона, Гр1 – 0,801 [0,659; 1,057] нг/мл и 0,777 [0,678; 0,993] нг/мл, $p=0,826$ и 0,777 [0,678; 0,993] нг/мл и 0,781 [0,628; 0,859] нг/мл, $p=0,208$, Гр2 – $p=0,917$ и $p=0,893$ соответственно).

Не установлено значимой корреляции между грелином в плазме на 3–7-е сутки жизни и сроком гестации (Гр1 – $r=0,313$, $p>0,05$, Гр2 – $r=-0,241$, $p>0,05$), всеми анализируемыми антропометрическими параметрами матерей младенцев. Корреляционный анализ связи анализируемых маркеров гормональной адаптации у крупновесных

Таблица 5
Содержание гормонов у новорожденных исследованных групп в динамике неонатального периода, Ме [25%; 75%]

Table 5
The content of hormones in newborns of the examined groups in the dynamics of the neonatal period, Me [25%; 75%]

Показатель	Группы новорожденных		Статистическая значи- мость различий
	Группа 1	Группа 2	
3–7-е сутки жизни			
Грелин, нг/мл	0,801 [0,659; 1,057]	1,031 [0,822; 1,159]	U=91,0; p=0,090
Лептин, нг/мл	0,81 [0,48; 1,47]	0,51 [0,35; 0,65]	U=86,5; p=0,047
Лептин/грелин	1,08 [0,57; 2,78]	0,53 [0,27; 0,59]	U=84,0; p=0,052
Инсулин, мкМЕ/мл	9,7 [6,5; 13,6]	12,3 [5,7; 18,8]	U=45,0; p=0,897
ИФР-1, нг/мл	47,9 [35,0; 74,0]	36,4 [33,4; 41,3]	U=25,0; p=0,183
10–20-е сутки жизни			
Грелин, нг/мл	0,777 [0,678; 0,993]	0,916 [0,856; 1,196]	U=107,0; p=0,044
Лептин, нг/мл	1,49 [0,91; 2,11]	0,76 [0,50; 1,14]	U=66,0; p=0,011
Лептин/грелин	1,79 [1,19; 2,69]	1,38 [0,77; 1,75]	U=65,0; p=0,190
Инсулин, мкМЕ/мл	15,6 [7,2; 34,8]	14,5 [9,8; 32,4]	U=59,5; p=0,151
ИФР-1, нг/мл	80,3 [48,4; 108,5]	70,0 [58,7; 121,0]	U=91,0; p=0,598
1 месяц жизни			
Грелин, нг/мл	0,781 [0,628; 0,859]	1,264 [0,733; 1,400]	U=45,0; p=0,174
Лептин, нг/мл	2,17 [1,22; 3,09]	1,52 [0,66; 1,89]	U=48,0; p=0,327
Грелин/лептин	2,18 [1,06; 3,65]	1,25 [0,92; 1,45]	U=50,0; p=0,874
Инсулин, мкМЕ/мл	9,9 [4,6; 16,0]	11,3 [6,7; 15,9]	U=30,0; p=0,921
ИФР-1, нг/мл	73,9 [44,9; 108,3]	71,4 [55,3; 94,3]	U=47,0; p=0,971

Таблица 6
Корреляции концентрации гормонов и антропометрических показателей у крупновесных к сроку гестации новорожденных детей

Table 6
 Correlation of hormone concentration and anthropometric parameters in large for gestational age newborns

Гормон	Антропометрический показатель							
	МТ, г	Перцен- тили МТ	z-score МТ	ДТ, см	ОГ, см	ОГр, см	ИМТ, кг/м²	z-score ИМТ
3–7-е сутки жизни								
Грелин, нг/мл	0,011	0,231	0,153	0,082	–0,216	0,164	–0,125	–0,032
Лептин, нг/мл	0,412**	0,354**	0,345	0,156	0,259	0,318	0,587**	0,553**
Инсулин, мкМЕ/мл	–0,543	–0,194	–0,190	–0,512	–0,331	–0,211	0,143	0,145
10–20-е сутки жизни								
Грелин, нг/мл	0,386*	0,438*	0,447*	0,328	0,203	0,061	–0,032	–0,030
Лептин, нг/мл	0,232	0,303	0,326	–0,063	0,113	0,233	0,457*	0,474*
Инсулин, мкМЕ/мл	0,381	0,287	0,310	–0,312	0,086	0,272	0,275*	0,283*

Примечания: * связь показателей статистически значима при $p<0,05$, ** при $p<0,01$.

новорожденных на 10–20-е сутки жизни и их антропометрических показателей (табл. 6) показал статистически значимую связь между грелином плазмы крови и МТ ($r=0,386$), перцентилем МТ ($r=0,438$), z-score МТ ($r=0,447$). Выявлены ассоциации между уровнем грелина в раннем неонатальном периоде и величиной максимальной убыли массы тела ($r=-0,328$, $p<0,05$). Обратная связь между грелином и величиной убыли массы тела у новорожденных может быть эффективной, стимулируя их аппетит и поддерживая адекватный обмен на этапе ранней адаптации ребенка и становления лактации у матери.

Данные табл. 6 свидетельствуют, что ассоциация инсулина сыворотки крови и антропометрических параметров в большинстве случаев не достигла уровней статистической значимости. Установлены умеренные прямые корреляционные связи между содержанием сывороточного лептина и МТ ($r=0,412$, $p<0,05$), перцентилем МТ ($r=0,354$, $p<0,05$), ИМТ ($r=0,587$, $p<0,05$) детей на 3–7-е сутки жизни.

В Гр1 и Гр2 нами не установлены значимые корреляционные связи между содержанием грелина и уровнями других анализируемых гормонов. Результаты нашего исследования согласуются с результатами Özdemir Z.C., Akşit M.A., которыми не было обнаружено связи между грелином пуповинной крови и уровнями лептина, инсулина и глюкозы у маловесных, крупновесных и соответствующих сроку гестации новорожденных [27]. Ng P.C. и соавт. показано отсутствие ассоциации между грелином в плазме в первые сутки после рождения и лептином и инсулином как у доношенных, так и у недоношенных младенцев [28].

С целью оценки влияния вида вскармливания новорожденных на уровни грелина и адипокинов проведен дополнительный внутригрупповой анализ. Все новорожденные были разделены на 2 подгруппы: ГрГ ($n=55/80$, 68,8%) – младенцы, получавшие исключительно грудное молоко, ГрИ ($n=25/80$, 31,2%) – новорожденные, имевшие в питании частично или полностью заменители грудного молока. Нами не выявлено статистически значимых различий содержания грелина, лептина и ИФР-1 в раннем неонатальном периоде ($p=0,703$, $p=0,067$ и $p=0,151$

соответственно). Грелин плазмы положительно коррелировал с объемом энтерального питания как у младенцев ГрГ ($r=0,315$, $p<0,05$), так и у детей ГрИ ($r=0,345$, $p<0,05$). В динамике неонатального периода уровни ИФР-1 сыворотки крови детей, получавших заменители грудного молока, были значимо выше аналогичного показателя младенцев с исключительно грудным вскармливанием (87,1 [81,2; 112,6] нг/мл против 63,1 [44,4; 72,0] нг/мл, $U=28,0$, $p=0,002$), что соответствует результатам других исследователей [29]. Уровень грелина плазмы крови в ГрГ на 10–20-е сутки жизни составил 0,817 [0,739; 1,012] нг/мл, ГрИ – 0,862 [0,682; 1,002] нг/мл, $U=141,0$, $p=0,783$.

■ ВЫВОДЫ

1. Уровень грелина плазмы зависел от гендерной принадлежности ребенка. Содержание грелина плазмы крови девочек статистически значимо выше уровня мальчиков на 3–7-е сутки жизни ($p=0,010$).
2. Не установлено значимой корреляции между содержанием грелина и сроком гестации доношенных новорожденных.
3. Уровень грелина плазмы крови крупновесных к сроку гестации новорожденных на 3–7-е сутки жизни не отличался от детей с нормальным физическим развитием ($p=0,090$) при статистически значимо более низком показателе в позднем неонатальном периоде ($p=0,044$). Уровни лептина у детей Гр1 выше по сравнению с Гр2 ($p=0,047$ и $p=0,011$ соответственно).
4. Содержание грелина не имело различий с учетом характера вскармливания детей ($p=0,783$). Грелин плазмы положительно коррелировал с объемом энтерального питания независимо от вида вскармливания новорожденных.
5. Установлена корреляция уровня грелина на 10–20-е сутки жизни и массы тела ($r=0,386$, $p<0,05$). У новорожденных Гр1 отмечалась прямая корреляционная связь между уровнем лептина в раннем неонатальном периоде и массой тела ($r=0,412$, $p<0,01$), ИМТ ($r=0,587$, $p<0,01$) и z-score ИМТ ($r=0,538$, $p<0,01$).
6. Статистически значимая отрицательная связь между грелином и величиной убыли массы тела у новорожденных может быть эффективной, стимулируя их аппетит и обеспечивая адекватный обмен на этапе ранней адаптации ребенка и становления лактации у матери.
7. Результаты исследования свидетельствуют, что грелин может участвовать в процессе роста и регуляции аппетита на первом месяце жизни. Выявленные статистически значимые различия уровней лептина, ИФР-1 и грелина у новорожденных обосновывают возможность применения данных гормонов в качестве маркеров при прогнозировании формирования нарушений нутритивного статуса.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало; сбор материала – В.А. Прилуцкая, Е.И. Дашкевич; написание текста – В.А. Прилуцкая, Т.А. Пискун; редактирование – В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало.

Authors' contribution: research concept and design – Prylutska V., Sukalo A.; collection of material – Prylutska V., Dashkevich E.; writing the text – Prylutska V., Piskun T.; 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. Vasyukova O.V., Vitebskaya A.V. (2006) Ghrelin: biologicheskoe znachenie i perspektivy primeneniya v endokrinologii [Ghrelin: biological significance and prospects for use in endocrinology]. *Problems of Endocrinology*, vol. 52, no 2, pp. 3–7. (in Russian)
2. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, vol. 402, pp. 656–660. Available at: <https://doi.org/10.1038/45230>
3. Havkin A.I., Ajrumov V.A., Shvedkina N.O., Novikova V.P. (2020) Biologicheskaya rol' i klinicheskoe znachenie neuropeptidov v pediatrii: peptid YY i ghrelin [Biological role and clinical significance of neuropeptides in pediatrics: peptide YY and ghrelin]. *Clinical Practice in Pediatrics*, vol. 15, no 5, pp. 87–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-5-87-92 (in Russian)
4. Atalayer D., Gibson C., Konopacka A., Geliebter A. (2013) Ghrelin and eating disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 40, pp. 70–82. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.08.011
5. Poher A.L., Tschöp M.H., Müller T.D. (2018) Ghrelin regulation of glucose metabolism. *Peptides*, vol. 100, pp. 236–242. doi:10.1016/j.peptides.2017.12.015
6. Soori M., Mohammadi Y., Goodarzi M.T., Mahmoodi M. (2020) Relationship between breast milk ghrelin and infants' serum ghrelin and growth in breastfeeding infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pediatr. Rev.*, vol. 8, no 3, pp. 153–162. Available at: <http://jpr.mazums.ac.ir/article-1-276-en.html>
7. Van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. (2004) Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin [published correction appears in *Endocr Rev* 2004 Oct;25(5):866]. *Endocr Rev.*, vol. 25, no 3, pp. 426–457. doi:10.1210/er.2002-0029
8. Steculorum S.M., Collden G., Coupe B., Croizier S., Lockie S., Andrews Z.B., Jarosch F., Klusmann S., Bouret S.G. (2015) Neonatal ghrelin programs development of hypothalamic feeding circuits. *J Clin Invest.*, vol. 125, no 3, pp. 846–858. doi:10.1172/JCI73688
9. Akalu Y., Molla M.D., Dessie G., Ayelign B. (2020) Physiological Effect of Ghrelin on Body Systems. *Int J Endocrinol.*, vol. 2020, 1385138. doi:10.1155/2020/1385138
10. Collden G., Ballard E., Parkash J., Caron E., Langlet F., Prevot V., Bouret S.G. (2014) Neonatal overnutrition causes early alterations in the central response to peripheral ghrelin. *Molecular metabolism*, vol. 4, no 1, pp. 15–24. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.10.003>
11. Patro-Małyśza J., Trojnar M., Skórzynska-Dziduszko K.E., Kimber-Trojnar Z., Darmochwał-Kolarz D., Czuba M., Leszczyńska-Gorzelak B. (2019) Leptin and ghrelin in excessive gestational weight gain-association between mothers and offspring. *Int J Mol Sci.*, vol. 20, no 10, pp. 2398. doi:10.3390/ijms201202398
12. Allbrand M., Åman J., Lodefalk M. (2018) Placental ghrelin and leptin expression and cord blood ghrelin, adiponectin, leptin, and C-peptide levels in severe maternal obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, vol. 31, no 21, pp. 2839–2846. doi:10.1080/14767058.2017.1358262
13. Desai M., Gayle D., Babu J., Ross M.G. (2005) Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, vol. 288, no 1, pp. R91–R96. doi:10.1152/ajpregu.00340.2004
14. Abizaid A., Horvath T.L. (2012) Ghrelin and the central regulation of feeding and energy balance. *Indian J Endocrinol Metab.*, vol. 16, Suppl. 3, pp. S617–S626. doi:10.4103/2230-8210.105580
15. Prodam F., Bellone S., Ricotti R., Monzani A., Genoni G., Giglione E., Bona G. (2016) Hormones and gastrointestinal function of newborns. In: Buonocore G., Bracci R., Weindling M. (eds) *Neonatology*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-18159-2_184-1
16. Kahveci H., Laloglu F., Kilic O., Ciftel M., Kara M., Laloglu E., Yildirim A., Orbak Z., Ertekin V., Cesur Y. (2015) Fasting and postprandial glucose, insulin, leptin, and ghrelin values in preterm babies and their mothers: relationships among their levels, fetal growth, and neonatal anthropometry. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, vol. 28, no 8, pp. 916–921. doi:10.3109/14767058.2014.937693
17. González-Domínguez M.I., Lazo-de-la-Vega-Monroy M.L., Zaina S., Sabanero M., Daza-Benítez L., Malacara J.M., Barbosa-Sabanero G. (2016) Association of cord blood des-acyl ghrelin with birth weight, and placental GHS-R1 receptor expression in SGA, AGA, and LGA newborns. *Endocrine*, vol. 53, no 1, pp. 182–191. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0833-1>
18. Moose J.E., Leets K.A., Mate N.A., Chisholm J.D., Hougland J.L. (2020) An overview of ghrelin O-acyltransferase inhibitors: a literature and patent review for 2010–2019. *Expert Opin Ther Pat.*, vol. 30, no 8, pp. 581–593. doi:10.1080/13543776.2020.1776263
19. Pryluckaya V.A., Sukalo A.V., Dashkevich E.I., Sapotnickij A.V. (2020) Harakteristika gormonal'nogo statusa krupnovesnykh novorozhdennykh detey v dinamike pervogo mesyaca zhizni. [Characteristics of hormonal status of large for gestational age newborns during the first month of life]. *Pediatrics*. Eastern Europe, vol. 8, no 4, pp. 486–497. Available at: <https://doi.org/10.34883/Pl.2020.8.4.001> (in Russian)
20. Han L., Li M., Yu X., Sun X., Wang D. (2014) Assay of adiponectin, leptin, true insulin and ghrelin levels in preterm human milk, and its relationship with infants growth. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, vol. 52, no 7, pp. 510–515.
21. Pryluckaya V.A., Solnceva A.V. (2016) Sovremennyye predstavleniya o vliyaniy adipocitokinov grudnogo moloka na rost i razvitiye detey pervykh mesyacev zhizni (obzor literatury) [Current views about the impact of breast milk adipocytokines on growth and development of children during the first months of life (a review)]. *Reproductive health*. Eastern Europe, vol. 6, no 3, pp. 367–379. (in Russian)
22. Cesur G., Ozguner F., Yilmaz N., Dundar B. (2012) The relationship between ghrelin and adiponectin levels in breast milk and infant serum and growth of infants during early postnatal life. *J Physiol Sci.*, vol. 62, no 3, pp. 185–190. doi:10.1007/s12576-012-0193-z
23. Savino F., Fissore M.F., Grassino E.C., Nanni G.E., Oggero R., Silvestro L. (2005) Ghrelin, leptin and IGF-I levels in breast-fed and formula-fed infants in the first years of life. *Acta Paediatr.*, vol. 94, no 5, pp. 531–537. doi:10.1111/j.1651-2227.2005.tb01934.x
24. Savino F., Lupica M.M., Liguori S.A., Fissore M.F., Silvestro L. (2012) Ghrelin and feeding behaviour in preterm infants. *Early Hum Dev.*, vol. 88, Suppl. 1, pp. S51–S55. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.12.028
25. Vásquez-Garibay E., Larrosa-Haro A., Guzmán-Mercado E., Muñoz-Esparza N., García-Arellano S., Muñoz-Valle F., Romero-Velarde E. (2020) Appetite-regulating hormones and anthropometric indicators of infants according to the type of feeding. *Food Sci Nutr.*, vol. 8, no 2, pp. 993–1000. doi:10.1002/fsn3.1381
26. WHO Anthro for personal computers, version 3.2.2, 2011: Software for assessing growth and development of the world's children. Geneva: WHO. 2010. Available at: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> (accessed May 10, 2021).
27. Özdemir Z.C., Akşit M.A. (2020) The association of ghrelin, leptin, and insulin levels in umbilical cord blood with fetal anthropometric measurements and glucose levels at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, vol. 33, no 9, pp. 1486–1491. doi:10.1080/14767058.2018.1520828
28. Ng P.C., Lee C.H., Lam C.W., Chan I.H., Wong E., Fok T.F. (2005) Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. *Clin Endocrinol (Oxf.)*, vol. 63, no 2, pp. 217–222. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02328.x
29. Ong K.K., Langkamp M., Ranke M.B., Whitehead K., Hughes I.A., Acerini C.L., Dunger D.B. (2009) Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: the Cambridge Baby Growth Study. *Am J Clin Nutr.*, vol. 90, no 1, pp. 156–161. doi:10.3945/ajcn.2008.27408

Подана/Submitted: 20.10.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: 2489861@rambler.ru