

## ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 НА ВНУТРИУТРОБНЫЙ И ПОСТНАТАЛЬНЫЙ РОСТ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ

**КРИСТИНА ФАИКОВНА ИСЛАМОВА**, научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-951-677-25-11, e-mail: kislamova81@mail.ru

**ЮРИЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ ПЕТРЕНКО**, канд. мед. наук, зав. НИЛ физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-921-336-53-95, e-mail: alez1964@yandex.ru

**ДМИТРИЙ ОЛЕГОВИЧ ИВАНОВ**, докт. мед. наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-911-288-90-95, e-mail: doivanov@yandex.ru

**СОФЬЯ НИКОЛАЕВНА ФИЛИППОВА**, врач-педиатр КДО ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, тел. 8-904-633-55-48, e-mail: SophiaLeil@mail.ru

**Реферат.** Статья посвящена изучению динамики уровней инсулиноподобного фактора роста – 1 (IGF-1) и соматотропного гормона (СТГ) в пуповинной крови и в возрасте 3 мес жизни у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) в зависимости от массо-ростовых прибавок. Проспективно обследовано 48 детей с ЗВУР и 31 ребенок контрольной группы (без ЗВУР). Показано, что уровни IGF-1 в пуповинной крови у детей с ЗВУР в сравнение с группой контроля снижены. Достоверных различий по уровню СТГ в пуповинной крови отмечено не было. В возрасте 3 мес жизни различий между группами по уровню IGF-1 и СТГ не выявлено. Большинство детей основной группы демонстрировали ускоренные темпы роста и к 3 мес жизни по показателям массы тела и роста не отличались от контрольной группы. Ускорение темпов роста сочеталось с высоким уровнем IGF-1 и СТГ в крови в 3 мес жизни.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития, инсулиноподобные факторы роста, соматотропный гормон.

## ROLE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN FETAL AND EARLY POSTNATAL GROWTH IN CHILDREN BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE

**KRISTINA F. ISLAMOVA, YURY V. PETRENKO, DMITRY O. IVANOV, SOFIA N. FILIPPOVA**

**Abstract.** This article is devoted to the investigation of changes in levels of insulin-like growth factor (IGF-1) and growth hormone (GH) in cord blood and at 3 month of life in association with birth weight and tempo of postnatal growth. The prospective study includes 48 small for gestational age (SGA) and 31 appropriate for gestational age (AGA) infants. The IGF-1 levels in cord blood in SGA were lower than AGA infants. There is no different between levels of GH in cord blood in SGA and AGA newborns. In age of 3 month of life the IGF-1 and GH levels were similar in two groups. Most SGA infants showed rapid, or «catch-up» postnatal growth, and by age 3 month they had heights and weights similar to the controls. The IGF-1 and growth GH levels at 3 month of life in SGA infants with «catch-up» growth were higher than infants without «catch-up» growth. These results consist with an important role for IGF-1 in fetal and early postnatal growth.

**Key words:** intrauterine growth retardation, insulin-like growth factors, growth hormone.

**Введение.** Изменения в оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста-1» рассматриваются как один из важных патогенетических механизмов внутриутробной задержки роста. Известно, что инсулиноподобные факторы роста (IGF1, IGF-2) являются важнейшими эндокринными факторами, стимулирующими внутриутробный рост, а синдром задержки внутриутробного развития может быть следствием их недостаточности [1—4]. IGF-2 оказывает влияние на рост эмбриона на ранних сроках [5], тогда как IGF-1 (или соматомедин С) первично влияет на темпы роста плода на поздних стадиях беременности и в раннем постнатальном периоде [6, 7]. IGF-1 стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой, костной, мышечной, обладает выраженным антиапоптотическим эффектом. В периферических тканях IGF-1 является основным посредником действия соматотропного гормона. Не-

смотря на то что СТГ является главным регулятором роста, он оказывает лишь незначительное влияние на рост плода [8], а также на рост в раннем постнатальном периоде [9]. Это связано, прежде всего, с малым количеством рецепторов к СТГ в эти периоды. Скорость роста в младенческом возрасте, в том числе так называемый «догоняющий рост», характерный для большинства детей, перенесших ЗВУР, в значительной степени определяется секрецией IGF-1. Уровни IGF-1 в этот период зависят от качества и объема питания [10], секреции инсулина [11, 12] и в меньшей степени от концентрации СТГ [13].

**Цель данного исследования** — изучить изменения в содержании IGF-1 и СТГ у детей с ЗВУР в пуповинной крови, а также в возрасте 3 мес жизни и сопоставить с динамикой постнатального роста.

**Материал и методы.** Всего обследовано 79 детей, родившихся в Перинатальном центре ФГБУ

«ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» г. С-Петербурга. Основную группу наблюдения (группа I) составили 48 детей с задержкой внутриутробного развития, включая 34 доношенных ребенка (группа Ia) и 14 недоношенных (группа Ib), родившихся на 31—35-й нед гестации. В контрольную группу (группа II) включен 31 ребенок с соответствием сроку гестации при рождении (26 доношенных и 5 недоношенных со сроком гестации 31—35 нед).

Оценка соответствия основных антропометрических показателей (масса тела и рост) гестационному возрасту проводилась по центильным таблицам Г.М. Дементьевой, Е.В. Короткой (1985). Критериями включения в основную группу являлись: а) масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля при данном сроке гестации; б) отсутствие врожденных пороков развития и хромосомной патологии. Физическое развитие в первые 3 мес жизни оценивалось по центильным таблицам, разработанным для Северо-Западного региона России [14]. Определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови проводилось с помощью набора ИФА для определения инсулиноподобного фактора роста-1; определения уровня СТГ — с помощью набора ИФА для определения соматотропного гормона. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием компьютерной программы Statistica 15.0.

**Результаты и их обсуждение.** Уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови были определены у 39 детей основной группы (27 доношенных и 12 недоношенных) и 24 ребенка группы контроля (19 доношенных и 5 недоношенных). Диапазон колебаний уровней IGF-1 в пуповинной крови составил 65 (21,66—160,6%), уровень СТГ — 15,1 (5,4—37,44%) (указаны значения медианы и интервал 5—95%). Общепринятые нормативные значения уровней IGF-1 и СТГ в пуповинной крови не разработаны [15—18].

В *табл. 1* приведены значения IGF-1 и СТГ в пуповинной крови обследованных детей.

Как видно из представленных в *табл. 1* данных, уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови во всех группах колеблются в широком диапазоне. Достоверность различий между группами оценивалась с использованием критерия Манна – Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Нами были выявлены достоверные различия по уровням IGF-1 в пуповинной крови между группой детей с ЗВУР и группой контроля. Уровень IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР (группа I) в 1,9 раза ниже, чем в группе контроля (группа II): 52,20 (11,61—99,40%) и 103,50 (46,17—181,99%) соответственно;  $p < 0,05$ . Эти

различия сохраняются и при сравнении отдельно доношенных и недоношенных детей основной группы и группы контроля. В группе детей с ЗВУР достоверных различий между доношенными и недоношенными детьми на данном этапе работы не выявлено так же, как и в контрольной группе, но уровень IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР у недоношенных детей в среднем ниже, чем у доношенных. По уровню СТГ в пуповинной крови достоверных различий между группами не выявлено.

В течение первых 3 мес жизни под динамическим наблюдением находились 23 ребенка основной группы (16 доношенных и 7 недоношенных детей) и 11 детей группы контроля (10 доношенных и 1 недоношенный ребенок). В возрасте 3 мес жизни у них определены уровни IGF-1 и СТГ.

У всех обследованных детей диапазон колебаний уровня IGF-1 в 3 мес составил 85,00 (44,65—142,50), а СТГ — 3,26 (1,3—12,45) (указаны значения медианы и интервал 5—95%).

Для детей от 0 до 2 лет предлагается следующий диапазон значений уровня IGF-1 в крови 28—156 нг/мл (указаны значения в пределах 5—95%) [19]. Нормативные значения уровня СТГ в крови составляют 0,12 – 7,79 нг/мл. Уровень IGF-1 соответствовал нормативным показателям. У части детей основной группы выявлено превышение нормативных значений для уровня СТГ как среди доношенных, так и недоношенных детей. В контрольной группе значения уровня СТГ были в пределах нормы.

Уровни IGF-1 и СТГ в возрасте 3 мес у детей группы ЗВУР и в контрольной группе указаны в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2* в возрасте 3 мес жизни значимых различий по уровню IGF-1 и СТГ в крови как между группой детей с ЗВУР и группой контроля не отмечено. Однако в основной группе у недоношенных детей отмечался более высокий уровень СТГ в сравнении с доношенными детьми [5,3 (2,16—11,2) и 2,40 (1,21—15,00) соответственно].

При оценке массо-ростовых показателей в динамике первых 3 мес жизни было выявлено, что у 15 из 23 детей с ЗВУР (9 доношенных и 6 недоношенных детей), в течение первых 3 мес жизни отмечался так называемый «ростовой скачок», т.е. ускоренные прибавки массы тела и роста. К 3-му мес эти дети имели показатели массы тела и роста в пределах 4-центильного коридора (25—75 перцентиля). Оценка темпов роста недоношенных детей проводилась с учетом скорректированного возраста. В группе контроля у всех детей отмечались равномерные прибавки массы тела и роста, и к 3-месячному возрасту показатели массы

Т а б л и ц а 1

Уровни IGF-1 и СТГ в пуповинной крови у детей с ЗВУР и в контрольной группе

Показатель	Группа I (ЗВУР)			Группа II (контроль)		
	I	Ia (доношенные)	Ib (недоношенные)	II	IIa (доношенные)	IIb (недоношенные)
Количество, N	39	27	12	24	19	5
IGF-1, нг/мл	52,20 (11,61—99,40)	56,49 (25,00—99,00)	38,64 (6,30—78,00)	103,50 (46,17—181,99)	111,00 (53,6—187,34)	65,00 (43,66—122,10)
СТГ, нг/мл	14,26 (7,02—39,65)	13,00 (3,20—28,00)	27,35 (7,82—38,22)	18,40 (5,4—26,55)	18,15 (5,3—24,3)	20,00 (7,24—29,20)

Примечание: в таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%.

Уровни IGF-1 и СТГ в возрасте 3 мес у детей группы ЗВУР и в контрольной группе

Показатель	Группа I (ЗВУР)			Группа II (контроль)		
	I	Ia (доношенные)	Iб (недоношенные)	II	IIa (доношенные)	IIб (недоношенные)
Количество, N	23	16	7	11	10	1
IGF-1, нг/мл	91,00 (45,5—135,9)	97,50 (44,75—135,25)	91,00 (67,03—141,2)	83,00 (36,5—152,65)	83,5 (35,45—154,00)	75,00*
СТГ, нг/мл	3,7 (1,3—12,95)	2,40 (1,21—15,00)	5,3 (2,16—11,2)	3,15 (1,54—5,71)	3,3 (1,7—5,82)	1,60*

Примечание: в таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%;

\*данные приведены для одного ребенка.

Таблица 3

Уровни IGF-1 и СТГ в зависимости от наличия/отсутствия ростового скачка у детей с ЗВУР в возрасте 3 мес

Показатель	Группа I (ЗВУР)			Группа II (контроль)		
	I (ЗВУР)	Ia (доношенные)	Ia (недоношенные)	I (ЗВУР)	Ia (доношенные)	Iб (недоношенные)
«Ростовой скачок»	Есть	Есть	Есть	Нет	Нет	Нет
Количество, N	16	9	6	8	7	1
IGF-1, нг/мл	114 (58,3—139,9)	114 (56,2—135,6)	103,50 (66,5—142,5)	75,95 (46,10—106,15)	74 (46,1—116,15)	80,00*
СТГ, нг/мл	4,22 (1,58—12,3)	4,2 (1,42—11,6)	4,76 (2,15—11,0)	2,4 (1,09—17,05)	2,2 (1,07—17,3)	7,00*

Примечание: в таблице указаны значения медианы и интервал 5—95%;

\*данные приведены для одного ребенка.

тела и роста находились в пределах 4—5-центильных коридоров.

В табл. 3 указаны уровни IGF-1 и СТГ в зависимости от наличия/отсутствия ростового скачка у детей с ЗВУР в возрасте 3 мес.

Из табл. 3 видно, что уровни IGF-1 и СТГ у детей с ЗВУР, у которых был отмечен «ростовой скачок», достоверно выше, чем у детей без «ростового скачка». Уровень IGF-1 составил 114,00 (58,3—139,9) и 75,95 (46,10—106,15) соответственно, уровень СТГ составил 4,22 (1,58—12,3) и 2,40 (1,09—17,05) соответственно,  $p < 0,05$ . Эти различия сохраняются, и при сравнении отдельно доношенных и недоношенных детей, имевших «скачок роста» и без такового.

Интересно, что в группе детей с ЗВУР, совершивших «ростовой скачок», отмечены более высокие уровни IGF-1 в крови в сравнении с группой контроля.

Следует отметить, что наряду с указанной закономерностью отмечается очень широкий размах колебаний уровня IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес как при наличии, так и при отсутствии «ростового скачка». Также следует отметить, что нет достоверных различий в уровне IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес между доношенными и недоношенными детьми с ЗВУР, имеющими «ростовой скачок» [уровень IGF-1 составил 114 (56,2—135,6) и 103,50 (66,5—142,5), СТГ — 4,2 (1,42—11,6) и 4,76 (2,15—11,0) соответственно].

**Заключение.** Показано, что уровни IGF-1 в пуповинной крови у детей с ЗВУР снижены в сравнении с контрольной группой. Достоверных различий между группами в уровне СТГ в пуповинной крови не выявлено. Это может служить подтверждением преимущественной роли IGF-1 в стимуляции внутриутробного ро-

ста. Изменения в системе инсулиноподобных факторов роста рассматриваются как один из патогенетических механизмов ЗВУР.

В 3 мес жизни различий между детьми с ЗВУР и детьми группы контроля в уровнях IGF-1 и СТГ отмечено не было. При этом, несмотря на сниженные уровни IGF-1 в пуповинной крови в группе детей с ЗВУР в сравнении с группой контроля, в возрасте 3 мес уровень IGF-1 в крови у детей с ЗВУР не отличался от контрольной группы.

Большинство детей с ЗВУР, включая доношенных и недоношенных, после рождения демонстрируют ускоренные темпы роста или так называемый «ростовой скачок» и уже к 3 мес жизни имеют такие же показатели массы тела и роста, как и дети контрольной группы. Ускоренный темп роста сочетался с достоверно более высокими, чем у детей без «ростового скачка», уровнями IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес как среди доношенных, так и среди недоношенных детей.

При этом обращает внимание широкий размах колебаний уровня IGF-1 и СТГ в крови в возрасте 3 мес, как при наличии, так и при отсутствии «ростового скачка».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Yang, S.W. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and birthweight / S.W. Yang, J.S. Yu // *PediatrInternat.* — 2000. — Vol. 42. — P.31—36.
2. Wan, G. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood / G. Wan, S. Yu, J. Liu // *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* — 1998. — № 33. — P.720—721.
3. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins,

- leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates/ H.C. Lo, L.Y. Tsao, W.Y. Hsu [et al.] // Nutrition. — 2002. — Vol. 18. — P.604—608.
4. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth / L.C. Giudice, F. de Zegher, S.E. Gargosky [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P.1548—1555.
  5. The somatomedin hypothesis: 2001/ D.Le Roith, C. Bondy, S. Yakar [et al.] // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22. — P.53—74.
  6. D'Ercole, A.J. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus / A.J. D'Ercole, G.T. Applewhite, L.E. Underwood // Dev. Biol. — 1980. — № 75. — P. 315—328.
  7. Harding, J.E. Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep / J.E. Harding, L. Liu, P.C. Evans, P.D. Gluckman // Endocrinology. — 1994. — Vol. 134. — P.1509—1514.
  8. Gluckman, P.D. The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth / P.D. Gluckman; J.R. Clarke, ed. // Oxford reviews of reproductive biology. — 1986. — Vol. 8. — P.1—60.
  9. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study / P.D. Gluckman, A.J. Gunn, A. Wray [et al.] // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 121. — P.920—923.
  10. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent / T. Fliesen, D. Maiter, G. Gerard [et al.] // Pediatr Res. — 1989. — Vol. 26. — P.415—419.
  11. Johnson, T.R. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone/ T.R. Johnson, B.K. Blossey, C.W. Denko, J. Ilan // Mol. Endocrinol. — 1989. — Vol. 3. — P.580—587.
  12. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto, R.A. Bazaes, V. Pena [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P.3645—3650.
  13. Liu, Y.X. Risk factors for impaired length growth in early life viewed in terms of the infancy-childhood-puberty (ICP) growth model / Y.X. Liu, F. Jalil, J. Karlberg // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Vol. 87. — P.237—243.
  14. Рост и развитие ребенка / В.В. Юрьев, А.С. Симаходский, А.С. Воронович, М.М. Хомич. — СПб.: Питер, 2007. — 197 с.
  15. Шабалов, Н.П. Сепсис новорожденных / Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Педиатрия. — 2003. — № 5. — С.46—56.
  16. Иванов, Д.О. Нарушения обмена глюкозы у новорожденных / Д.О. Иванов // Детская медицина Северо-Запада. — 2011. — Т. 2, № 1. — С.68—91.
  17. Иванов, Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.О. Иванов. — СПб., 2002. — 48 с.
  18. Гипергликемии у новорожденных / Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Е.А. Курзина, Т.А. Федосеева // Детская медицина Северо-Запада. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.3—14.
  19. Blum, W.H. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs / W.H. Blum, B.H. Breier // Growth Regulation. — 1994. — Vol. 4. — P.11—19.
  - birthweight / SW. Yang, J.S. Yu // PediatrInternat. — 2000. — Vol. 42. — P.31—36.
  2. Wan, G. Serum concentration of insulin-like growth factor-I in cord blood / G. Wan, S. Yu, J. Liu // Zhonghua Fu Chan KeZaZhi. — 1998. — № 33. — P.720—721.
  3. Relation of cord serum levels of growth hormone, insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins, leptin, and interleukin-6 with birth weight, birth length, and head circumference in term and preterm neonates/ H.C. Lo, L.Y. Tsao, W.Y. Hsu [et al.] // Nutrition. — 2002. — Vol. 18. — P.604—608.
  4. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth / L.C. Giudice, F. de Zegher, S.E. Gargosky [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P.1548—1555.
  5. The somatomedin hypothesis: 2001/ D.Le Roith, C. Bondy, S. Yakar [et al.] // Endocr. Rev. — 2001. — Vol. 22. — P.53—74.
  6. D'Ercole, A.J. Evidence that somatomedin is synthesized by multiple tissues in the fetus / A.J. D'Ercole, G.T. Applewhite, L.E. Underwood // Dev. Biol. — 1980. — № 75. — P. 315—328.
  7. Harding, J.E. Insulin-like growth factor 1 alters fetoplacental protein and carbohydrate metabolism in fetal sheep / J.E. Harding, L. Liu, P.C. Evans, P.D. Gluckman // Endocrinology. — 1994. — Vol. 134. — P.1509—1514.
  8. Gluckman, P.D. The role of pituitary hormones, growth factors and insulin in the regulation of fetal growth / P.D. Gluckman; J.R. Clarke, ed. // Oxford reviews of reproductive biology. — 1986. — Vol. 8. — P.1—60.
  9. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The International Board of the Kabi Pharmacia International Growth Study / P.D. Gluckman, A.J. Gunn, A. Wray [et al.] // J. Pediatr. — 1992. — Vol. 121. — P.920—923.
  10. Reduction of serum insulin-like growth factor-I by dietary protein restriction is age dependent / T. Fliesen, D. Maiter, G. Gerard [et al.] // Pediatr Res. — 1989. — Vol. 26. — P.415—419.
  11. Johnson, T.R. Expression of insulin-like growth factor I in cultured rat hepatocytes: effects of insulin and growth hormone/ T.R. Johnson, B.K. Blossey, C.W. Denko, J. Ilan // Mol. Endocrinol. — 1989. — Vol. 3. — P.580—587.
  12. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort / N. Soto, R.A. Bazaes, V. Pena [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P.3645—3650.
  13. Liu, Y.X. Risk factors for impaired length growth in early life viewed in terms of the infancy-childhood-puberty (ICP) growth model / Y.X. Liu, F. Jalil, J. Karlberg // Acta Paediatr. Scand. — 1998. — Vol. 87. — P.237—243.
  14. Rost i razvitie rebenka / V.V. YUr'ev, A.S. Simahodskii, A.S. Voronovich, M.M. Homich. — SPb.: Piter, 2007. — 197 s.
  15. Shabalov, N.P. Sepsis novorozhdenykh / N.P. Shabalov, D.O. Ivanov // Pediatriya. — 2003. — № 5. — S.46—56.
  16. Ivanov, D.O. Narusheniya obmena glyukozy u novorozhdenykh / D.O. Ivanov // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2011. — Т. 2, № 1. — С.68—91.
  17. Ivanov, D.O. Kliniko-laboratornye varianty techeniya sepsisa novorozhdenykh: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / D.O. Ivanov. — SPb., 2002. — 48 s.
  18. Giperglikemii u novorozhdenykh / D.O. Ivanov, Yu.V. Petrenko, E.A. Kurzina, T.A. Fedoseeva // Detskaya medicina Severo-Zapada. — 2012. — Т. 3, № 3. — С.3—14.
  19. Blum, W.H. Radioimmunoassays for IGFs and IGFBPs / W.H. Blum, B.H. Breier // Growth Regulation. — 1994. — Vol. 4. — P.11—19.

## REFERENCES

1. Yang, S.W. Relationship of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, insulin, growth hormone in cord blood and maternal factors with birth height and