

АДИПОНЕКТИН И ЛЕПТИН СЫВОРОТКИ КРОВИ У КРУПНОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

В.Л. Бутыгина, А.В. Солнцева, А.В. Сукало, А.Н. Горячко, Е.И. Дашкевич

Фонд фундаментальных исследований НАН Беларуси, БГМУ, Минск, Беларусь

В последние 15-20 лет в мире отмечается прогрессирующий рост распространенности ожирения среди детей и подростков. Показатели детского ожирения в настоящее время в десять раз превышают уровни 70-х годов прошлого столетия [9, 11]. По данным национальных эпидемиологических исследований 20% детей в развитых странах имеют избыточную массу тела, а 15% - страдают ожирением [11].

Частота рождения детей, крупных к сроку гестации (4000 г соответствует 90-й перцентили при гестационном возрасте 40 недель) в различных регионах России и Украины колеблется от 8,2 до 18%, при этом число детей с чрезмерно большой массой тела составляет 0,8 - 1,6% и имеет тенденцию к увеличению [4, 6, 10]. В Республике Беларусь в 2000 - 2006 гг. количество крупновесных новорожденных составило 8,8 - 9,3%. [8, 5].

Крупный плод при рождении ассоциируется с риском развития ожирения в последующей жизни [19, 28, 17]. В когортном обследовании детей, рожденных в Исландии в 1988 - 1994гг. весом выше 85-й перцентили, чаще отмечалась избыточная масса тела в 6, 9 и 15 лет [19].

Масса ребенка при рождении - объективный показатель внутриутробного роста новорожденных детей. В 38% случаев она обусловлена генетическими факторами, в 62% - внешними, к которым относятся: состояние здоровья и питание матери до и во время настоящей беременности, очередность родов, профессиональные вредности, другие неуточненные внутриутробные причины [14, 4].

Особенности диеты матери до зачатия и ее фактическое питание во время беременности оказывают значительное влияние на рост и развитие плода. Взаимодействие между нутриентами и генами в этот период во многом определяют форму тела человека в последующей жизни, а также его способность преобразовывать питательные вещества в жировые и нежировые (в основном мышечные) ткани [1, 6, 9].

Нормальный рост организма осуществляется совокупностью гормональных факторов, чувствительностью и адекватным ответом тканей, достаточным обеспечением питательными веществами и энергией [1, 13].

Образование подкожного жирового слоя начинается на 20-й неделе гестации. В конце внутриутробного развития и в течение первого года жизни ребенка увеличение жировой ткани происходит главным образом за счет жировых клеток. У новорожденного на собственно жир приходится только 35, 5%, к первому году – 56%, а у взрослых – 60-90% состава жировой ткани [6, 7].

Жировая ткань – это не только энергетическое депо, основная функция которого заключается в регуляции гомеостаза организма. В последнее время она рассматривается как метаболически активный орган, который секретирует ряд адипоцитокинов (хемокинов, цитокинов и пептидов), имеющих разнообразные биологические эффекты [2, 6, 16, 22, 25, 29]. Известно более 50 продуктов секреции адипоцитов. Они прямо или опосредованно через нейроэндокринные медиаторы участвуют в процессах метаболизма, взаимодействуя с гормонами гипофиза, инсулином, катехоламинами [2, 16, 22, 24, 29].

К адипоцитокинам относят лептин, фактор некроза опухоли α , инерлейкин 6, трансформирующий фактор роста, ингибитор активатора плазминогена 1, ангиотензиноген, комплемент C3, адипсин, адипонектин, резистин и др. [3, 25].

Из них наиболее значимое влияние на массу тела оказывают адипонектин и лептин. Rimei Nishimura (2006) и другие авторы относят их к биомаркерам детского ожирения [23, 24].

Адипонектин - секретируется в белой жировой ткани под контролем гена *Adip1*, расположенного на 3 хромосоме (3q27) [25]. Синтез и секреция адипонектина стимулируется инсулином и инсулиноподобным фактором роста-1(ИФР-1) [3, 25].

Он играет значимую роль в современной концепции генеза ожирения детей и подростков, участвуя в регуляции энергетического гомеостаза организма. Нарушение экспрессии и/или секреции адипонектина имеет место в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа на фоне избыточной массы тела. Этот протеин является нетипичным представителем секреции адипоцитов, т. к. в отличие высоких уровней других известных адипокинов, например лептина, фактора некроза опухоли - α , концентрация адипонектина при ожирении парадоксально снижена [25, 29].

Адипонектин, вырабатываемый в жировой ткани, обладает инсулинсенбилизирующим, антиатерогенным и противовоспалительным действием [15].

Лептин – пептид семейства цитокинов, состоящий из 167 аминокислот, является важнейшим регулятором энергетического обмена [6]. Он способен уменьшать чувство голода, подавляя секрецию нейропептида Y, стимулировать секрецию инсулина [21]. При ожирении содержание лептина в сыворотке крови увеличивается и коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [12].

Влияние на плод адипоцитокинов в настоящее время изучено не достаточно. Известна лишь ключевая роль лептина в развитии плода [18, 26].

Уровень лептина в пуповинной крови определяется *плацентарной и фетальной* продукцией [18, 26, 27], *трансплацентарным* поступлением от матери [12, 18]. Концентрация адипонектина в пуповинной крови обусловлена поступлением от *плода*, но не из *плаценты и тканей матери* [27]. Имеется корреляция между показателями адипонектина и лептина пуповинной крови и массой тела при рождении [18, 20]. Установлена положительная взаимосвязь уровней лептина и массы тела [27].

Целью нашего исследования было определение динамики концентраций адипонектина и лептина в сыворотке крови крупновесных новорожденных в периоде ранней адаптации и к концу неонатального периода, установление взаимосвязи показателей этих адипоцитокинов с темпами физического развития младенцев.

Методы. В исследование включено 36 доношенных новорожденных. Из них 25 детей крупные к сроку гестации (масса тела при рождении $4278,0 \pm 0,25$ г) – основная группа и 11 младенцев группы контроля (масса тела $3486,4 \pm 0,15$ г), ($p < 0,001$).

У всех новорожденных проанализированы антенатальный и интранатальный анамнезы, проведено клинико-лабораторное обследование с забором крови в 1-е, 6-е и 28-е сутки для определения содержания адипонектина и лептина.

Изучение сывороточных показателей адипонектина и лептина проводилось наборами для иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA), основанного на принципе «сэндвич»: DRG Leptin (Sandwich) ELISA (EIA-2395) и DRG Adiponectin (human) ELISA (EIA-4177).

Статистическая обработка данных выполнена с применением программного пакета SPSS 2007 и Excel. Взаимосвязь между показателями определялась при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (r). Для сравнения двух выборок использовался непараметрический двусторонний метод U-критерия Манна-Уитни. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Анализ антропометрических данных отцов (возраст, рост, масса тела, ИМТ) не выявил достоверной разницы в группах обследованных (таблица 1).

Таблица 1. Антропометрические показатели отцов обследованных новорожденных.

Показатели	Основная группа	Группа контроля	Достоверность (p)
Возраст (лет)	31,3±5,0	30,9±6,2	0,869
Рост (см)	180,7±8,7	179,6±6,4	0,826
Масса тела (кг)	84,28±12,40	81,7±10,35	0,265
Индекс массы тела (кг/м ²)	25,4±3,83	25,2±2,03	0,715

Возраст, рост и ИМТ матерей, прибавка массы тела за беременность достоверно не отличались в обеих группах. Выявлено различие массы тела матерей до беременности, более высокие показатели отмечались в основной группе (64,3±10,9 кг) относительно группы контроля (55,5±5,2 кг), ($p=0,015$) (таблица 2).

Таблица 2. Антропометрические данные матерей обследованных новорожденных.

Показатели	Основная группа	Группа контроля	Достоверность (p)
Возраст (лет)	27±4,8	26,6±4,57	0,730
Рост (см)	167,5±5,7	165,6±0,04	0,215

Индекс массы тела (кг/м ²)	22,6±3,9	20,3±1,99	0,082
Масса тела до беременности (кг)	64,3±10,9	55,5±5,2	0,015 *
Прибавка массы тела во время беременности (кг)	17±5,0	14,5±3,1	0,126

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$)

Основными критериями формирования групп были антропометрические показатели детей при рождении: масса, окружности головы, груди, живота. В основной группе новорожденных по сравнению с контрольной наблюдалось превышение всех этих параметров ($p=0,001$), (таблица 3).

Таблица 3. Антропометрические данные новорожденных.

Показатели	Основная группа	Группа контроля	Достоверность (p)
Окружность головы (см)	36,0±1,02	34,5±0,88	0,001 **
Окружность груди (см)	36,0±1,06	32,9±1,38	0,001 **
Окружность живота (см)	35,6±1,7	32,35±1,91	0,001 **
Рост (см)	55,6±1,4	52,1±1,10	0,001 **
Рост в 1 мес. (см)	57,2±1,7	54,2±1,72	0,001 **
Прибавка роста за 1 месяц (см)	1,76±1,4	1,86±1,38	0,756

Примечание: ** - достоверность различий ($p < 0,001$)

По результатам наших исследований физиологическая потеря массы тела в раннем неонатальном периоде, в т.ч. потеря в первые сутки жизни, у крупновесных детей и новорожденных группы контроля не имела существенных различий (таблица 4).

Таблица 4. Масса тела детей в неонатальном периоде.

Показатели	Основная группа	Группа контроля	Достоверность (p)
Масса тела при рождении (грамм)	4278±258,6	3490±148,8	0,001**
Потеря веса в 1-е сутки жизни (%)	2,2±1,6	2,3±1,3	0,669
Физиологическая потеря веса (%)	4,4±1,8	4,8±1,2	0,552
Масса тела в 1 месяц (грамм)	5317±368	4170±130	0,001**
Прибавка на 1-ом месяце жизни (грамм)	999±417,1	680±226,2	0,012 *

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$), ** - ($p < 0,001$)

Прибавка массы тела к концу первого месяца жизни у крупновесных новорожденных была выше ($p=0,012$), чем у детей контрольной группы и колебалась от 530 до 1650 грамм (таблица 4). Разницы показателей прибавки роста за этот период в группах обследованных не наблюдалось ($p=0,756$) (таблица 3).

В основной группе 76,6% младенцев и 63,6% детей из группы контроля находились на естественном вскармливании (рисунок 1).

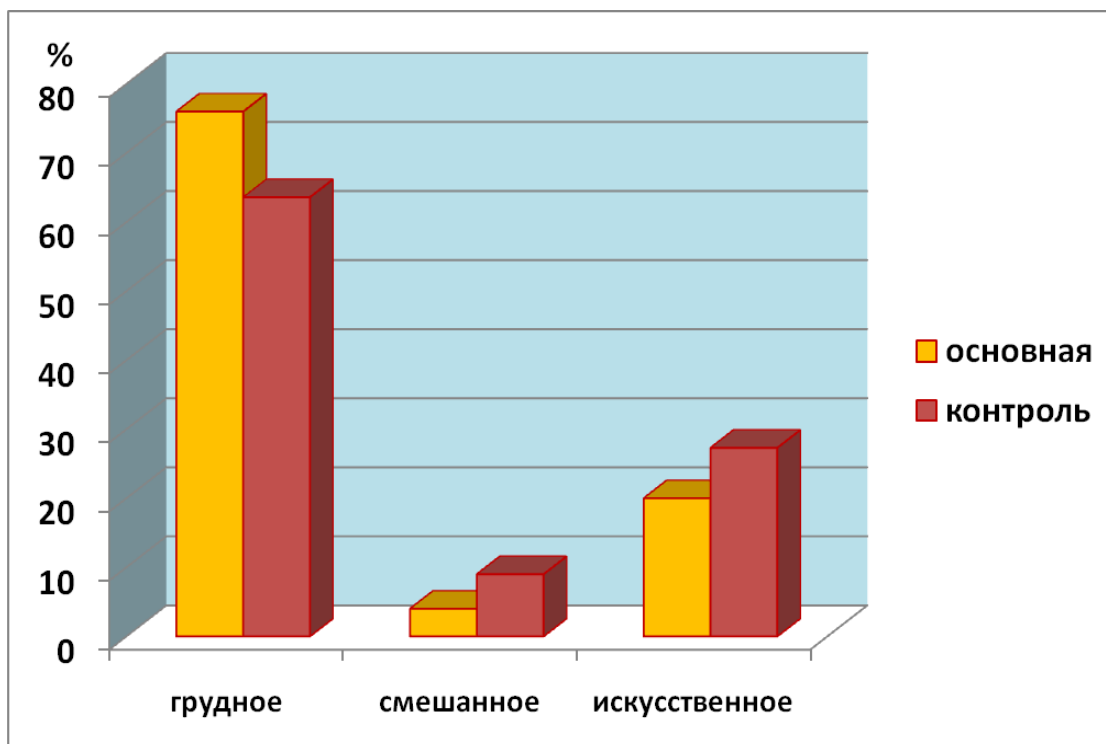


Рисунок 1. Вскармливание детей на 1-м месяце жизни.

Выявлен более низкий уровень содержания сывороточного адипонектина в первые сутки жизни у новорожденных детей основной группы ($37,51 \pm 12,34$ мкг/мл), ($p=0,002$) по сравнению с контрольной ($66,0 \pm 16,33$ мкг/мл) (рисунок 2).

Концентрации адипонектина на 6-е и 28-е сутки жизни в основной контрольной групп не имели существенных различий и колебались от 24,43 до 78,62 мкг/мл ($p=0,482$), (рисунок 2).

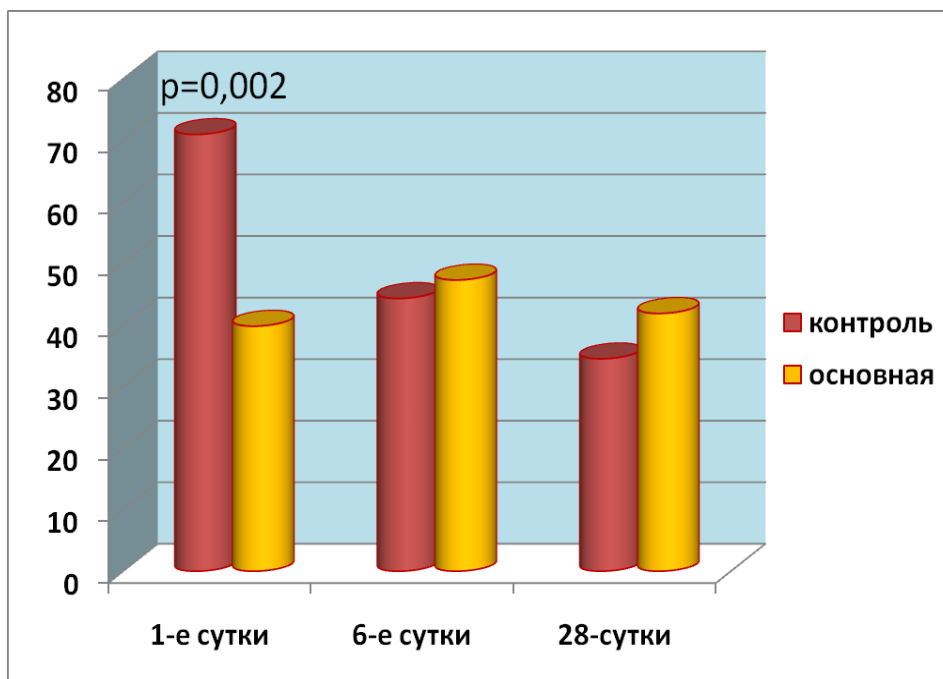


Рисунок 2. Содержание адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови новорожденных в 1-е, 6-е, 28-е сутки жизни.

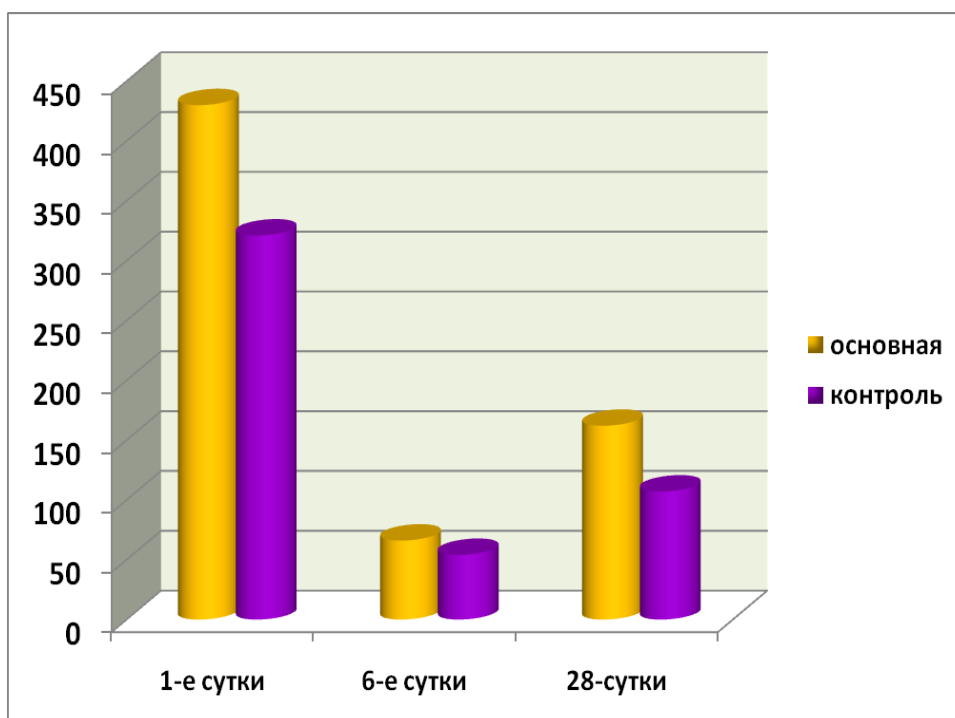


Рисунок 3. Содержание лептина (нг/мл) в сыворотке крови новорожденных в 1-е, 6-е, 28-е сутки жизни.

Нами не выявлены отличия показателей сывороточного лептина новорожденных основной и контрольной групп ($p=0,094-0,750$). Установлено максимальное повышение концентрации этого адипоцитокина в

первые сутки жизни ($436,54 \pm 18,69$ нг/мл) в обеих группах, минимальное – на 6-е сутки раннего неонатального периода ($54,76 \pm 113,22$ нг/мл) ($p=0,002$) (рисунок 3).

Заключение.

Достоверные отличия содержания адипоцитокинов в сыворотке крови новорожденных детей выявлены в раннем неонатальном периоде. Уровень адипонектина в первые сутки жизни у крупновесных детей основной группы ($37,51 \pm 12,34$ мкг/мл) был ниже, чем в группе контроля ($66,0 \pm 16,33$ мкг/мл) ($p=0,002$). Концентрация лептина в сыворотке крови новорожденных обеих групп была максимальной в 1-е сутки и минимальной на 6-е сутки жизни ($p=0,002$), что может быть связано с катаболической направленностью метаболизма у детей в раннем неонатальном периоде.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Баранов, А.А. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): Практическое руководство в 2-х томах / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина; под ред. А.А. Баранова – М., 2006. – Т.1 – 326с.
2. Бутрова, С.А. Лечение ожирения: современные аспекты / С.А. Бутрова, А.А. Плохая // Русский мед. журнал. – 2001. - № 5. – С. 45-50.
3. Данилова, Л.И. Метаболический синдром: диагностические критерии, лечебные протоколы: учеб.-метод. Пособие / Акад. последиплом. образования; Л.И. Данилова, Н.В. Мурашко – Минск, 2005. - 24с.
4. Елиневская, Г.Ф. Большевесные новорожденные дети (проблемы и реабилитация): метод. рекомендации / Г.Ф. Елиневская, А.К. Ткаченко, Б.Л. Елиневский, – Минск: Изд-во БГМУ, 2002. – 22 с.
5. Здоровье матери и ребенка: информационно-аналитические материалы / Н.С. Богданович, И.А. Ванилович, Л.И. Матуш и др.; Под ред. Л.И. Матуш, Г.А. Шишко – Минск: ЮНИПАК, 2002. - 96 с.
6. Кузнецова, И.В. Ожирение и здоровье женщин в пубертате и репродуктивном периоде / И.В. Кузнецова, Е.Е. Евстигнеева. – М.: La Roche Ltd. – 2007. – 64 с.

7. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней. / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов – М.: Медицина, 1985. – 432 с.
8. Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам. Форма № 32, РБ 2000-2006 гг.
9. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегия ее решения / Резюме. ВОЗ. - 2007. – 177с.
- 10.Профилактика развития макросомии плода у беременных групп риска, тактика ведения родов при крупном плоде и реабилитация большевесных новорожденных. Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.05.02. – Минск: 2002. – 10с.
- 11.Солнцева, А.В. Роль адипонектина в генезе ожирения у детей / А.В. Солнцева // Репродуктивное здоровье Беларуси. – 2009. - № 6. – С. 86-92.
- 12.Терещенко, И.В. Лептин и его роль в организме / И.В. Терещенко // Проблемы эндокринологии. - 2001. - Т.47, № 4 с.40-46.
- 13.Федотова, Т.К. Размеры тела новорожденного и соматический статус ребенка / Т.К. Федотова // Российский педиатрический журнал. – 2008. - №3.- С. 47-50.
- 14.Шабалов Н.П. Основы перинатологии / Н.П. Шабалов, Ю.В. Цвелев. - Москва: МЕДпресс-информ, 2002. – 576 с
- 15.Celik, T. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectine and soluble P-selectine levels in hypertensive patients / T. Celik, A. Iyisooy, H. Kursaklioglu, et al. // J Hypertens. – 2006. – Vol. 24. - P. 591-96.
- 16.Gaillard, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Gaillard, R. Gaillard // Obesity and Metabolism. – 2007. – No.3. P. 191-205.
- 17.Gillman, M.W. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants / M.W. Gillman et al. // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2461-2467.

- 18.Hoggard, N. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role?/ N. Hoggard et al. // *Biochem Soc Trans.* – Vol. 29. – P. 57-63.
- 19.Jochannsson, E. Tracking of overweight from early childhood to adolescence in cohorts born 1988 and 1994: overweight in a high birth weight population / E. Jochannsson et al. // *International Journal of Obesity.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1265-1271.
- 20.Kamoda T. Serum Adiponectin concentration in newborn infants in early postnatal life / T. Kamoda et al. // *J Pediatric Res.* – 2004. – Vol. 56. – No. 5. – P.690-693.
- 21.Lorraine E. Leptin levels decline steadily during prolonged fasting in lean children / E. Lorraine // *J Pediatrics.* – 2006. – No.12. – P. 798-801.
- 22.Nemet, D. Adipocytokines, body composition, and fitness in children/ D. Nemet et al. // *Pediatr Res.* – 2003. – No. 53. – P. 148-152.
- 23.Nishimura, R. Adiponectin and leptin levels as marker of obesity in children / Rimei Nishimura // *J Exp Diabetes Res.* - 2006. – Vol. 3. - P. 81-86.
- 24.Ogawa, Y. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children / Y. Ogawa et al. *Hypertens. Res.* – 2005. – Vol. 14. – P. 51-57.
- 25.Pajvani, U.B. Du X., Combs T.P. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/Adiponectin / U.D. Pajvani., X. Du, T.P. Combs // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 9073-9085.
- 26.Reitman, M.L. Leptin and its role in pregnancy and fetal development: an overview / *Biochem Soc Trans.* – Vol. 29. – P. 68-72.
- 27.Sivan, E. Adiponectin in human cord blood: relation to fetal birth weight and gender / E. Sivan, Sh. Mazaki-Tovi, C. Pariente et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – Vol. 88. – No. 12. – P. 5656-5660.
- 28.Terry, M.B. Maternal, birth, and early-life influences on adult body size in women / M.B. Terry, Y. Wei, D. Esserman // *Am. J. Epidemiol.* - 2007. – Vol. 166 (1). – P. 5-13.

29. Yang, W.S. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians / W.S. Yang, W.J. Lee, T.J. Funahashi // Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 3815-3819.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бутыгина Виктория Леонидовна – ассистент 1-й кафедры детских болезней БГМУ – тел. (029) 6824122

Солнцева Анжелика Викторовна – доцент 1-й кафедры детских болезней БГМУ – тел. (029)6114863

Сукало Александр Васильевич – заведующий 1-й кафедрой детских болезней БГМУ, профессор, член корр. НАН Беларуси - тел (029)3133594; рабочий – (017)2503761