

УДК 612.664.36

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.11 EDN: ESRHRS

РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ БЕЛКОВ ГРУДНОГО МОЛОКА В ПРОГРАММИРОВАНИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ© Шилина Н.М.¹, Шпаковская К.С.², Легонькова Т.И.², Штыкова О.Н.²,
Дубровина Ю.А.², Аршанская О.Д.², Нетунаева Е.А.¹, Пырьева Е.А.¹¹Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240
Москва, Устьинский проезд, 2/14²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме***Цель.** Оценка влияния гормонов грудного молока на рост и развитие младенцев и их вклад в программирование пищевого поведения детей.**Методика.** Обследовано 103 пары мать-дети. В сыворотке грудного молока (ГМ) матери троекратно определялся уровень гормонов лептина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) (в 10-14 дней, 1 месяц и 3 месяца) с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) фирм «Mediagnost» Германия и «DBC Diagnostics Biochem Canada Inc.» Канада, соответственно. Пищевое поведение ребенка оценивалось с помощью опросника BEBQ (Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort, Clare H. Llewellyn et al., London, 2011).**Результаты.** Нами была изучена взаимосвязь концентраций гормонов грудного молока – лептина и ИПФР-1 с факторами пищевого поведения детей, находящихся на грудном вскармливании их физическим развитием. Установлено, что высокая скорость роста у грудных детей на первом месяце жизни сочетается с более низкими показателями при рождении и дисбалансом гормонального состава ГМ у матерей. Высокий уровень лептина и сниженный уровень ИПФР-1 приводит с одной стороны, к снижению поступления энергии, а, с другой стороны, к торможению расхода энергии на рост, что способствует ее запасанию в жировой ткани, о чем свидетельствует увеличение толщины кожных складок в возрасте 12 месяцев у детей с высокой скоростью роста.**Заключение.** Таким образом, можно предположить, что гормоны ГМ лептин и ИПФР-1 отвечают за степень насыщения грудного ребенка, оказывая влияние на пищевое поведение. Дальнейшее изучение факторов, влияющих на гормональный состав ГМ, открывает перспективы влияния на модель развития организма ребенка в раннем возрасте, профилактируя, таким образом, развитие в будущем неинфекционных заболеваний.**Ключевые слова:** дети, грудное молоко, лептин, инсулиноподобный фактор-роста-1, пищевое поведение**ROLE OF HORMONE-ACTIVE BREAST MILK PROTEINS IN THE PROGRAMMING OF EATING BEHAVIOR**Shilina N.M.¹, Shpakovskaya K.S.², Legonkova T.I.², Shtykova O.N.², Dubrovina Yu.A.²,
Arshanskaya O.D.², Netunaeva E.A.¹, Pyrieva E.A.¹¹Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ustinsky Proezd, 109240, Moscow, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract***Objective.** To evaluate the effect of breast milk hormones on the growth and development of infants and their contribution to the programming of children's eating behavior.**Methods.** 103 mother-infant pairs were examined. In the mother's breast milk (BM) serum, the level of hormones leptin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was determined three times (at 10-14 days, 1 month and 3 months) using an enzyme immunoassay kits from Mediagnost Germany and DBC Diagnostics Biochem Canada. Inc. Canada, respectively. The child's eating behavior was assessed using a questionnaire BEBQ (Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort, Clare H. Llewellyn et al., London, 2011).

Results. We studied the relationship between the concentrations of breast milk hormones – leptin and IGF-1 factors of eating behavior of breastfed infants. It was found that the high growth rate in infants in the first month of life is combined with lower indicators of growth at birth and an imbalance in the hormonal composition of BM in mothers: a significantly higher level of BMleptin and a reduced level of IGF-1 were revealed, which leads to a decrease in sensitivity to food and, on the one hand, to a decrease in energy intake, and, on the other hand, to an inhibition of energy consumption for growth, which leads to its storage in adipose tissue, as evidenced by an increase in thickness of skin folds in children with high growth rate.

Conclusions. Thus, it can be assumed that the BM hormones leptin and IGF-1 are responsible for the degree of saturation of an infant, influencing eating behavior. Further study of the factors affecting the hormonal composition of BM opens up prospects for influencing the developmental model of the child's body at an early age, thus preventing the development of non-communicable diseases in the future.

Keywords: children, breast milk, leptin, insulin-like growth factor-1, eating behavior

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) до 30% смертей в мире происходит по причине неинфекционных заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипертония, инфаркт, инсульт, онкологические заболевания), затраты на лечение которых составляют до 2,8% от общих расходов на здравоохранение [30]. По данным ВОЗ с 2014 года избыточная масса тела и ожирение возросли в 1/3 европейских стран, затронув одного из пяти подростков [32]. В Российской Федерации высокая масса тела [масса тела для возраста (WAZ>2)] встречается у 7,6% детей, что также сопоставимо с мировой тенденцией роста избыточной массы тела [1]. При этом, более 60% детей, имеющих избыточную массу тела в препубертатном возрасте, сохраняют ее и во взрослом состоянии. Это гарантирует в будущем увеличения нагрузки на систему здравоохранения, поскольку детское ожирение тесно ассоциировано с увеличением риска и более ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, ортопедическими проблемами и др. Поэтому поиск путей профилактики детского ожирения представляет собой одну из актуальных задач детской нутрициологии, педиатрии и здравоохранения в целом.

В последнее десятилетие среди педиатров прочно укоренилось представление о ранних истоках здоровья и болезни (концепция DOHAD – developmental origins of health and disease) [19], согласно которому события, происходящие в критические периоды развития организма, оставляют метаболический след на всю оставшуюся жизнь. Наибольшее количество критических периодов развития приходится на первую 1000 дней жизни. Ранний постнатальный период чрезвычайно важен для правильного становления и функционирования систем и органов, незрелых у новорожденного. При этом главенствующая роль принадлежит грудному вскармливанию (ГВ). В ряде работ показано, что ГВ оказывает защитный эффект в отношении развития ожирения [13]. Это связывают с более низким содержанием белка в ГМ по сравнению со смесями, что приводит к замедлению скорости роста детей на ГВ по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Однако, в отечественных и зарубежных исследованиях указывалось на случаи ускоренного набора веса и развития ожирения у детей, находящихся на исключительно ГВ [12, 15, 17]. Ускоренный рост на первом году жизни является доказанным фактором риска развития ожирения [7]. У таких детей уже в возрасте 17 лет выявлены метаболические нарушения [8].

Феномен ускоренного роста на исключительно ГВ подвергся тщательному изучению, однако, однозначного вывода о его причинах сделать не удалось. Между тем, раскрытие этих причин позволило бы расшифровать механизмы регуляции роста в раннем возрасте, открывающих перспективы для его оптимизации. Отечественными педиатрами была продемонстрирована связь скорости роста с уровнем гормонов – регуляторов энергетического гомеостаза в ГМ, таких, как лептин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1) и др. [15].

Лептин – полипептидный гормон, состоящий в среднем из 167 аминокислот, в основном синтезируется и секретируется адипоцитами белой жировой ткани как продукт экспрессии гена ожирения (Ob) [23]. Лептин сигнализирует о количестве жира, хранящегося в организме; таким образом, концентрация лептина в плазме крови положительно коррелирует с массой жировой ткани у взрослых. Лептин модулирует энергетический гомеостаз, уменьшая количество потребления пищи [28]. Сообщается, что при рождении концентрация лептина в пуповинной крови положительно коррелирует с индексом жировой массы новорожденных [6]. Помимо жировой ткани, лептин также вырабатывается и в других тканях, таких как желудок, плацента и молочная железа [5]. Также предполагается, что лептин плазмы крови матери проникает в ГМ путем диффузионного или рецептор-опосредованного транспорта [16, 31]. Лептин присутствует в

ГМ в относительно высоких и вариабельных количествах, которые снижаются на протяжении лактации. Было установлено, что лептиноказывает широкий спектр регуляторных действий в организме не только на центральном, но и на периферическом уровнях, включая эффекты метаболического программирования, обуславливающие правильное функционирование жировой ткани [20, 26]. Однако, точная роль лептина ГМ в развитии младенцев, особенно в регуляции роста и состава тела в раннем периоде, до сих пор неясны [10, 11]. Напротив, концентрация лептина в обезжиренном ГМ показала или отрицательную связь [4, 9] или отсутствие связи с составом тела младенцев [14, 27].

ИПФР-1 является основным медиатором гормона роста, играет ключевую роль в эмбриональном и постнатальном росте и обладает адипогенной активностью [21]. Данные об уровне ИПФР-1 в человеческом молоке были представлены во многих более ранних исследованиях [3, 22, 25]. Milson et al., Blum и Baumrucker et al. предположили, что высокие ранние уровни белков системы ИПФР грудного молока способствуют созреванию кишечника младенцев. Также авторы считают, что ИПФР-1 грудного молока может прямо или косвенно влиять на регуляторные функции и рост тканей новорожденного. В исследовании KonI.Ya. et al., 2014 [15] также наблюдали положительную корреляцию между уровнем ИПФР-1 в грудном молоке и скоростью роста младенцев. Результаты исследований на животных показали, что ИПФР-1 в неизменном виде передается из материнского молока в кровь потомства через его желудочно-кишечный тракт. Можно предположить, что ИПФР-1 грудного молока может стимулировать быстрый рост детей раннего возраста [2].

Ведущие мировые исследователи в области детской нутрициологии признают необходимость изучения феномена ускоренного роста на ГВ и раскрытие механизмов, регулирующих рост в младенчестве, с участием гормонально-активных белков грудного молока. Подчеркивается необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на выявление маркеров ускоренного роста на ГВ, необходимость изучения корреляции уровня таких гормонов в грудном молоке и пищевого поведения младенцев (сон, аппетит, чувство голода и др.), разработки методов коррекции ускоренного роста (психологических, диетических) и алгоритма вскармливания таких детей на исключительно ГВ.

Цель исследования – оценить влияние гормонов грудного молока (лептина, ИПФР-1) на рост и развитие младенцев и их вклад в программирование пищевого поведения детей.

Методика

В исследовании приняли участие 103 здоровые женщины из г. Смоленск в возрасте (Me [Min;Max]) 33 лет [23, 40] с ИМТ ($M \pm SD$) $19,8 \pm 2,8$ кг/м² и их дети, находящиеся на грудном вскармливании. Родители младенцев дали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения/исключения кормящих женщин представлены ниже (табл. 1).

Таблица 1. Критерии включения/исключения женщин, принимающих участие в исследовании гормонов грудного молока

Критерии включения	Критерии исключения
одноплодная беременность («singleton»)	многоплодная беременность
женщины, имеющие доношенных детей в возрасте 38-40 недель	женщины, имеющие новорожденных детей с гестационным возрастом менее 38 недель и более 40 недель соответственно
вскармливание детей исключительно ГМ	докорм детей молочной смесью
объем пробы ГМ для проведения биохимического анализа 50 мл	операции на груди матери и пирсинг, а также мастит в послеродовом периоде
отсутствие хронической соматической патологии	наличие хронической соматической патологии
отсутствие приема лекарственных препаратов в связи с заболеванием	прием лекарственных препаратов в связи с заболеванием

Анкетирование матерей включало данные анамнеза, в том числе течения беременности и родов, антропометрии. Обследование детей педиатром проводилось по общепринятым стандартам и унифицированной методике, включающей оценку физического, нервно-психического развития, состояния органов и систем, заболеваемость по обращаемости.

Антропометрические исследования включали измерение длины, массы тела, (данные при рождении, в периоды в 1, 3 и 12 месяцев жизни) с последующей оценкой соответствия стандартной

популяции по z-score «длина тела по возрасту» (ДТВ), «масса тела по возрасту» (МТВ), «индекс массы тела по возрасту» (ИМТВ) и «масса тела по длине тела» (МТД) согласно стандартов ВОЗ (ANTHRO, 2005) [32], а также оценкой скорости роста младенцев. Измерение массы тела у всех обследованных новорожденных проводилось с использованием сертифицированных весов с точностью ± 1 г, а длины тела – специальным стационарным измерителем в положении лежа на спине с точностью ± 1 см. Определение содержания жировой ткани проводили в возрасте 12 месяцев с помощью измерения кожно-жировых складок с использованием электронного цифрового калипера (КЭЦ-100-1-И-Д).

Дети были разделены на 2 группы по z-score МТД (WLZ) (ANTHRO): 1 группа – дети с более низкой (дельта МТД $\leq 0,67$) и 2 группа – дети с более высокой скоростью роста за 1 месяц жизни (дельта МТД $> 0,67$) [24].

В выделенных группах была проведена оценка пищевого поведения младенцев путем анкетирования их матерей с помощью опросника BEBQ (BabyEatingBehaviourQuestionnaire) [18] в сопоставлении с уровнем гормонов в ГМ матерей.

Анкеты по оценке пищевого поведения младенцев содержали 18 вопросов, рассматривающих 5 аспектов пищевого поведения младенцев и 1 общий аспект (табл. 2). Ответы на вопросы оценивались по 5-балльной шкале, где 5 баллов – «точно согласна»; 4 балла – «скорее согласна»; 3 балла – «иногда»; 2 балла – «скорее нет»; 1 балл – «точно не согласна». Кроме того, у матерей была возможность отметить, что это был нетипичный для ребенка день с нестандартным поведением.

Таблица 2. Вопросы по оценке пищевого поведения младенцев на грудном вскармливании и основные факторы, характеризующие их пищевое поведение

Название фактора	Вопросы анкеты
1. Удовольствие от еды	- «Мой ребенок любит молоко» - «Время кормления доставляет радость ребенку» - «Мой ребенок выглядит довольным во время кормления» - «Мой ребенок беспокоится во время кормления»
2. Чувствительность к еде	- «Мой ребенок был бы рад есть все время» - «Даже сразу после кормления мой ребенок будет рад есть еще» - «Мой ребенок может есть каждые 30 минут» - «Мой ребенок всегда требует кормления» - «Если позволить, мой ребенок выпьет слишком много молока» - «Мой ребенок часто хочет больше молока, чем я даю»
3. Медлительность в еде	- «Мой ребенок ест очень медленно» - «Мой ребенок быстро заканчивает есть» - «Кормление моего ребенка занимает больше 30 минут» - «Мой ребенок сосет все медленнее и медленнее во время кормления»
4. Чувство сытости	- «Мой ребенок легко наедается» - «Мой ребенок наедается раньше, чем выпьет все молоко, которое я хотела бы ему дать» - «Моему ребенку трудно справиться с целым кормлением».
5. Оценка аппетита	«У моего ребенка хороший аппетит»

Пробы грудного молока собирали на 10-14 день, в 1 и 3 месяца лактации путем сцеживания средней порции молока во время утреннего кормления и сразу замораживали при -20°C , затем, не размораживая, транспортировали в специальных контейнерах в лабораторию ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» для исследования уровня гормонально-активных белков. Исследования проводили в сыворотке грудного молока, полученной путем его центрифугирования в течение 15 минут при 1200g на центрифуге ThermoFisherScientificSL 16R при 4°C . Отобранную сыворотку ГМ алиquotировали и замораживали до момента исследования при -20°C . Уровни гормонов ГМ (лептина и ИППР-1) определяли с помощью наборов для ИФА фирм «Mediagnost» (Германия) и «DBCDiagnosticsBiochemCanada».Inc.» (Канада), соответственно.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ SPSS 23 (США). Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с применением критерия асимметрии и эксцесса. В случае нормального распределения данных различия в показателях групп младенцев с разной скоростью роста оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Большинство количественных признаков имели нормальное распределение, в связи с чем они представлены в виде среднего (М) и ошибки

среднего (m). Корреляционный анализ проводился методом Пирсона; вычислялся коэффициент корреляции r .

Результаты исследования и их обсуждение

Дети 2-х групп – с нормальной и низкой (дельта z -score МТД $\leq 0,67$) и высокой (дельта z -score МТД $> 0,67$) скоростью роста за 1 месяц жизни характеризовались следующими средними показателями дельта z -score МТД: $-0,17 \pm 0,13$ и $1,18 \pm 0,05$, $p=0,000$. В таблице 3 приведены данные детей двух групп при рождении.

Таблица 3. Антропометрические показатели детей с разной скоростью роста при рождении

Антропометрические показатели детей при рождении	Группа со скоростью роста дельта z -скор МТД $\leq 0,67$	Группа со скоростью роста дельта z -скор МТД $> 0,67$	Р
z -score МТД	$-0,51 \pm 0,18$	$-1,36 \pm 0,23$	0,005
z -score МТВ	$0,73 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,12$	0,053
z -score ДТВ	$1,21 \pm 0,13$	$1,44 \pm 0,14$	0,233
z -score ИМТВ	$0,01 \pm 0,15$	$-0,65 \pm 0,18$	0,006

Как видно из таблицы 3, дети, показавшие разную скорость роста за первый месяц жизни, при рождении достоверно отличались по показателям z -score МТД и z -score ИМТВ. В группе с более высокой скоростью роста эти показатели были существенно ниже, чем в группе с низкой скоростью роста, по-видимому, за счет более низкого показателя z -score МТВ и более высокого показателя z -score ДТВ. В выделенных группах были сопоставлены параметры пищевого поведения детей (по опроснику ВЕВQ) и уровни гормонов в грудном молоке матери (табл. 4 и табл.5).

Таблица 4. Факторы пищевого поведения в группах младенцев в возрасте 10-14 дней с разной скоростью роста по дельта z -score МТД за 1 месяц жизни

Факторы пищевого поведения	Группа со скоростью роста дельта z -score, МТД $\leq 0,67$	Группа со скоростью роста дельта z -score, МТД $> 0,67$	Р
Удовольствие от еды	$4,20 \pm 0,06$	$4,18 \pm 0,08$	0,795
Чувствительность к еде	$2,55 \pm 0,07$	$2,33 \pm 0,06$	0,018
Медлительность в еде	$2,44 \pm 0,06$	$2,45 \pm 0,08$	0,907
Чувство сытости	$2,52 \pm 0,06$	$2,50 \pm 0,57$	0,100
У моего ребенка хороший аппетит	$3,78 \pm 0,14$	$3,82 \pm 0,12$	0,860

Младенцы первого месяца жизни с более низкой скоростью роста, определенной по показателю дельта z -score МТД $\leq 0,67$, характеризовались достоверно большей чувствительностью к еде по сравнению с младенцами с более высокой скоростью роста. Другие исследованные аспекты пищевого поведения детей в данных группах достоверно не отличались.

Определение уровня гормонов ГМ проведено в динамике на 10-14 день, в 1 и в 3 месяца лактации. Поскольку 1 точкой определения гормонального состава ГМ был срок лактации 10-14 дней, то эти результаты были привязаны не к антропометрическим параметрам детей при рождении, а к изменению каждого рассчитанного z -score за 1 месяц жизни. В таблице 5 приведены данные по уровню гормонально-активных белков в грудном молоке матерей младенцев этих двух групп.

Таблица 5. Уровень лептина и ИПФР-1в грудном молоке матерей детей с разной скоростью роста на 10-14 день, в 1 и 3 месяца лактации, $M \pm m$, нг/мл

Сроки лактации	Уровень лептина ГМ в группе с дельта z -score МТД $\leq 0,67$	Уровень лептина ГМ в группе с дельта z -score МТД $> 0,67$	Р	Уровень ИПФР-1 ГМ в группе с дельта z -score МТД $\leq 0,67$	Уровень ИПФР-1 ГМ в группе с дельта z -score МТД $> 0,67$	Р
10-14 дней	$1,93 \pm 0,36$	$2,9 \pm 0,32$	0,042	$5,95 \pm 1,5$	$4,14 \pm 1,04$	0,323
1 месяц	$1,96 \pm 0,36$	$2,42 \pm 0,33$	0,347	$6,19 \pm 1,8$	$3,39 \pm 1,04$	0,181
3 месяца	$2,98 \pm 0,39$	$3,18 \pm 0,36$	0,721	$5,32 \pm 1,29$	$3,56 \pm 1,03$	0,290

Отмечено, что грудном молоке матерей младенцев с меньшей чувствительностью к еде, но с большей скоростью роста был достоверно повышен уровень лептина по сравнению с молоком, потребляемым младенцами с более высокой чувствительностью к еде. По всей видимости, лептин грудного молока на данном этапе постнатального развития уже был способен демонстрировать свое анорексигенное действие, понижая чувствительность к еде младенцев. На срок лактации 3 месяца уровень лептина в ГМ матерей обеих групп младенцев несколько повышался, оставался более высоким в группе с большей скоростью роста, но отличия не достигали степени достоверности.

В грудном молоке матерей детей с более высокой чувствительностью к еде наблюдался более высокий уровень ИПФР-1 (табл. 5). Более высокие значения этого показателя в ГМ были выявлены и в 1, и в 3 месяца лактации по сравнению с группой с меньшей чувствительностью к еде, хотя отличия не достигали степени достоверности.

Это возможно вносило свой вклад в стимулирование роста тела младенцев в длину, что нашло отражение в достоверно более высоком показателе дельта z-score ДТВ, в группе с дельта z-score МТД <0,67, чем в группе с дельта z-score МТД >0,67. Т.е., дети в первой группе в меньшей степени демонстрировали отклонение длины тела от стандартной для данного возраста. При этом были выявлены более высокие значения z-score ДТВ в возрасте 1 и 3 месяца по сравнению со второй группой, также как и достоверно более высокие значения дельта z-score ДТВ за 1 и 3 месяца жизни (табл.6).

Таблица 6. Z-score ДТВ и МТВ детей в 1 и 3 месяца жизни и их изменение в 12 месяцев, M±m

z-score ДТВ	Группа с дельта z-score МТД ≤ 0,67	Группа с дельта z-score МТД > 0,67	Р
z-score ДТВ в 1 мес.	0,69±0,15	0,57±0,14	0,202
z-score ДТВ в 3 мес.	0,65±0,18	0,38±0,13	0,570
z-score ДТВ в 12мес.	0,59±0,12	0,60±0,09	0,953
дельта z-score ДТВ за 1 мес.	-0,52±0,08	-0,88±0,05	0,000
дельта z-score ДТВ за 3 мес.	-0,55±0,1	-1,06±0,06	0,000
дельта z-score ДТВ за 12 мес.	-0,62±0,10	-0,86±0,10	0,084
z-score МТВ в 1 мес.	0,17±0,14	0,39±0,11	0,151
z-score МТВ в 3 мес.	0,51±0,11	0,62±0,10	0,114
дельта z-score МТВ в 1 мес.	-0,56±0,05	-0,01±0,05	0,000
дельта z-score МТВ в 3 мес.	-0,22±0,07	0,23±0,07	0,000

Как видно из таблицы 6, достоверных отличий в показателях z-score ДТВ и МТВ у детей в возрасте 1 и 3 месяца не наблюдалось. В обеих группах в возрасте 1 месяц произошло снижение z-score ДТВ относительно данных при рождении, более существенное во второй группе по сравнению с первой, что коррелировало с более низким уровнем ИПФР-1 в ГМ молоке матерей детей этой группы. Выявлена достоверная положительная корреляция между дельта z-score ДТВ за 1 месяц и уровнем ИПФР-1 в ГМ в 1 месяц лактации ($r=0,274$, $n=102$, $p=0,005$).

Также в возрасте 1 месяц наблюдалось снижение z-score МТВ, более выраженное у детей с низкой скоростью роста. У детей с высокой скоростью роста этот показатель почти не изменился и нарастал к возрасту 3 месяца. У детей первой группы также наблюдалось увеличение z-score МТВ к 3 месяцам жизни, но этот показатель отставал от его уровня у детей с высокой скоростью роста.

Отставание в росте детей второй группы может вносить свой вклад в более высокие показатели гармоничности развития, такие как z-score МТД и z-score ИМТВ, а также достоверно более высокие дельта z-score МТД ($p=0,000$) и дельта z-score ИМТВ ($p=0,000$), наблюдающиеся в группе с более высокой скоростью роста (дельта z-score МТД >0,67) (табл.7). Основной причиной высокой скорости роста у детей из группы с дельта z-score МТД > 0,67 можно считать пониженный уровень ИПФР-1 в ГМ и связанную с этим низкую стимулирующую активность ГМ в отношении роста тела младенцев этой группы в длину.

Анализируя изменения показателя z-score МТД за 12 месяцев жизни, можно констатировать, что дети с высокой скоростью роста демонстрируют неуклонный тренд на увеличение показателей гармоничности развития и догоняющий рост, в отличие от детей с низкой скоростью роста (табл.8). По таким показателям, как z-score МТВ, z-score МТД и z-score ИМТВ, дети с высокой скоростью роста превосходили детей с более низкой скоростью роста. По сумме кожных складок (КС) также наблюдалось небольшое превышение в группе с высокой скоростью роста.

Таблица 7. Показатели гармоничности развития детей с разной скоростью роста в возрасте 1 и 3 месяца, $M \pm m$

Антропометрические показатели детей	Группа с дельтаz-score МТД < 0,67	Группа с дельтаz-score МТД ≥ 0,67	Р
z-scoreМТД в 1 мес.	-0,67±0,23	-0,21±0,22	0,151
z-scoreМТД в 3 мес.	0,15±0,18	0,54±1,16	0,114
дельта z-scoreМТД за 1мес.	-0,17±0,13	1,18±0,05	0,000
дельта z-scoreМТД за 3мес.	0,66±0,15	1,9±0,12	0,000
z-scoreИМТВ в 1мес.	-0,27±0,19	0,12±0,17	0,124
z-scoreИМТВ в 3 мес.	0,22±0,16	0,57±0,15	0,113
дельта z-scoreИМТВ за 1мес.	-0,28± 0,09	0,80± 0,05	0,000
дельта z-scoreИМТВ за 3мес.	0,20±0,13	1,23±0,10	0,000

Только по показателю ДТВ отличия между группами практически исчезли. В то же время, достоверные отличия, в 2-4 раза, наблюдались по показателям дельта z-score МТД ($p=0,000$), дельта z-score МТВ и дельта z-score ИМТВ.

Таблица 8. Антропометрические показатели детей с разной скоростью роста в возрасте 12 мес, $M \pm m$

Антропометрические показатели детей	Группа с дельтаz-score МТД < 0,67	Группа с дельтаz-score МТД ≥ 0,67	Р
z-scoreМТД 12 мес.	0,48±0,10	0,66±0,10	0,187
z-scoreМТВ 12 мес.	0,61±0,07	0,75±0,07	0,170
z-scoreДТВ 12 мес.	0,59±0,12	0,60±0,09	0,953
z-scoreИМТВ 12 мес.	0,40±0,11	0,57± 0,10	0,232
дельта МТД за 12 мес	0,99±0,14	2,06±0,19	0,000
дельта МТВ за 12 мес	-0,12±0,09	0,35±0,09	0,001
дельта ДТВ за 12 мес	-0,62±0,10	-0,86±0,10	0,084
дельта ИМТВ за 12 мес	0,38±0,12	1,25±0,14	0,000

Следовательно, высокая скорость роста на первом месяце жизни сочетается у младенцев с более низкими показателями при рождении и дисбалансом гормонального состава ГМ у матерей: выявлены достоверно более высокие уровень лептина и сниженный уровень ИПФР-1. Наблюдающееся торможение роста тела младенцев в длину под влиянием сниженного уровня ИПФР-1 и повышенного лептина, приводит к снижению чувствительности к еде, и, по-видимому, к снижению поступления энергии с одной стороны, а, с другой стороны, пониженный уровень ИПФР-1 в ГМ в меньшей степени стимулирует рост тела младенцев этой группы в длину и тормозит расход энергии на рост, что приводит к ее запасанию в жировой ткани, о чем может свидетельствовать наметившееся увеличение толщины кожных складок у детей с высокой скоростью роста.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что гормоны ГМ лептин и ИПФР-1 отвечают за степень насыщения грудного ребенка, оказывая влияние на его пищевое поведение и рост. Дальнейшее изучение факторов, влияющих на гормональный состав ГМ, открывает перспективы влияния на модель развития организма ребенка в раннем возрасте, профилактируя, таким образом, развитие в будущем неинфекционных заболеваний.

Литература (references)

1. Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А. и др. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей // Вопросы питания. – 2022. – Т.91, №3 (541). – С.64-72.[Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A. i dr. *Voprosy pitaniya*. Issues of nutrition. – 2022. – V.91, N3 (541). – P. 64-72. (in Russians)]
2. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors // *Pediatric Clinics of North America*– 2013. –V.60N1.–P.49-74.
3. Blum J.W., Baumrucker C.R. Colostral and milk insulin-like growth factors and related substances: mammary gland and neonatal (intestinal and systemic) targets // *Domestic Animal Endocrinology*. – 2002. – V. 23, N1. –P. 101-107.

4. Brunner S., Schmid D., Zang K. et al. Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years // *International Journal of Pediatric Obesity*. – 2014. – V.10. – P. 67-73.
5. Casabiell X., Piñeiro V., Tomé M.A. et al. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: A potential role in the regulation of neonatal food intake // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*– 1997. –V. 82. –P.4270-4273.
6. Chaoimh C.N., Murray D.M., Kenny L.C. et al. Cord blood leptin and gains in body weight and fat mass during infancy // *European Journal of Endocrinology* – 2016. – V. 175. – P.403-410.
7. Druet C, Stettler N, Sharp S, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis// *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. –2012. – V. 26. – P. 19-26.
8. Ekelund U. et al. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults// *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*– 2007. – V. 92, N1. –P.98-103.
9. Fields D.A., George B., Williams M. et al. Associations between human breast milk hormones and adipocytokines and infant growth and body composition in the first 6 months of life // *Pediatric Obesity*– 2017. – V. 12, N1. – P.78-85.
10. Fields D.A., Schneider, C.R., Pavela, G.A. Narrative review of the associations between six bioactive components in breast milk and infant adiposity // *International Journal of Obesity*. – 2016. – V. 24. – P. 1213-1221.
11. Gridneva Z., Kugananthan S., Rea A. et al. Human Milk Adiponectin and Leptin and Infant Body Composition over the First 12 months of Lactation // *Nutrients*. – 2018. – V.10. – P. 1125.
12. Grunewald M, Hellmuth C, Demmelmair H, Koletzko B. Excessive weight gain during full breast-feeding // *EVISA` Journals Database* – 2014. – V. 64, N3. – P. 271-275.
13. Ip S, et al. A summary of the agency for healthcare research and quality’s evidence report on breastfeeding in developed countries // *Journal – Academy of Breastfeeding Medicine* – 2009. – V.4, N1. – P. 17-30.
14. Khodabakhshi A., Ghayour-Mobarhan M., Rooki H., Vakili R., Hashemy S.I., Mirhafez S.R., Shakeri M.T., Kashanifar R., Pourbafarani R., Mirzaei H., et al. Comparative measurement of ghrelin, leptin, adiponectin, EGF and IGF-1 in breast milk of mothers with overweight/obese and normal-weight infants // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2015. –V.69. – P. 614-618.
15. Kon I.Ya., Shilina N.M., Gmoshinskaya M.V., Ivanushkina T.A. The study of breast milk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants // *EVISA` Journals Database*– 2014. – V.65. – P. 317-332.
16. Kugananthan, S., Gridneva, Z., Lai, C.T. et al. Associations between Maternal Body Composition and Appetite Hormones and Macronutrients in Human Milk // *Nutrients*. – 2017. – V. 9.– P. 252.
17. Larsson M.W., Larnkjar A., Molgaard C., Michaelsen K.F. Very high weight gain in exclusively breastfed infants: what are the causes and consequences? // *In Proceed. Of The 3rd International Conference on Nutrition and Growth Vienna, Austria*. – 2016. – P.298.
18. Llewellyn C.H. et al. Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort, London. – 2011.
19. Lucas I. Programming by Early Nutrition in Man // *Ciba Foundation Symposium*. – 2005. – V. 156. – P. 38-50.
20. Martinez-Sanchez N. There and back again: leptin actions in white adipose tissue // *International Journal of Molecular Sciences*– 2020. – V. 21, N17. – P. 78-81.
21. Melnik B.C, John S.M, Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signalling for postnatal growth // *Nutrition Journal* – 2013. – V. 25, N12. – P.103.
22. Milson S.R, Blum W.F, Gunn A.J. Temporal changes in insulin-like growth factors I and II and in insulin-like growth factor binding proteins 1, 2, and 3, in human milk // *Hormone Research in Paediatrics*– 2008. – V. 69, N5. – P. 307-311.
23. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annual Review of Physiology*. – 2008. – V. 70. – P. 537-556.
24. Ong K.K, Ahmed M.L, Emmett P.M, Preece M.A, Dunger D.B Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study // *British Medical Journal*. – 2000. – V. 320. – P. 967-971.
25. Ozgurtas T, Aydin I, Turan O, et al. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates // *Cytokine*. – 2010. – V. 50, N2. – P. 192-194.
26. Picó C., Palou M., Pomar C. A., Rodríguez A.M., Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – V. 23. – P. 13-30.
27. Schueler J., Alexander B., Hart A.M., Austin K., Larson-Meyer D.E. Presence and dynamics of leptin, GLP-1, and PYY in human breast milk at early postpartum // *Pediatric Obesity*. – 2013. – V. 21. – P. 1451-1458.
28. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D., Jr., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake // *Nature*. – 2000. – V.404, N661. – P. 14.
29. Smith-Kirwin S.M., O’Connor D.M., De Johnstn J. et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1998. – V. 83. – P. 1810-1813.

30. Vajro P., Lenta S., Socha P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2012. – V.54, N5. – P. 700-713.
31. Weyermann M., Beermann C., Brenner H., Rothenbacher D. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk // Clinical Chemistry. – 2006. – V. 52. – P. 2095-2102.
32. <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2020/who-report-on-health-behaviours-of-1115-year-olds-in-europe-reveals-more-adolescents-are-reporting-mental-health-concerns>.
33. http://www.krascmp.ru/wp-content/uploads/2018/10/who_anthro_manual_ru.pdf.

Информация об авторах

Шилина Наталия Михайловна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: n_shilina@ion.ru

Шпаковская Ксения Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madam.isaeva.k@yandex.ru

Леگونькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: legonkova@yandex.ru

Штыкова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctoros@mail.ru

Дубровина Юлия Александровна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yulya_zakharova_1995@bk.ru

Аршанская Оксана Дмитриевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oksana-kod2010@mail.ru

Нетунаева Екатерина Анатольевна – научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: katemet@gmail.com

Пырьева Екатерина Анатольевна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией возрастной нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: epyrjeva@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.02.2023

Принята к печати 15.06.2023