



Прилуцкая В.А.¹ ✉, Глущенко М.Ф.², Кривенок Д.В.², Пашкевич Л.Н.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Содержание адипокинов и макронутриентов в грудном молоке: связь с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями доношенных и недоношенных новорожденных детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Прилуцкая В.А.; сбор материала – Прилуцкая В.А., Глущенко М.Ф., Кривенок Д.В., Пашкевич Л.Н.; статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста – Прилуцкая В.А.; редактирование – Прилуцкая В.А.

Подана: 16.08.2022

Принята: 26.09.2022

Контакты: 2489861@rambler.ru

Резюме

Введение. Грудное молоко (ГМ) представляет собой уникальную композицию незаменимых макроэлементов и микроэлементов, гормонов, иммуноглобулинов и других биоактивных молекул, которые обеспечивают оптимальный источник питания младенцев. Грудное вскармливание дает детям как краткосрочные, так и долгосрочные преимущества.

Цель. Проанализировать особенности содержания адипокинов и макронутриентов в грудном молоке, оценить их связь с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями доношенных и недоношенных новорожденных детей.

Материалы и методы. В проспективном исследовании приняли участие 35 пар мать – дитя, получавших медицинскую помощь в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период с мая по июль 2022 г. Возраст матерей составил 32,0 (27,0–35,0) года, прегравидарный ИМТ – 24,1 (20,2–29,3) кг/м². Выделено 2 группы в зависимости от срока родоразрешения женщин: группа 1 (Гр1) – в сроке доношенной беременности 266 (259–280) дней (n=18), группа 2 (Гр2) – в сроке гестации 190 (182–196) дней (n=17). Масса тела детей Гр1 составила 3360 (2940–3530) г, Гр2 – 860 (800–890) г, $p<0,001$. Образцы ГМ собраны на 16,0 (10,0–29,0) сутки жизни младенцев. Содержание белка, жира, углеводов и энергетическую ценность в цельном гомогенизированном грудном молоке определяли с помощью инфракрасной спектроскопии. Лептин и адипонектин анализировали методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Концентрация лептина в ГМ всех обследованных составила 0,109 (0,043–0,152) нг/мл, содержание адипонектина – 5,31 (4,21–7,76) нг/мл. Уровни лептина и адипонектина новорожденных Гр1 и Гр2 не различались ($p=0,228$ и $p=0,368$). Выявлены статистически значимые различия в содержании жиров и энергетической ценности грудного молока, получаемого новорожденными обследованных групп.

Недоношенные получали в качестве продукта питания ГМ со статистически значимо более высоким содержанием жиров ($p=0,031$) и энергетической ценностью ($p=0,036$). Уровни лептина грудного молока матерей с прегравидарными избыточной МТ / ожирением были статистически значимо выше аналогичного показателя молока матерей с нормальной МТ ($p=0,035$). Содержание белка в молоке в первый месяц коррелировало с уровнем лактозы в ГМ как при срочных родах, так и при преждевременных. Установлена взаимосвязь между уровнями адипонектина и концентрацией лактозы в грудном молоке матерей недоношенных детей. Выявлены статистически значимые корреляции между адипонектином ГМ и возрастом матерей доношенных новорожденных, лептином ГМ и прегравидарными МТ, ИМТ, МТ женщин накануне срочных родов, лептином и z-score МТ, z-score длины тела у доношенных новорожденных.

Выводы. Выявленные особенности содержания адипокинов и макронутриентов в грудном молоке, их связь с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями новорожденных могут определять долговременную роль материнского молока как фактора метаболического программирования. Необходимы дополнительные исследования для оценки клинической значимости изменений основных компонентов молока на постнатальном этапе, влияния таких изменений на рост и развитие младенцев.

Ключевые слова: грудное молоко, лептин, адипонектин, макронутриенты, доношенный новорожденный, недоношенный новорожденный, индекс массы тела, ожирение

Prylutskaya V.¹ ✉, Glushchenko M.², Krivenok D.², Pashkevich L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Adipokines and Macronutrients Content in Breast Milk: Relationship with Maternal Characteristics and Anthropometric Parameters of Full-Term and Preterm Newborns

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design – Prylutskaya V.; collection of material – Prylutskaya V., Glushchenko M., Krivenok D., Pashkevich L.; statistical processing of data, analysis and interpretation of results, writing the text – Prylutskaya V.; editing – Prylutskaya V.

Submitted: 16.08.2022

Accepted: 26.09.2022

Contacts: 2489861@rambler.ru

Abstract

Introduction. Breast milk (BM) is a unique heterogeneous array of essential macronutrients and micronutrients, hormones, immunoglobulins and other bioactive molecules providing an optimal nutritional source for infants. Breastfeeding offers both short and long-term benefits to babies.

Purpose. To analyze the features of adipokines and macronutrients content in breast milk and to assess their relationship with maternal characteristics and anthropometric parameters of full-term and preterm newborns

Materials and methods. The prospective study involved 35 mother-child couples who received medical care at the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" from May to July 2022. The age of mothers was 32.0 (27.0–35.0) years, pregravid BMI was 24.1 (20.2–29.3) kg/m². Two groups of women were assigned according to the term of delivery: group 1 (Gr1) – at 266 (259–280) days of gestation (full-term pregnancy) (n=18), group 2 (Gr2) – at 190 (182–196) days of gestation (n=17). The body weight of Gr1 children was 3360 (2940–3530) g, Gr2 – 860 (800–890) g, p<0.001. Breast milk samples were collected on day 16.0 (10.0–29.0) of infant life. Protein, fat and carbohydrates content and energy values in whole homogenized breast milk were determined by infrared spectrometry. Leptin and adiponectin were analyzed by enzyme immunoassay.

Results. BM leptin concentration was 0.109 (0.043–0.152) ng/ml in all subjects, BM adiponectin content was 5.31 (4.21–7.76) ng/ml. Leptin and adiponectin levels in newborns of both Gr1 and Gr2 did not differ (p=0.228 and p=0.368, respectively). Statistically significant differences in fat content and energy value of breast milk received by newborns of two study groups were revealed.

Preterm infants received as nutrition BM with statistically significantly higher fat content (p=0.031) and energy value (p=0.036). Breast milk leptin levels in mothers with pre-pregnancy overweight/obesity were statistically significantly higher than those of mothers with normal BW (p=0.035). Protein content in milk during the first month correlated with lactose levels in BM in both term and preterm births. The relationship between adiponectin levels and lactose concentration in breast milk of preterm newborns mothers was established. Statistically significant correlations were established between BM adiponectin and the age of full-term newborns mothers, BM leptin and pre-gravid BW, BMI, and BW of women on the eve of term labor, BM leptin and z-score BW, and z-score body length in full-term newborns.

Conclusions. The revealed features of adipokines and macronutrients content in breast milk, their relationship with maternal characteristics and anthropometric indicators of newborns may determine the long-term role of maternal milk as a metabolic programming factor. Additional studies are needed to assess clinical significance of postnatal changes in main milk components and the impact of such changes on infant growth and development.

Keywords: breast milk, leptin, adiponectin, macronutrients, term newborn, preterm newborn, body mass index, obesity

■ ВВЕДЕНИЕ

Ключевой составляющей здорового питания новорожденных и детей первого года жизни является материнское молоко, которое обеспечивает гармоничное физическое, психомоторное и интеллектуальное развитие малышей, противоинфекционную защиту, резистентность к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды [1]. Триада «мать – грудное молоко – ребенок» является системой, которая обеспечивает эффективное функционирование в постнатальном периоде. Грудное

молоко (ГМ) признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) эталоном вскармливания детей первых 6 месяцев жизни.

Грудное молоко представляет собой уникальную гетерогенную композицию незаменимых макроэлементов и микроэлементов, гормонов, иммуноглобулинов и других биоактивных молекул [2, 3], которые обеспечивают оптимальный источник питания для доношенных и недоношенных (при фортификации) детей. Грудное вскармливание дает младенцам как краткосрочные (сон, аппетит), так и долгосрочные преимущества (рост и развитие, поведение и темперамент), включая снижение риска хронических неинфекционных заболеваний [3, 4]. Отсутствие грудного вскармливания ассоциировано с повышенным риском развития аллергических состояний, ожирения и/или избыточной массы тела (МТ) в детском возрасте. Показано, что протективная эффективность ГМ обусловлена наличием биоактивных молекул, которые динамично реагируют на состояние матери и могут положительно модулировать энергетический обмен и воспалительные реакции у младенцев и матерей [2]. Продемонстрированы многочисленные преимущества ГМ для недоношенных по сравнению с использованием смесей, включая меньшую частоту непереносимости питания, особенно у детей с экстремально низкой и очень низкой МТ, снижение вероятности некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных и позднего сепсиса [5].

Основными компонентами грудного молока являются макронутриенты (белки, жиры и углеводы). Эти макроэлементы имеют наибольший удельный вес в материнском молоке и уступают по содержанию только воде. Результаты исследований последних десятилетий убедительно продемонстрировали, что нутритивный и непитательный биоактивный состав ГМ варьируют в зависимости от срока беременности, стадии лактации и времени суток, способа сбора образцов ГМ. Состав питательных веществ изменяется также с учетом рациона питания женщины. K.F. Michaelsen и соавт. [6] при исследовании 2554 образцов ГМ от 224 матерей, родивших в срок, показано, что среднее содержание белков, жиров, углеводов и энергетическая ценность были равны 9,0 г/л, 39,0 г/л, 71,9 г/л и 696 ккал/л соответственно. Однако концентрация макроэлементов сильно различалась. Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что содержание компонентов в образцах ГМ с наибольшими значениями (97,5 процентиль) было соответственно в 2,3, 4,8, 1,2 и 2,3 раза выше, чем в образцах с наименьшими значениями (2,5 процентиля).

Таблица 1
Содержание макронутриентов и энергетическая ценность грудного молока при доношенной беременности [6]

Table 1

Macronutrient content and energy value of breast milk in full-term pregnancy [6]

Показатель	Процентили (%)					Соотношение 97,5/2,5
	2,5	10	50	90	97,5	
Белок, г/100 мл	0,63	0,69	0,86	1,14	1,43	2,3
Жиры, г/100 мл	1,84	2,38	3,61	5,46	8,90	4,8
Углеводы, г/100 мл	64,2	68,4	72,4	75,2	76,5	1,2
Энергетическая ценность, ккал/100 мл	50,0	55,7	66,8	84,0	111,5	2,3

Таблица 2
Содержание пищевых ингредиентов грудного молока в зависимости от срока родов и периода лактации
Table 2
Nutritional content of breast milk depending on delivery term and lactation period

Ингредиент	Срочные роды		Преждевременные роды	
	«Раннее» молоко (8–11-й день)	«Позднее» молоко (26–29-й день)	«Раннее» молоко (8–11-й день)	«Позднее» молоко (26–29-й день)
Белок, г/100 мл	1,7±0,18	1,29±0,09	1,86±0,19	1,41±0,08
Жиры, г/100 мл	2,9±0,7	3,05±0,25	4,14±1,01	4,09±0,29
Лактоза, г/100 мл	5,98±0,73	6,51±0,56	5,55±0,35	5,97±0,35
Энергетическая ценность, ккал/100 мл	59±6	63±2	71±8	70±9

Лактогенез у женщин имеет несколько стадий. На протяжении первого месяца после родов ГМ претерпевает существенные изменения, проходя этапы молозива, переходного и зрелого молока [7]. Состав грудного молока также существенно различается с учетом срока родоразрешения [8], что отражено в табл. 2.

Гормоны (лептин, адипонектин, грелин, инсулин, резистин, обестатин и апелин) были относительно недавно идентифицированы в составе ГМ. Существующие данные подтверждают роль этих гормонов ГМ в программировании метаболизма новорожденного [9, 10]. Доказано, что гормоны ГМ участвуют в регуляции процесса роста младенцев и формировании состава тела и способствуют снижению риска ожирения и сахарного диабета у детей и взрослых, которые находились на грудном вскармливании в младенчестве [4, 11, 12].

Самым изученным адипокином является лептин, впервые открытый в 1994 году как гормон пептидной природы, состоящий из 167 аминокислот (16,2 кДа). Лептин в основном синтезируется и секретируется адипоцитами белой жировой ткани как продукт экспрессии гена ожирения (Ob). В процессе развития лептин играет важную роль в ангиогенезе, костном метаболизме, гематологической дифференцировке, развитии головного мозга и становлении процесса роста [13]. Лептин оказывает существенное влияние на формирование чувства насыщения, энергетический баланс и контролирует массу тела, участвует в регуляции белкового и липидного обменов [14]. Взаимодействие лептина с инсулином обеспечивает контроль гликемии. Позже было установлено, что лептин также вырабатывается в желудке, плаценте и молочной железе. Доказано, что желудочный лептин участвует в краткосрочном контроле потребления пищи, а адипоцитарный обеспечивает долгосрочную регуляцию потребления пищи и накопление энергии [15]. Лептин оказывает все свои эффекты через свои специфические рецепторы (OB-R).

Два механизма обеспечивают присутствие лептина в ГМ. Во-первых, предполагается, что лептин материнской плазмы проникает в ГМ посредством диффузии или рецептор-опосредованного транспорта [9, 15]. Во-вторых, эпителиальные клетки молочных желез могут продуцировать небольшое количество лептина [16]. Оба механизма обеспечивают содержание лептина в молоке, однако вклад каждого в конечное количество лептина в ГМ активно дискутируется. В отличие от доношенных детей, находящихся на свободном грудном вскармливании *ad libitum*, что

обеспечивает формирование механизмов контроля аппетита, глубоконедоношенные получают питание через назогастральный или орогастральный зонд с ежедневным увеличением объема кормления, пока их функции сосания и глотания не достигнут той степени зрелости, чтобы этих младенцев можно было кормить через рот [17]. Соответственно, механизм действия лептина у глубоконедоношенных детей не может быть связан с передачей сигналов о насыщении. Доказано, что рецепторы лептина присутствуют в апикальных и базолатеральных клетках желудка, а также в дуоденальных, тощекишечных и подвздошных энтероцитах [18]. Уровни лептина в материнском молоке положительно коррелируют с уровнями циркулирующего лептина сыворотки крови у младенцев [19]. Лептин является трофическим фактором, который стимулирует пролиферацию слизистой оболочки тонкой кишки и предотвращает апоптоз [20, 21]. В исследовании на животных подкожная инъекция лептина крысам с резекцией 75% кишечника (животная модель синдрома короткой кишки) показала более высокую массу тела и вес слизистой оболочки тощей и подвздошной кишки, а также значительно увеличилась высота ворсинок и длина крипт по сравнению с крысами контрольной группы [21]. Joungh K.E. и соавт. полагают, что лептин молока всасывается через желудочно-кишечный тракт и способствует росту тонкой кишки посредством местного трофического действия и/или системного действия в качестве фактора роста [22].

Лептин ГМ присутствует в относительно высокой и переменной концентрации, которая обычно снижается в динамике лактации. В настоящее время проведен целый ряд исследований содержания лептина в ГМ человека и его потенциального влияния на контроль массы и состава тела у младенцев. Данные об основных исследованиях, посвященных изучению содержания адипокинов в грудном молоке, систематизированы в табл. 3.

Все исследования, представленные в табл. 3, включали определение уровня лептина в обезжиренном молоке. Однако используемая методология часто различалась и результаты показывали широкий диапазон уровней концентрации лептина и адипонектина в каждом отдельном исследовании. Bronsky J. и соавт. [24] продемонстрировали, что уровень лептина был значительно ниже у матерей, родивших недоношенных, по сравнению с родившими доношенных детей. Интересно, что это исследование также показало, что концентрация лептина была выше у матерей, родивших мальчиков, чем у родивших девочек, но различия не были достоверными. В исследовании Miralles O. и соавт. [26] при анализе состава ГМ женщин с нормальной массой тела не выявлено значимых корреляций между концентрацией лептина в ГМ и массой тела новорожденного.

В проведенном Karatas Z. и соавт. [28] исследовании выполнен анализ содержания гормона насыщения лептина и гормона голода грелина в переднем и заднем молоке и оценена возможная связь этих уровней с возрастом и ростом доношенных здоровых детей на исключительно грудном вскармливании. Исследователи установили, что при первом и втором посещениях (на втором и пятом месяце жизни) снижение уровня грелина и повышение уровня лептина в заднем молоке может быть связано с формированием самоконтроля аппетита и объема пищи при вскармливании младенцев исключительно ГМ.

Dundar N.O. и соавт. [23] выявили, что грудное молоко женщин, родивших маловесных, крупновесных и нормовесных детей, имело различные уровни лептина,

Таблица 3
Сведения об основных исследованиях содержания лептина и адипонектина в грудном молоке женщин
Table 3
Details of key studies on leptin and adiponectin in women's breast milk

Автор, год	Число наблюдений	Возраст детей	Метод исследования	Уровень адипокина в грудном молоке, нг/мл
Dundar и соавт. (2005) [23]	47	15 дней	РИА	Лептин: нормовесные новорожденные – 18,4±2; крупновесные – 28,5±4,4; маловесные – 13,4±2,2
Bronsky и соавт. (2006) [24]	59	1-я неделя	ИФА	Лептин: 0,50±0,05; адипонектин: 13,7±0,8
Martin и соавт. (2006) [25]	158	1 день – 12 месяцев	РИА	Адипонектин: 17,7 (4,2–87,9)
Miralles и соавт. (2006) [26]	28	1-й месяц	ИФА	Лептин: 0,156±0,039
Weyermann и соавт. (2007) [27]	651	33–71 день	ИФА	Лептин: 0,175 (0–4,12), ИМТ <20 кг/м²: 0,12±0,13, ИМТ 20–24,9 кг/м²: 0,23±0,26, ИМТ 25–29,9 кг/м²: 0,39±0,34, ИМТ >30 кг/м²: 0,81±0,89; адипонектин: 10,9 (0,8–110,0), ИМТ <20: 12,8±9,7, ИМТ 20–24,9 кг/м²: 12,8±10,4, ИМТ 25–29,9 кг/м²: 11,8±9,1, ИМТ >30 кг/м²: 14,8±12,1
Karatas и соавт. (2011) [28]	26	2-й месяц	ИФА	Лептин: переднее молоко – 0,33 (0,28–0,50), заднее молоко – 0,40 (0,15–2,34)
Eilers и соавт. (2011) [29]	77	3-й день, 28-й день	РИА	Лептин: доношенные – 0,65±0,67 и 0,5±0,4, недоношенные – 0,7±0,79 и 0,5±0,4
Fields и соавт. (2012) [30]	19	1-й месяц	ИФА	Лептин: 0,0918±0,0470
Brunner и соавт. (2015) [31]	152, 120	6 недель, 4 месяца	РИА	Лептин: 6 недель – 0,11 (0,01–0,28), 4 месяца – 0,09 (0,01–0,17); адипонектин: 6 недель – 10,93±8,34, 4 месяца – 10,36±9,40
Chan и соавт. (2018) [32]	430	4-й месяц	ИФА	Лептин: 0,349 (0,031–3,968)
Sadr Dadres и соавт. (2019) [33]	135, 125	1-й месяц, 3-й месяц	ИФА	Лептин: 0,640 (0,075–4,318) и 0,484 (0,055–6,576)
Logan и соавт. (2019) [34]	668, 445, 69	6-я неделя, 6-й месяц, 1 год	ИФА	Лептин: 388,8 (12–3941), 269,6 (0,3–2077) и 320,4 (15,5–1475)
Kocaadam и соавт. (2019) [35]	65: 34 – доношенные, 31 – недоношенные	15–30 дней	ИФА	Лептин: доношенные – 0,0±2,3, недоношенные – 2,0±2,5; адипонектин: доношенные – 22,9±9,7, недоношенные – 24,6±14,3
Schneider-Worthington и соавт. (2021) [36]	25	1-й месяц	ИФА	Лептин: 0,47±0,4; адипонектин: 14,90±9,19

Примечания: РИА – радиоиммунный анализ; ИФА – иммуноферментный анализ.

особенно в течение первого месяца жизни. У маловесных к сроку гестации детей установлены более высокие прибавки антропометрических показателей за первые 15 дней жизни по сравнению с крупно- и нормовесными новорожденными, а уровни лептина в ГМ были статистически значимо ниже в группе маловесных (13,4±2,2

против $28,5 \pm 4,4$ и $18,4 \pm 2$ нг/мл). В возрасте 1 месяца уровни лептина в грудном молоке были значительно ниже в группе крупновесных, чем в группе нормовесных младенцев ($15,5 \pm 4,9$ и $19,4 \pm 1,7$ нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Различий между тремя группами в возрасте 2 и 3 месяцев не было ($p > 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что присутствие лептина в грудном молоке может играть важную роль в росте, аппетите и регуляции питания в младенчестве, особенно в ранний период лактации.

Адипонектин – адипокин, состоящий из 247 аминокислот (27 кДа). В крови идентифицировано три циркулирующих олигомера адипонектина (низко-, средне- и высокомолекулярный), каждый из которых обладает конкретной дискретной биологической активностью. Высокомолекулярный олигомер является более активной и распространенной формой адипонектина во внутриклеточном пространстве, низкомолекулярный адипонектин преобладает в кровеносном русле [37]. Адипонектин участвует в регуляции метаболизма липидов и глюкозы и стимуляции приема пищи, в снижении расхода энергии и регуляции воспаления [10]. Хотя адипонектин в основном синтезируется адипоцитами, установлено, что он может быть синтезирован эпителиальными клетками молочных желез [38]. Адипонектин наряду с лептином является наиболее изучаемым адипокином ГМ [25, 38, 39]. В ГМ преобладает высокомолекулярный адипонектин, который может повышать чувствительность к инсулину и метаболический контроль и подавлять воспаление.

Определение Adipo-R1 в тонком кишечнике новорожденных мышей, экспрессия Adipo-R1 и Adipo-R2 в эпителии толстой кишки позволили сделать заключение о роли адипонектина грудного молока в становлении процессов роста и развития млекопитающих. Рецепторы адипонектина (Adipo-R1) экспрессируются в первичной кишке и тонкой кишке во рту эмбриона и в тканях плода человека [40], а уровни адипонектина в материнском молоке положительно коррелируют с уровнями циркулирующего адипонектина у младенцев [19], если предполагать, что адипонектин грудного молока может всасываться через желудочно-кишечный тракт и поступать в кровоток.

Сводные данные о дизайне и результатах исследований содержания адипонектина в грудном молоке также представлены в табл. 3. В работе Martin L.J. и соавт. (2006) средние уровни адипонектина в грудном молоке составляли 17,7 нг/мл (диапазон от 4,2 до 87,9 нг/мл), выявлены отрицательная связь уровней адипонектина ГМ с продолжительностью лактации и положительная – с прегравидарным ИМТ женщины [25]. Weyermann M. и соавт. отметили связь высоких уровней гормона в ГМ и избыточной массы тела младенцев в возрасте двух лет жизни, находившихся на естественном вскармливании не менее 6 месяцев [27]. В исследовании Brunner S. и соавт. выявлена обратная корреляция концентрации адипонектина грудного молока с антропометрическими показателями младенцев до 4 месяцев жизни [31].

Таким образом, влияние грудного вскармливания на здоровье развивающегося ребенка многогранно. Трудно оценить влияние отдельных компонентов грудного молока. Основными исследуемыми метаболическими эффектами грудного молока в настоящее время являются регуляция роста и развития в неонатальном периоде, в детстве и во взрослом возрасте, формирование и контроль аппетита, программирование энергетических потребностей и регуляция состава тела. Протективный эффект материнского молока в отношении формирования ожирения в более старшем возрасте обусловлен не только составом (количеством и качеством белкового,

жирового и углеводного компонентов), но и содержанием адипокинов и других биологически активных компонентов. Грудное вскармливание важно для недоношенных, маловесных и крупновесных детей, для которых преимущества молока матери являются особенно ценными. Большинство исследователей признают важность валидации методологии сбора и исследований образцов ГМ, дальнейшего изучения для лучшего понимания механизма действия метаболических гормонов ГМ и их влияния на исходы у младенцев [4, 5, 9, 10, 26, 41]. В доступной литературе отсутствуют сведения об изучении закономерностей содержания лептина и адипонектина ГМ в Республике Беларусь, что обосновывает актуальность проведения данного исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить содержание адипокинов и макронутриентов в грудном молоке, оценить связь с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями доношенных и недоношенных новорожденных детей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании приняли участие 35 диад мать – дитя, получавших медицинскую помощь в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период с мая по июль 2022 г. Возраст матерей составил 32,0 (27,0–35,0) года, прегравидарный ИМТ – 24,1 (20,2–29,3) кг/м². Выделено 2 группы в зависимости от срока родоразрешения женщин: группа 1 (Гр1) – в сроке доношенной беременности 266 (259–280) дней (n=18), группа 2 (Гр2) – в сроке 190 (182–196) дней (n=17), соответствующем недоношенной гестации. Характеристика матерей и новорожденных детей обследованных групп представлена в табл. 4. Матери детей групп наблюдения были сопоставимы по возрасту, прегравидарной МТ, паритету беременности и родов. Прибавки массы за время беременности были существенно выше у матерей доношенных детей (10,0 (5,5–11,5) кг против 1,5 (1,0–6,0) кг, $p=0,003$). Масса тела детей Гр1 составила 3360 (2940–3530) г, Гр2 – 860 (800–890) г ($p<0,001$). Группы были сопоставимы по полу. Недоношенные новорожденные статистически значимо чаще были рождены путем операции кесарева сечения (16 (94,1%) против 8 (44,4%), $p=0,004$), имели существенно ниже оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни.

Тип исследования – «случай – контроль». Использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования. Все стадии исследования соответствовали международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Критерии включения: информированное согласие матери ребенка, достаточный объем ГМ. Критерии исключения: воспалительные заболевания молочных желез, соматическая патология в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, употребление психоактивных веществ женщиной в период лактации, диагностированные хромосомные заболевания и множественные врожденные пороки развития у новорожденного.

При оценке антропометрического статуса новорожденных дополнительно рассчитан показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных

Таблица 4

Характеристика матерей и новорожденных детей обследованных групп, Me (25%–75%)

Table 4

Characteristics of mothers and newborns of study groups, Me (25%–75%)

Показатель	Группа 1, n=18	Группа 2, n=17	Статистическая значимость раз- личий
Матери			
Возраст, лет	33,0 (30,0–35,0)	32,0 (27,0–36,0)	U=122,0, p=0,314
Прегавивидарная масса тела, кг	70,5 (58,0–87,0)	64,0 (54,0–78,5)	U=94,5, p=0,140
Рост, см	162 (160–165)	165 (161–170)	U=92,5, p=0,121
Прегавивидарный ИМТ, кг/м ²	27,4 (22,4–33,2)	22,5 (19,3–28,8)	U=76,0, p=0,032
Гестационная прибавка массы тела, кг	10,0 (5,5–11,5)	1,5 (1,0–6,0)	U=52,5, p=0,003
Масса тела накануне родов, кг	83,0 (68,0–102,0)	65,0 (55,0–80,0)	U=66,0, p=0,012
Беременность по счету	2,0 (1,0–4,0)	1,0 (1,0–3,0)	U=117,0, p=0,241
Повторнородящие женщины, абс. (%)	9 (50,0)	4 (23,5)	$\chi^2_{20}=1,61$, p=0,204
Роды по счету	1,5 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–1,0)	U=108,5, p=0,146
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	4 (22,2)	0 (0)	$\chi^2=5,82$, p<0,05
Прегавивидарные избыточная МТ / ожирение, абс. (%)	10 (55,6)	7 (41,2)	$\chi^2=0,78$, p=0,376
Кесарево сечение, абс. (%)	8 (44,4)	16 (94,1)	$\chi^2=10,01$, p=0,004
Новорожденные дети			
Гестационный возраст, сут.	266 (259–280)	190 (182–196)	U=0,0, p<0,001
Пол, абс. ч. (%): женский мужской	7 (38,9) 11 (61,1)	4 (23,5) 13 (76,5)	Fдв=0,165; p=0,470
Масса тела, г	3360 (2940–3530)	860 (800–890)	U=1,0, p<0,001
Z-score МТ	0,25 (–0,29–1,09)	–0,46 (–1,08–0,35)	U=103,0, p=0,102
Перцентили МТ	59,9 (38,8–86,2)	32,2 (14,0–63,9)	U=103,0, p=0,102
Длина тела, см	51,0 (50,0–54,0)	34,0 (32,0–35,0)	U=1,0, p<0,001
Z-score ДТ	1,52 (0,82–2,06)	–0,48 (–1,37 – –0,29)	U=26,0, p<0,001
Перцентили ДТ	93,5 (79,4–98,0)	31,7 (8,5–38,6)	U=26,0, p<0,001
ИМТ, кг/м ²	12,7 (11,6–13,4)	7,7 (7,2–8,4)	U=2,0, p<0,001
Коэффициент гармоничности, кг/м ³	25,2 (22,6–25,9)	22,6 (20,4–25,6)	U=112,0, p=0,181
Окружность головы, см	34,5 (33,0–35,0)	24,0 (23,0–25,0)	U=7,0, p<0,001
Окружность груди, см	33,5 (32,0–34,0)	22,0 (22,0–22,0)	U=1,0, p<0,001
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин., баллы	8 (8–8)	6 (6–6)	U=31,0, p<0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин., баллы	8 (8–9)	6 (6–6)	U=17,0, p<0,001

антропометрических показателей новорожденных использовали программу INTERGROWTH-21st [42].

Образцы ГМ собраны на 16,0 (10,0–29,0) сутки жизни младенцев путем сцеживания молока матерями в утреннее время. Содержание белка, жира, лактозы и энергетическую ценность в цельном незамороженном гомогенизированном грудном молоке определяли с использованием анализатора грудного молока Miris HMA (Human Milk Analyzer) компании Miris AB (Швеция), работающего по принципу инфракрасной спектроскопии. Собранные образцы грудного молока параллельно отбирали в микроцентрифужные пробирки, помещали их в морозильную камеру и хранили

не более одного месяца при температуре -20°C до дальнейшего анализа уровня адипокинов. Уровни лептина и адипонектина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора TECAN Austria GmbH в пробе грудного молока, после удаления липидной фракции методом центрифугирования. Уровни адипокинов определяли с использованием коммерческих наборов Leptin Sandwich ELISA (DRG International Inc., Germany) и Human ADP (adiponectin) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotest Co., Ltd, China) согласно инструкциям производителей.

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. Учитывая распределение большинства признаков в группах исследования, отличное от нормального, использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25%–75%). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (n (%)). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий с поправкой Йетса (χ^2_{Y}), точный критерий Фишера (F). Направление и силу корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа показателей адипокинов, макронутриентов и энергетической ценности ГМ во всей выборке и обследованных группах представлены в табл. 5. Концентрация лептина в грудном молоке всех обследованных женщин на 16,0 (10,0–29,0) сутки после родов составила 0,109 (0,043–0,152) нг/мл, с минимальным значением 0,021 нг/мл, максимальным – 0,717 нг/мл, что согласуется с результатами других исследований в данном периоде лактации [26, 27, 30]. Содержание адипонектина колебалось в диапазоне от 2,31 нг/мл (минимум) до 25,50 нг/мл (максимум), с Me (25%–75%), составившими 5,31 (4,21–7,76) нг/мл. Содержание лептина и адипонектина с учетом срока гестации новорожденных детей не имело значимых различий ($p=0,228$ и $p=0,368$ соответственно). Уровни белка и лактозы при сравнении групп доношенных и недоношенных новорожденных не имели существенных различий, что, возможно, обусловлено размером выборки. Нами установлены статистически значимые различия в содержании жиров и энергетической ценности получаемого новорожденными обследованных групп грудного молока. Недоношенные новорожденные получали в качестве продукта питания ГМ со статистически значимо более высокими содержанием жиров (4,67 (4,01–5,22) против 3,49 (2,22–5,32) г/100 мл, $p=0,031$) и энергетической ценностью субстрата (82,4 (76,3–88,7) против 69,3 (60,3–80,3) ккал/100 мл, $p=0,036$). Наши результаты по концентрациям макронутриентов (белки, углеводы, жиры), высокой вариабельности содержания липидов в грудном молоке соответствуют результатам аналогичных исследований у недоношенных младенцев [43, 44].

Таблица 5

Содержание адипокинов, макронутриентов и энергетическая ценность грудного молока в обследованных группах, Ме (25%–75%)

Table 5

Adipokines and macronutrients content, and energy value of breast milk in study groups, Me (25%–75%)

Компонент	Всего, n=35	Группа 1, n=18	Группа 2, n=17	Статистическая значимость различий
Лептин, нг/мл	0,109 (0,043–0,152)	0,109 (0,043–0,261)	0,086 (0,043–0,109)	$U_{1-2}=116,0$, $p=0,228$
Адипонектин, нг/мл	5,31 (4,21–7,76)	5,15 (4,02–7,49)	6,01 (4,44–8,36)	$U_{1-2}=63,0$, $p=0,368$
Белок, г/100 мл	1,20 (1,12–1,42)	1,17 (1,14–1,43)	1,18 (1,12–1,35)	$U_{1-2}=123,0$, $p=0,330$
Жиры, г/100 мл	4,06 (3,26–5,52)	3,49 (2,22–5,32)	4,67 (4,01–5,22)	$U_{1-2}=87,0$, $p=0,031$
Углеводы, г/100 мл	8,20 (7,73–8,32)	8,04 (7,73–8,27)	8,22 (8,12–8,34)	$U_{1-2}=110,0$, $p=0,161$
Энергетическая ценность, ккал/100 мл	76,8 (66,5–88,3)	69,3 (60,3–80,3)	82,4 (76,3–88,7)	$U_{1-2}=89,0$, $p=0,036$

Во всей выборке и Гр1, Гр2 нами не установлены значимые корреляционные связи между содержанием лептина и уровнями основных анализируемых макронутриентов ГМ, что отражено в табл. 6. В группе 2 выявлена отрицательная средней силы корреляционная взаимосвязь между уровнями адипонектина и лактозы ($r_s=-0,678$, $p<0,05$). Содержание белка в молоке в первый месяц тесно ассоциировано с уровнем лактозы в ГМ как при родах в срок, так и при преждевременных родах ($r_s=-0,511$, $p<0,05$ и $r_s=-0,533$, $p<0,05$ соответственно).

Нами установлена значимая корреляция между адипонектином ГМ и возрастом матерей при доношенной беременности ($r_s=0,599$, $p<0,05$), что представлено в табл. 7. Выявлены ассоциации между прибавкой МТ за время беременности и содержанием углеводов в ГМ у преждевременно родивших женщин ($r_s=-0,640$, $p<0,05$). Корреляционный анализ связи анализируемых гормональных маркеров у доношенных новорожденных на 10–29-е сутки жизни и антропометрических показателей их матерей показал статистически значимую прямую связь между лептином ГМ и прегравидарными МТ ($r_s=0,710$), ИМТ ($r_s=0,705$), МТ женщины накануне родов ($r_s=0,793$). Важно отметить, что целый ряд исследователей изучали влияние ИМТ матери во время беременности на содержание лептина в ГМ. Logan C.A. и соавт. (2019) показали, что концентрация лептина в молоке на 6-й неделе, 6-м месяце и после одного года грудного вскармливания связана с ИМТ матери [34]. Chan D. и соавт. (2018) выявили сильную корреляцию между прегравидарным ИМТ матери и концентрацией лептина в ГМ, более низкие уровни лептина в молоке у повторнородящих и возрастных женщин [32]. Кроме того, высокая концентрация лептина в молоке была ассоциирована с ИМТ ребенка. Fields D.A. и соавт. [30] и Sadr Dadres и соавт. [33] независимо показали, что концентрация лептина в молоке статистически значимо коррелировала с ИМТ матери до беременности и после родов.

Данные табл. 8 свидетельствуют об отсутствии статистически значимых связей между гестационным возрастом и большинством компонентов ГМ в Гр1 и Гр2, хотя во всей выборке отмечалась отрицательная корреляционная связь энергетической

Таблица 6
Коэффициенты корреляции между измеренными компонентами грудного молока
Table 6
Correlation coefficients between the measured components of breast milk

Показатель	Лептин	Адипонектин	Белок	Жиры	Лактоза	Энергетическая ценность
Все женщины						
Лептин	1,000	0,062	0,093	-0,151	-0,166	-0,145
Адипонектин		1,000	0,103	-0,163	-0,050	-0,185
Белок			1,000	-0,365*	-0,516*	-0,260
Жиры				1,000	0,529*	0,968*
Углеводы					1,000	0,587*
Энергетическая ценность						1,000
Срочные роды						
Лептин	1,000	0,123	0,088	-0,297	-0,091	-0,220
Адипонектин		1,000	0,108	-0,192	0,288	-0,211
Белок			1,000	-0,157	-0,511*	-0,137
Жиры				1,000	0,294	0,977*
Углеводы					1,000	0,362
Энергетическая ценность						1,000
Преждевременные роды						
Лептин	1,000	0,280	-0,088	0,111	-0,045	-0,025
Адипонектин		1,000	0,118	-0,477	-0,678*	-0,688*
Белок			1,000	-0,418	-0,533*	-0,221
Жиры				1,000	0,736*	0,936*
Углеводы					1,000	0,803*
Энергетическая ценность						1,000

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

ценности и срока гестации ($r_s = -0,406$, $p < 0,05$). Correia L. и соавт. (2021) при анализе 127 проб молока от 73 матерей, родивших 92 новорожденных, выявили, что содержание энергии и макроэлементов в материнском молоке недоношенных детей значимо и положительно связано со степенью недоношенности и артериальной гипертензией [45]. Нами установлены умеренные прямые корреляционные связи между содержанием молочного лептина и z-score МТ ($r_s = 0,433$, $p < 0,05$), z-score ДТ ($r_s = 0,560$, $p < 0,05$) у доношенных новорожденных, уровнем адипонектина и z-score ДТ ($r_s = 0,519$, $p < 0,05$) детей Гр1.

С целью оценки влияния нарушения жирового обмена женщин на уровни адипокинов грудного молока проведен дополнительный статистический анализ. Все новорожденные были разделены на 2 подгруппы: ГрО ($n = 17/35$, 48,6%) – младенцы от матерей с прегравидарными избыточной МТ / ожирением, ГрН ($n = 18/35$, 51,4%) – новорожденные от матерей с нормальной массой тела. Нами не выявлено статистически значимых различий содержания адипонектина, белков, жиров и углеводов ($p = 0,364$, $p = 0,921$, $p = 0,662$ и $p = 0,781$ соответственно). Уровни лептина грудного молока в ГрО были значимо выше аналогичного показателя в ГрН (0,130 (0,086–0,261) нг/мл против 0,076 (0,043–0,109) нг/мл, $U = 65,5$, $p = 0,035$).

Таблица 7

Коэффициенты корреляции между уровнями адипокинов, макронутриентов в грудном молоке и возрастом и антропометрическими показателями матерей с учетом срока родоразрешения
Table 7

Correlation coefficients between adipokine and macronutrient levels in breast milk and maternal age and anthropometric parameters in relation to delivery term

Компонент грудного молока	Показатель матерей				
	Возраст	МТ	Прибавка МТ	ИМТ	МТ накануне родов
Все женщины					
Лептин	0,310	0,586**	0,098	0,583**	0,577**
Адипонектин	0,106	-0,154	0,068	-0,122	-0,161
Белок	0,233	0,113	0,190	0,189	0,204
Жиры	-0,247	-0,102	-0,478*	-0,157	-0,220
Углеводы	-0,080	-0,168	-0,384*	-0,257	-0,301
Энергетическая ценность	-0,149	-0,091	-0,483*	-0,145	-0,195
Срочные роды					
Лептин	0,429	0,710*	0,197	0,705*	0,793**
Адипонектин	0,599*	0,188	0,125	0,208	0,223
Белок	0,232	0,370	-0,464	0,338	0,209
Жиры	-0,028	-0,415	-0,437	-0,394	-0,443
Углеводы	0,027	-0,489	0,047	-0,507*	-0,393
Энергетическая ценность	-0,029	-0,373	-0,488	-0,365	-0,396
Преждевременные роды					
Лептин	0,112	0,314	-0,261	0,285	0,260
Адипонектин	-0,540	-0,523	0,380	-0,546	-0,513
Белок	0,165	-0,248	0,385	-0,163	0,011
Жиры	-0,326	0,526*	-0,301	0,393	0,387
Углеводы	-0,004	0,420	-0,640*	0,203	0,079
Энергетическая ценность	-0,179	0,494*	-0,339	0,360	0,361

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

Таблица 8

Коэффициенты корреляции между уровнями адипокинов, макронутриентов в грудном молоке и антропометрическими показателями новорожденных с учетом гестационного возраста
Table 8

Correlation coefficients between adipokines and macronutrient levels in breast milk and newborns anthropometric parameters in relation to gestational age

Компонент грудного молока	Показатель новорожденного						
	ГВ	МТ	Z-score МТ	ДТ	Z-score ДТ	ИМТ	Окружность головы
Все новорожденные							
Лептин	0,017	0,278	0,405*	0,293	0,397*	0,276	0,211
Адипонектин	-0,244	-0,147	-0,133	-0,059	0,101	-0,200	-0,189
Белок	0,233	0,290	0,313	0,235	0,256	0,391*	0,369*
Жиры	-0,442*	-0,332	0,084	-0,401*	-0,246	-0,309	-0,417
Углеводы	-0,187	-0,134	0,088	-0,118	0,011	-0,258	-0,313
Энергетическая ценность	-0,406*	-0,278	0,143	-0,343*	-0,176	-0,286	-0,386*

Окончание таблицы 8

Доношенные новорожденные							
Лептин	-0,359	0,329	0,433*	0,466	0,560*	0,188	0,173
Адипонектин	-0,259	0,165	0,186	0,327	0,519*	-0,071	-0,168
Белок	0,024	0,403	0,511*	0,142	0,157	0,588*	0,405
Жиры	-0,349	-0,281	0,025	-0,427	-0,209	-0,106	-0,321
Углеводы	-0,004	-0,046	-0,035	0,112	0,188	-0,242	-0,369
Энергетическая ценность	-0,287	-0,202	0,095	-0,357	-0,149	-0,052	-0,319
Недоношенные новорожденные							
Лептин	-0,345	-0,056	0,366	-0,140	0,366	0,171	-0,196
Адипонектин	0,187	-0,630	-0,580	-0,436	-0,580	-0,176	0,325
Белок	0,352	0,089	0,043	0,153	0,043	0,362	0,449
Жиры	-0,039	0,383	0,381	0,103	0,381	0,308	-0,154
Углеводы	0,020	0,261	0,181	0,184	0,181	0,052	-0,139
Энергетическая ценность	0,097	0,489*	0,413	0,227	0,413	0,406	-0,018

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

■ ВЫВОДЫ

1. В настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании основ формирования здоровья при грудном вскармливании, идентифицированы перинатальные факторы, которые могут способствовать эффективной лактации у матерей. Однако число исследований, посвященных изучению предикторов нарушений становления лактации, укорочения периода грудного вскармливания, в доступной литературе ограничено. Учитывая многогранность процесса грудного вскармливания, сложность регуляторных механизмов, представляется важным продолжить изучение состава ГМ при преждевременных родах, создании и функционировании банков индивидуального и донорского грудного молока, детализировать его метаболические эффекты и протективную направленность.
2. В результате проведенного исследования нами установлено, что концентрация лептина в ГМ всех обследованных женщин на 16,0 (10,0–29,0) сутки после родов составила 0,109 (0,043–0,152) нг/мл, содержание адипонектина – 5,31 (4,21–7,76) нг/мл. Уровни лептина и адипонектина с учетом срока гестации новорожденных детей не имели значимых различий ($p=0,228$ и $p=0,368$ соответственно). Выявлены статистически значимые различия в содержании жиров и энергетической ценности ГМ, получаемого новорожденными обследованных групп. Недоношенные новорожденные получали в качестве продукта питания ГМ со статистически значимо более высокими содержанием жиров ($p=0,031$) и энергетической ценностью ($p=0,036$).
3. Уровни лептина грудного молока матерей с прегравидарными избыточной МТ / ожирением были статистически значимо выше аналогичного показателя молока матерей с нормальной МТ ($p=0,035$).
4. Содержание белка в молоке в первый месяц тесно ассоциировано с уровнем лактозы в ГМ как при срочных родах, так и при преждевременных ($r_s=-0,511$, $p<0,05$ и $r_s=-0,533$, $p<0,05$). Установлена взаимосвязь между уровнями адипонектина и концентрацией макронутриентов (лактозы) в грудном молоке матерей недоношенных детей, что указывает на вклад данного адипокина в регуляцию метаболических процессов в период грудного вскармливания.

5. Установлена статистически значимая корреляция между адипонектином ГМ и возрастом матерей доношенных новорожденных ($r_s=0,599$, $p<0,05$), уровнем адипонектина и z-score ДТ доношенных младенцев. Корреляционный анализ ассоциации лептина грудного молока Гр1 и антропометрических показателей показал статистически значимую положительную связь: сильную – между лептином ГМ и прегравидарными МТ, ИМТ, МТ женщин накануне срочных родов, умеренную – между лептином ГМ и z-score МТ и z-score ДТ доношенных детей.
6. Выявленные особенности содержания адипокинов и макронутриентов в грудном молоке, их связь с материнскими характеристиками и антропометрическими показателями новорожденных могут определять долговременную роль материнского молока как фактора метаболического программирования. Необходимы дополнительные исследования для оценки клинической значимости изменений основных компонентов молока на постнатальном этапе, влияния таких изменений на рост и развитие у младенцев.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Victora C.G., Bahl R., Barros A.J., França G.V., Horton S., Krasevec J., Murch S., Sankar M.J., Walker N., Rollins N.C.; Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
2. Ballard O., Morrow A.L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49–74. doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002
3. Andreas N.J., Kampmann B., Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev*. 2015;91(11):629–35. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013
4. Smirnova N.N., Khavkin A.I., Novikova V.P., Kuprienko N.B., Belozertseva V.N., Zhestyannikova E.I. Composition of breast milk in obese mothers and its impact on the infant's development. *Vopr. prakt. pediatrii. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(1):166–176. doi: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176. (in Russian)
5. Bhatia J. Human Milk for Preterm Infants and Fortification. *Nestlé Nutrition Institute workshop series*. 2016;86:109–19. doi: 10.1159/000442730
6. Michaelsen K.F., Skafté L., Badsberg J.H., Jørgensen M. Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990;11(2):229–39. doi: 10.1097/00005176-199008000-00013
7. Tkachenko A.K., Ustinovich A.A. (ed.) *Neonatology*. Minsk: Vyshejschaya shkola. 2021; 575 p. (in Russian)
8. Volodin N.N. (ed.) *Neonatology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 848 p. (in Russian)
9. Sinkiewicz-Darol E., Adamczyk I., Łubiech K., Pilarska G., Twarużek M. Leptin in Human Milk – One of the Key Regulators of Nutritional Programming. *Molecules*. 2022;27:3581. doi: 10.3390/molecules27113581
10. Prylutska V.A., Solntseva A.V. Current views on the impact of breast milk adipocytokines on growth and development of children during the first months of life (a review). *Reproductive health. Eastern Europe*. 2016;6(3):367–379. (in Russian)
11. Yan J., Liu L., Zhu Y., Huang G., Wang P.P. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:1267. doi: 10.1186/1471-2458-14-1267
12. Prylutska V.A., Sukalo A.V. Influence of breastfeeding on anthropometric indicators and hormonal status of large and small for gestational age children in the dynamics of the first two years of life. *Medical Journal*. 2022;2:107–113. Available at: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.2.107>. (in Russian)
13. Park H.K., Ahima R.S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24–34. doi: 10.1016/j.metabol.2014.08.004
14. Mendoza-Herrera K., Florio A.A., Moore M., Marrero A., Tamez M., Bhupathiraju S.N., Mattei J. The Leptin System and Diet: A Mini Review of the Current Evidence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:749050. doi: 10.3389/fendo.2021.749050
15. Pico C., Palou M., Pomar C.A., Rodríguez A.M., Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(1):13–30. doi: 10.1007/s11154-021-09687-5
16. Smith-Kirwin S.M., O'Connor D.M., De Johnston J., Lacey E.D., Hassink S.G., Funanage V.L. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1810–3. doi: 10.1210/jcem.83.5.4952
17. Kumar R.K., Singhal A., Vaidya U., Banerjee S., Anwar F., Rao S. Optimizing nutrition in preterm low birth weight infants-consensus summary. *Front Nutr*. 2017;4:20. doi: 10.3389/fnut.2017.00020
18. Cammisotto P.G., Renaud C., Gingras D., Delvin E., Levy E., Bendayan M. Endocrine and exocrine secretion of leptin by the gastric mucosa. *J Histochem Cytochem*. 2005;53(7):851–860. doi: 10.1369/jhc.5A6620.2005
19. Kon I.Y., 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. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):317–323. doi: 10.1159/000367998
20. Yarandi S.S., Hebbar G., Sauer C.G., Cole C.R., Ziegler T.R. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition*. 2011;27(3):269–275. doi: 10.1016/j.nut.2010.07.004
21. Sukhotnik I., Vadasz Z., Coran A.G., Lurie M., Shiloni E., Hatoum O.A., Mogilner J.G. Effect of leptin on intestinal re-growth following massive small bowel resection in rat. *Pediatr Surg Int*. 2006;22(1):9–15. doi: 10.1007/s00383-005-1572-9

22. Joung K.E., Martin C.R., Cherkerzian S., Kellogg M., Belfort M.B. Human Milk Hormone Intake in the First Month of Life and Physical Growth Outcomes in Preterm Infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1793–1803. doi: 10.1210/clinem/dgab001
23. Dunder N.O., Anal O., Dunder B., Ozkan H., Caliskan S., Büyükgebiz A. Longitudinal investigation of the relationship between breast milk leptin levels and growth in breast-fed infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005;18(2):181–187. doi: 10.1515/jpem.2005.18.2.181
24. Bronsky J., Karpisek M., Bronska E., Pechova M., Jancikova B., Kotlova H., Stejskal D., Prusa R., Nevoral J. Adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein, and epidermal fatty acid binding protein: proteins newly identified in human breast milk. *Clin Chem.* 2006;52(9):1763–1770. doi: 10.1373/clinchem.2005.063032
25. Martin L.J., Woo J.G., Geraghty S.R., Altaye M., Davidson B.S., Banach W., Dolan L.M., Ruiz-Palacios G.M., Morrow A.L. Adiponectin is present in human milk and is associated with maternal factors. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1106–1111. doi: 10.1093/ajcn/83.5.1106
26. Miralles O., Sanchez J., Palou A., Pico C. A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14(8):1371–1377. doi: 10.1038/oby.2006.155
27. Weyermann M., Brenner H., Rothenbacher D. Adipokines in human milk and risk of overweight in early childhood: a prospective cohort study. *Epidemiology.* 2007;18(6):722–729. doi: 10.1097/ede.0b013e3181567ed4
28. Karatas Z., Durmus Aydogdu S., Dinleyici E.C., Colak O., Dogruel N. Breastmilk ghrelin, leptin, and fat levels changing foremilk to hindmilk: is that important for self-control of feeding? *Eur J Pediatr.* 2011;170(10):1273–1280. doi: 10.1007/s00431-011-1438-1
29. Eilers E., Ziska T., Harder T., Plagemann A., Obladen M., Loui A. Leptin determination in colostrum and early human milk from mothers of preterm and term infants. *Early Hum Dev.* 2011;87(6):415–419. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.03.004
30. Fields D.A., Demerath E.W. Relationship of insulin, glucose, leptin, IL-6 and TNF- α in human breast milk with infant growth and body composition. *Pediatr Obes.* 2012;7(4):304–312. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00059.x
31. Brunner S., Schmid D., Zang K., Much D., Knoefel B., Kratzsch J., Amann-Gassner U., Bader B.L., Hauner H. Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years. *Pediatr Obes.* 2015;10(1):67–73. doi: 10.1111/j.2047-6310.2014.222.x
32. Chan D., Goruk S., Becker A.B., Subbarao P., Mandhane P.J., Turvey S.E., Lefebvre D., Sears M.R., Field C.J., Azad M.B. Adiponectin, leptin and insulin in breast milk: associations with maternal characteristics and infant body composition in the first year of life. *Int J Obes (Lond).* 2018;42(1):36–43. doi: 10.1038/s41301.2017.189
33. Sadr Dadres G., Whitaker K.M., Haapala J.L., Foster L., Smith K.D., Teague A.M., Jacobs D.R. Jr., Kharbanda E.O., McGovern P.M., Schoenfeld T.C., Le L.J., Harnack L., Fields D.A., Demerath E.W. Relationship of maternal weight status before, during, and after pregnancy with breast milk hormone concentrations. *Obesity (Silver Spring).* 2019;27(4):621–628. doi: 10.1002/oby.22409
34. Logan C.A., Siziba L.P., Koenig W., Carr P., Brenner H., Rothenbacher D., Genuneit J. Leptin in Human Milk and Child Body Mass Index: Results of the Ulm Birth Cohort Studies. *Nutrients.* 2019;11(8):1883. doi: 10.3390/nu11081883
35. Kocaadam B., Koksall E., Ozcan K.E., Turkylmaz C. Do the adiponectin and leptin levels in preterm and term breast milk samples relate to infants' short-term growth? *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(2):253–258. doi: 10.1017/S2040174418000703
36. Schneider-Worthington C.R., Bahorski J.S., Fields D.A., Gower B.A., Fernández J.R., Chandler-Laney P.C. Associations Among Maternal Adiposity, Insulin, and Adipokines in Circulation and Human Milk. *J Hum Lact.* 2021;37(4):714–722. doi: 10.1177/0890334420962711
37. Lihn A.S., Pedersen S.B., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005;6(1):13–21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2005.00159.x
38. Colleluori G., Perugini J., Barbatelli G., Cinti S. Mammary gland adipocytes in lactation cycle, obesity and breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(2):241–255. doi: 10.1007/s11154-021-09633-5
39. Newburg D.S., Woo J.G., Morrow A.L. Characteristics and potential functions of human milk adiponectin. *J Pediatr.* 2010;156(2 Suppl):41–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.11.020
40. Zhou Y., Sun X., Jin L., Stringfield T., Lin L., Chen Y. Expression profiles of adiponectin receptors in mouse embryos. *Gene Expr Patterns.* 2005;5(5):711–715. doi: 10.1016/j.modgep.2005.02.002
41. Suwaydi M.A., Gridneva Z., Perrella S.L., Wlodek M.E., Lai C.T., Geddes D.T. Human Milk Metabolic Hormones: Analytical Methods and Current Understanding. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8708. doi: 10.3390/ijms22168708
42. The Global Health network [Electronic resource]. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 07.07.2022).
43. Bulut Ö., Çoban A., İnce Z. Macronutrient analysis of preterm human milk using mid-infrared spectrophotometry. *J Perinat Med.* 2019;47(7):785–791. doi: 10.1515/jpm-2019-0105
44. Gidrewicz D.A., Fenton T.R. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr.* 2014;14:216. doi: 10.1186/1471-2431-14-216
45. Correia L., Cardoso M., Papoila A.L., Alves M., Virella D., Ramalho R., Pereira P., Macedo I., Tomé T., Cohen Á., Pereira-da-Silva L. Does Fetal Growth Adequacy Affect the Nutritional Composition of Mothers' Milk?: A Historical Cohort Study. *Am J Perinatol.* 2021. doi: 10.1055/s-0041-1727278