

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-27-32

## Связь нутритивного статуса недоношенных новорожденных с особенностями их физического развития в младенчестве

Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Пухова Т.Г., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л., Шитова А.С., Леонтьев И.А.

Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России (150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5, Россия)

## Relationship between the growth in preterm infants and their nutritional state in neonatal period

K.V. Dashichev, N.V. Olendar, T.G. Pukhova, E.P. Sitnikova, T.L. Uspenskaya, A.S. Shitova, I.A. Leontev

Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, 150000, Russia)

**Для цитирования:** Дашичев К.В., Олендарь Н.В., Пухова Т.Г., Ситникова Е.П., Успенская Т.Л., Шитова А.С., Леонтьев И.А. Связь нутритивного статуса недоношенных новорожденных с особенностями их физического развития в младенчестве. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 27–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-27-32

**For citation:** Dashichev K.V., Olendar N.V., Pukhova T.G., Sitnikova E.P., Uspenskaya T.L., Shitova A.S., Leontev I.A. Relationship between the growth in preterm infants and their nutritional state in neonatal period. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 27–32. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-27-32

**Дашичев Кирилл Валерианович**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 2

**Олендарь Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения

**Пухова Татьяна Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 2

**Ситникова Елена Павловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 2

**Успенская Татьяна Львовна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии № 2

**Шитова Анна Сергеевна**, ассистент кафедры педиатрии № 2

**Леонтьев Иван Андреевич**, ассистент кафедры педиатрии № 2

Kirill V. Dashichev, Department of Pediatrics № 2, Associate Professor, PhD

Nataliya V. Olendar, Department of Social health and healthcare, Associate Professor, PhD

Tatiana G. Pukhova, Department of Pediatrics № 2, Associate Professor, PhD

Elena P. Sitnikova, Head of the Department of Pediatrics № 2, Professor, MD

Tatiana L. Uspenskaya, Department of Pediatrics № 2, Associate Professor, PhD

Anna S. Shitova, Department of Pediatrics № 2, Assistant lecturer, PhD

Ivan A. Leontev, Department of Pediatrics № 2, Assistant lecturer, PhD

✉ *Corresponding author:*

**Дашичев Кирилл Валерианович**

Kirill V. Dashichev  
kirilld82@mail.ru

### Резюме

Анализовались показатели физического развития двух групп детей в возрасте 6 и 12 месяцев, родившихся преждевременно, имевших в неонатальном периоде различную динамику уровня в крови инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). В возрасте 6 и 12 месяцев отклонения роста или массы тела от референсных значений чаще отмечены у детей, имевших в раннем неонатальном периоде относительно низкий уровень гормона с последующим его повышением по сравнению с детьми, имевшими противоположную динамику гормона. В этой группе выявлена тесная связь соматометрических показателей младенцев с содержанием в крови ИФР-1, альбумина и глюкозы у новорожденных, что свидетельствует о длительном персистировании особенностей нутритивного статуса неонатального периода и его влиянии на последующее физическое развитие этих детей.

**Ключевые слова:** младенцы, родившиеся преждевременно, инсулиноподобный фактор роста-1

### Summary

We analyzed the physical development indicators of two groups of children aged 6 and 12 months who were born prematurely and had different dynamics of blood levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the neonatal period. At the age of 6 and 12 months, deviations in height or body weight from the reference values were more often observed in children who had a relatively low level of the hormone in the early neonatal period, followed by its increase in comparison with children who had the opposite dynamics of the hormone. In this group, a close relationship between somatometric indicators of infants and the blood content of IGF-1, albumin and glucose in newborns was revealed, which indicates a long-term persistence of the features of the nutritional status of the neonatal period and its influence on the subsequent physical development of these children.

**Key words:** preterm infants, insulin-like growth factor-1

## Введение

В связи с достижением значительных успехов в выживании недоношенных новорожденных проблемы их отдаленного развития приобретают особую актуальность. Важное значение имеет физическое развитие этих детей в младенческом возрасте, поскольку установлена его связь с нейроркогнитивными функциями ребенка, а особенности динамики его показателей могут быть предикторами хронических заболеваний в более старших возрастных группах [1–6]. Благодаря исследованиям последних десятилетий известно, что помимо гестационного возраста и нутритивной поддержки существуют другие биологические факторы, влияющие на физическое развитие детей в младенческом возрасте. Клиническая значимость исследований, проводимых в этом направлении, заключается в том, что раннее выявление нарушений физического развития

создает предпосылки для их своевременной коррекции [7]. Изучение роли внутриутробных и постнатальных особенностей обмена веществ в дальнейшем развитии детей стимулировала концепция метаболического «программирования» организма на ранних этапах жизни ребенка под влиянием дефицита нутриентов [8]. В этой связи клинически важной задачей является выявление соответствующих маркеров в периоде новорожденности. В наибольшей степени эти проблемы касаются преждевременно родившихся детей, у которых внутриутробное развитие в подавляющем большинстве случаев протекает в неблагоприятных условиях.

**Цель исследования.** Выяснить влияние нутритивного статуса преждевременно родившихся детей в периоде новорожденности на их физическое развитие в течение 1-го года жизни.

## Пациенты и методы

Проспективному когортному исследованию в неонатальном периоде и в возрасте 6 и 12 месяцев подверглись 37 детей, родившихся преждевременно. При рождении их гестационный возраст составил 28–36 недель, масса тела — 1080–2540 г. Состояние детей в периоде новорожденности оценивалось как среднетяжелое и соответствовало 4–11 баллам по шкале NTISS [9]. В возрасте 6 мес. диапазон значений массы тела составил от 4460 до 8835 г, роста — от 52 до 68 см; к окончанию первого года эти показатели составили от 6500 до 13340 г и от 67 до 82 см соответственно. Все обследованные дети с рождения находились на искусственном вскармливании специализированными молочными смесями.

В неонатальном периоде дети обследовались в областном отделении недоношенных детей г. Ярославля, где им дважды определялось содержание в венозной крови ИФР-1 и основных макронутриентов с помощью фотометрических и иммуноферментных тестов. Оценка показателей

физического развития в младенческом возрасте осуществлялась по номограммам ВОЗ с учетом скорректированного возраста. Различия показателей между группами считалось достоверным при значениях  $p < 0,05$  с использованием критериев t-test и ТМФ. Для оценки значимости связи параметров физического развития детей на первом году жизни и биохимических показателей в неонатальном периоде использовались иерархический метод Уорда и евклидова метрика кластерного анализа. Устойчивость результатов кластеризации верифицировалась методами многомерной статистики «двухходовым объединением» и «к-средних». Выяснение надежности и степени достоверности результатов кластерного анализа производилось методом Закса (2011 г.): с помощью программы G\*Power version 3.1.9.2 оценивалась вероятность первого и второго рода (альфа и бета) и расчет показателей статистической мощности исследований на различных уровнях от 0,95 до 0,25.

## Результаты

Настоящее исследование проводилось в два этапа. На первом этапе у недоношенных новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периодах определялось содержание в крови ИФР-1, которое характеризовалось противоположно направленными сдвигами. В зависимости от динамики содержания в крови ИФР-1 среди обследованных новорожденных были выделены две группы. Дети с первоначальным относительно высоким уровнем гормона и последующим его снижением составили 1 группу, дети с противоположной динамикой этого показателя — 2 группу. Акушерский анамнез матерей в этих группах имел существенные особенности. Так, у 55% матерей детей 1 группы во время беременности были отмечены острые формы или обострение хронических воспалительных бронхолегочных и урогенитальных заболеваний, а у 20%

матерей — такие неинфекционные патологические состояния, как артериальная гипотония — или гипертония, анемия, преэклампсия. У матерей недоношенных детей 2 группы частота аналогичных состояний во время беременности имела противоположное соотношение и составила 21 и 52% соответственно. Различия частоты этих состояний внутри групп и между группами было достоверным ( $p < 0,05$ ). В 1 и 2 группах 6 и 5 детей были из двоен. Гестационный возраст в 1 и 2 группах составил  $31 \pm 0,5$  и  $32 \pm 0,7$  недель, различие между группами было несущественным, но масса и длина тела при рождении у детей 1 группы имели достоверно низкие величины; соответствующие значения этих параметров в 1 и 2 группах составили  $1460 \pm 87$  и  $1681 \pm 93$  г, и  $38,6 \pm 1,1$  и  $41,6 \pm 0,7$  см. Гендерная структура обеих групп было практически

одинаковой: в 1 группе было 9 девочек и 9 мальчиков, во 2 группе тех и других было 8 и 11 соответственно. В первой группе у 2 детей имелись симптомы задержки внутриутробного развития (ЗВУР) асимметричной формы и 5 — симметричной формы, во второй группе аналогичные состояния отмечены соответственно у 1 и 3 детей.

При биохимическом исследовании крови выявлены особенности динамики содержания в крови ИФР-1, указывающие на определенное различие нутритивного статуса двух групп детей в неонатальном периоде, что подтверждено при параллельном исследовании содержания в крови основных макронутриентов (рис. 1). Достоверное различие между группами касалось динамики уровней альбумина, который у детей 1 группы к окончанию неонатального периода устанавливался на относительно низких значениях, а также уровня глюкозы, который существенно повышался с первоначально низких цифр. Содержание в крови липидов — триглицеридов, общего холестерина и его фракций в динамике и между группами не имело существенных различий, поэтому оно не отражено на графике.

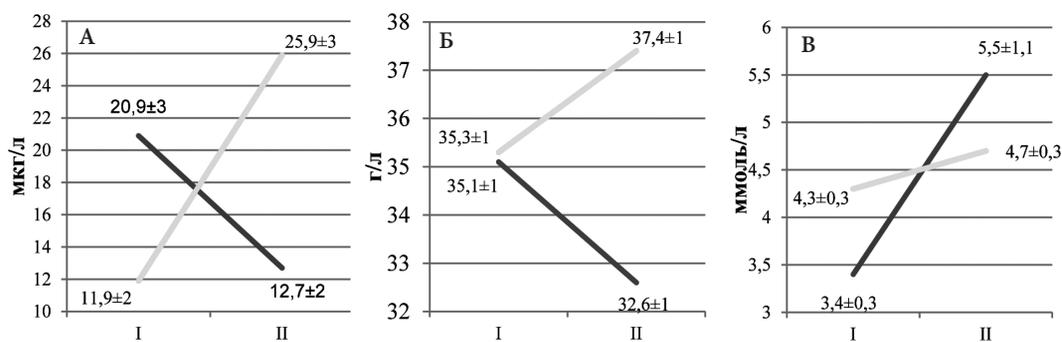
На втором этапе данного исследования была проведена оценка показателей физического развития этих же детей при достижении ими календарного возраста в 6 и 12 месяцев (табл. 1).

Помимо соматометрических параметров в возрасте 6 месяцев анализу был также подвергнут уровень гемоглобина периферической крови, поскольку в первом полугодии у этих детей нередко развиваются ранняя и поздняя анемия недоношенных. Корректированный возраст был сопоставим у детей обеих групп. Масса и длина тела младенцев с возрастом закономерно увеличивались, причем их средние значения, а также росто-весового коэффициента (РВК), за оба полугодия не имели

достоверного различия между группами. Однако индекс массы тела (ИМТ) у детей первой группы к окончанию анализируемого периода достоверно уменьшался по сравнению с шестимесячным возрастом ( $p < 0,05$ ), тогда как у детей 2 группы изменение этого показателя с возрастом было несущественным. Уровень гемоглобина в возрасте 6 месяцев были практически одинаков у детей 1 и 2 групп и составил  $113,3 \pm 2,7$  и  $112,3 \pm 1,9$  г/л соответственно. При индивидуальном анализе с учетом скорректированного возраста у части младенцев обеих групп в возрасте 6 и 12 месяцев были выявлены различные отклонения показателей физического развития от средних величин. Совокупности подобных отклонений массы и длины тела в возрасте 6 месяцев отмечены у 4 детей 1 группы и у 8 детей 2 группы, а в возрасте 12 месяцев — у 3 и 8 детей соответственно. Соотношение частоты перечисленных особенностей показателей в возрасте 6 месяцев у детей 1 и 2 групп составила 22,2 и 42,1%, в возрасте 12 месяцев — 12,6 и 42,1% соответственно.

Для выяснения возможной связи показателей физического развития младенцев с перинатальными факторами был проведен кластерный анализ соматометрических параметров в возрасте 6 и 12 месяцев и ряда показателей неонатального периода у детей 2 группы, поскольку у них отмечена достоверно более высокая частота отклонений массы тела от средних значений. В процессе многомерной статистической обработки изучаемые показатели детей этой группы в возрасте 6 и 12 месяцев образовали по четыре окончательных кластера (табл. 2). Дифференцировка элементов кластеров и евклидовых дистанций между ними показала следующее (рис. 2А и 2Б).

В возрасте 6 месяцев стабильными с максимально близкими расстояниями между собой оказались кластеры РВК, гестационного возраста,



**Рисунок 1.** Содержание в крови ИФР-1 (А), альбумина (Б) и глюкозы (В) в неонатальном периоде,  $M \pm m$ . I и II — первое и повторное исследование. Цветовые обозначения: — 1, — 2 группы детей

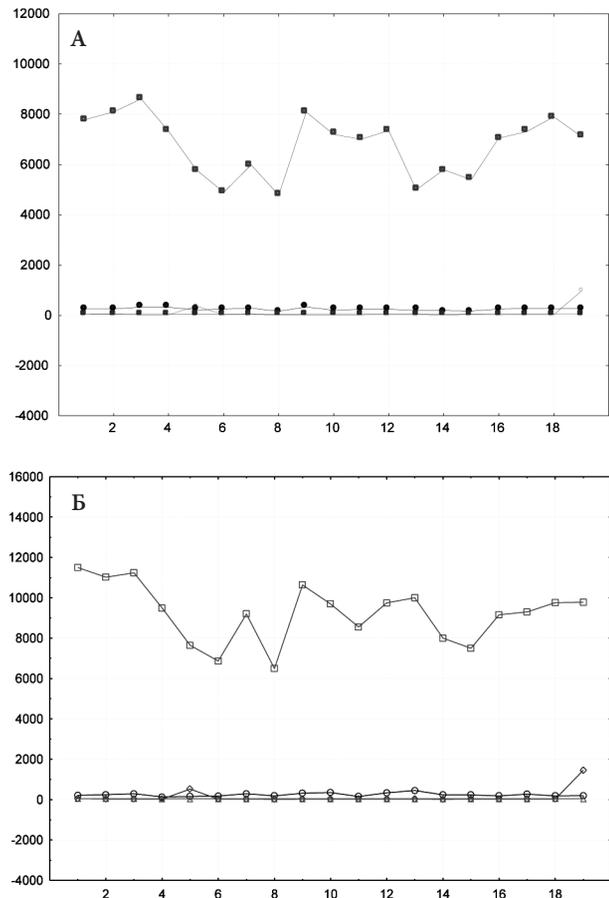
Показатели	Группы детей, календарный возраст			
	1		2	
	6 мес.	12 мес.	6 мес.	12 мес.
корректированный возраст, мес.	$4,2 \pm 0,1$	$10,2 \pm 0,1^*$	$3,9 \pm 0,2$	$9,9 \pm 0,2^*$
масса тела, г	$6421 \pm 221$	$9096 \pm 228^*$	$6765 \pm 243$	$9244 \pm 238^*$
длина тела, см	$61 \pm 0,5$	$72 \pm 0,6^*$	$63 \pm 0,7$	$73 \pm 0,9^*$
РВК, г/см	$233 \pm 10$	$268 \pm 26$	$252 \pm 10$	$245 \pm 18$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$17,50,3$	$16,3 \pm 0,2^*$	$17,1 \pm 0,3$	$16,4 \pm 0,3$
НВ, г/л	$113,3 \pm 2,7$	—	$112,3 \pm 1,9$	—

**Таблица 1.** Показатели младенцев,  $M \pm m$   
**Примечание:** \* возрастное различие внутри групп ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.**  
Содержание кластеров  
младенцев 2 группы

Кластеры	Календарный возраст	
	6 мес.	12 мес.
1	РВК	масса тела
2	масса тела	РВК
3	ГВ, уровни ИФР-1, альбумина и глюкозы	длина тела
4	уровень НВ	ГВ, уровни ИФР-1, альбумина и глюкозы

**Рисунок 2.**  
Распределение выделенных кластеров (характеристика сходства исследуемых показателей по средним значениям кластеров) в возрасте 6 месяцев (А) и 12 месяцев (Б). Вертикальная ось — евклидовы расстояния, горизонтальная ось — пациенты.  
Цветовые обозначения: ● — 1 кластер, ■ — 2 кластер, ◆ — 3 кластер, ▲ — 4 кластер



биохимических показателей в неонатальном периоде и уровня гемоглобина; кластер массы тела отличался нестабильностью и значительным расстоянием от других кластеров. К окончанию первого года жизни стабильными с максимально близкими евклидовыми расстояниями между собой оказались кластеры массы и длины тела, гестационного возраста, содержания в крови ИФР-1, альбумина и глюкозы. Кластер РВК отличался нестабильностью и значительным расстоянием. Кластер уровня гемоглобина периферической крови в первом полугодии в данной группе младенцев имел максимальное сходство с кластерами перинатальных факторов и интенсивности прибавки массы тела. Важно отметить отсутствие в этих

кластерах у детей обеих возрастных групп показателей липидного ряда — содержания в крови у новорожденных триглицеридов, а также общего холестерина и его фракций, включенных в анализ на первоначальном этапе. Значимость кластерной модели в данном исследовании характеризуется существенным критическим уровнем ( $p < 0,05$ ). Устойчивость результатов исследования и оптимальность кластерного решения были подтверждены двумя другими методами многомерной статистики. Значение статистической мощности исследований в данной работе составила величину 0,51, что указывает на достаточное количество обследованных детей для анализа изучаемых показателей методами кластеризации.

## Обсуждение

Анализ показателей физического развития младенцев показал, что в возрасте 6 и 12 месяцев межгруппового различия средних значений массы и длины тела не выявлено. Эти показатели с возрастом закономерно увеличивались в обеих группах, но ИМТ

у детей 1 группы во втором полугодии снижался, тогда как во 2 группе возрастные изменения этого параметра были недостоверными, указывая на различия течения трофических процессов у младенцев этих групп. Частота отклонений длины и массы

тела от референсных значений в возрасте 6 месяцев у детей 2 группы была выше в 2 раза, а в возрасте 12 месяцев — в 3,5 раза.

Результаты кластерного анализа соматометрических параметров у детей этой группы, гестационного возраста и содержания в крови у новорожденных ИФР-1, альбумина и глюкозы, указывают на связь этих показателей, которая в течение первого года жизни претерпевает определенные изменения. Так, в первом полугодии связь последних с длиной тела не выявлялась, а с массой она была достаточно отдаленной, но во втором полугодии эта связь становится существенной. Обратная динамика отмечена в отношении РВК: если в первом полугодии его связь с перинатальными факторами была достаточно тесной, то к окончанию первого года она практически не определяется. Включение в единый кластер содержания в крови ИФР-1, альбумина и глюкозы подтверждает положение о том, что исследуемый гормон принимает участие в метаболизме белков и углеводов, следовательно, тесно связан с нутритивным статусом недоношенных детей как в неонатальном периоде, так и в дальнейшем.

То, что уровень в крови ИФР-1 является индикатором состояния обменных процессов в организме ребенка установлено как экспериментальными, так и клиническими исследованиями [10, 11, 12]. Следует подчеркнуть тот факт, что в данной работе соматометрические показатели в младенческом возрасте имели связь с содержанием в крови ИФР-1 при повторном исследовании новорожденных, отражающем динамику уровня гормона. Это свидетельствует о том, что однократное определение его уровня может быть малоинформативным. Близость кластеров гестационного возраста и соматометрических показателей, подтверждает определенное влияние на физическое развитие младенцев незрелости при рождении в течение всего первого года жизни. Нестабильность и значительные евклидовы дистанции кластеров массы тела в первом полугодии и росто-весового коэффициента во втором полугодии отражают более существенное влияние на эти показатели постнатальных факторов, среди которых первостепенным является питание, состав и объем которого могут быть достаточно переменными.

Согласно данным литературы механизмы регуляции метаболических процессов, заложенные в перинатальном периоде, могут персистировать в организме ребенка в течение длительного времени. Это явление было обозначено термином

## Заключение

Проспективное когортное исследование показало, что трофика организма части младенцев, родившихся раньше срока, в течение первого года наряду с гестационным возрастом и питанием определенным образом связана с характеристиками обмена белков и углеводов в неонатальном периоде, однако эффекты их влияния на соматометрические показатели в первой и второй половинах года имеют определенные различия.

«метаболическое программирование» [8]. В соответствии с этой концепцией предполагается, что под действием ряда неблагоприятных факторов в организме плода формируется так называемый «экономный» фенотип, главной задачей которого является обеспечение необходимыми нутриентами головного мозга в ущерб другим органам, что приводит к уменьшению в них количества клеток и снижению их функциональных возможностей. Подобный процесс, принципиально важным патогенетическим звеном которого является дефицит белка, начинаясь внутриутробно, может продолжаться и после рождения ребенка [13–17]. Эти положения актуальны для недоношенных новорожденных 2 группы, поскольку их антенатальная «подготовка» к внеутробному существованию к моменту рождения не успевает завершиться и в большинстве случаев фетальный этап их развития протекал при осложненном течении беременности, создававшим высокий риск гипоксии плода.

Авторы, проводившие экспериментальные исследования, ставят знак равенства между антенатальной гипоксией и дефицитом нутриентов, в частности, белка [18]. Необходимо иметь в виду, что у женщин из социально неблагополучных семей, частота которых среди рожаящих раньше срока достаточно высока, плод может испытывать дефицит белка и других нутриентов, установить который в клинических условиях достаточно сложно. Итак, учитывая наличие по данным кластерного анализа у младенцев 2 группы возрастающей связи соматометрических параметров с нутритивным статусом в неонатальном периоде, в качестве причины относительно высокой частоты отклонений показателей физического развития от средних величин в возрасте 1 года позволяет предполагать «внешнее» проявление персистировавшего «экономного» фенотипа. Следовательно, при неблагоприятных антенатальных условиях помимо незрелости при рождении и питания на физическое развитие младенцев, родившихся преждевременно, может негативно влиять эпигенетически сформированный метаболический фенотип, маркером которого служит определенная динамика уровня ИФР-1 в крови новорожденных, причем, влияние этого фактора в течение первого года возрастает и может становиться детерминирующим. По данным ряда авторов низкие значения соматометрических показателей у младенцев могут быть предиктором заболеваний сердечно-сосудистой системы в более старшем возрасте, а высокие — предиктором метаболических нарушений [19, 20].

В первом полугодии уровень отмеченных макронутриентов влияет лишь на интенсивность увеличения прибавки массы тела, а четкая их связь с массой и длиной тела выявляется к окончанию второго полугодия. У младенцев этой группы в антенатальном периоде развития существенно выше частота высокого риска гипоксии и, следовательно, дефицита нутриентов. На основании полученных данных можно предположить, что в этих условиях

у этих детей произошло перинатальное метаболическое «программирование» с формированием «экономного» фенотипа, но более отчетливое его негативное влияние на физическое развитие фиксируется во втором полугодии после рождения.

Таким образом, недоношенные младенцы, имевшие в неонатальном периоде первоначально низкий

уровень в крови ИФР-1 с последующим его нарастанием, являются группой повышенного риска девиации показателей физического развития во втором полугодии. Эти данные указывают на возможность метаболического «перепрограммирования» этих детей в первом полугодии с проведением корректирующих алиментарных мероприятий.

## Литература | References

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2011.  
National program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation. Moscow: The Union of pediatricians of Russia, 2011 (in Russ.).
2. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, Frölich M, Hille ET, Romijn JA et al. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life insulin resistance 19 years after preterm birth. *Diabetologia*. 2006; 49 (3): 478–85.
3. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Rich-Edwards J, Smith GD et al. Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life? *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85 (5): 1244–50.
4. Lukas A, Makrides M, Ziegler E. Importance of growth for health and development. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Series Pediatr. Progr.* 2010; 65: 251 p.
5. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M et al. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009; 123 (5): 1337–43.
6. Stettler N, Stallings VA, Troxel AB, Zhao J, Schinnar R, Nelson SE et al. Weight gain in the first week of life and overweight in adulthood: a cohort study of European American subjects fed infant formula. *Circulation*. 2005; 111 (15): 1897–903.
7. Нетребенко ОК, Щеплягина ЛА. Питание на ранних этапах жизни. Причины нарушений и последствия. *Nestle Nutrition Institute*; 2015.  
Netrebenko OK, Scheplyagina LA. Nutrition in the early stages of life. Causes of violations and consequences. *Nestle Nutrition Institute*, 2015 (in Russ.).
8. Barker D, Forsen T, Uutela A., Osmond C. & Eriksson, J. G. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *Br. Med. J.* 2001; 323 (7324): 1273–1276.
9. Иванов ДО, Евтюков ГМ. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей. СПб.: Человек; 2009.  
Ivanov DO, Evtukov GM. Intensive care and transportation of newborns. Saint Petersburg: Chelovek, 2009 (in Russ.).
10. Can E, Bülbül A, Uslu S, Bolat F, Cömert S, Nuhoglu A. Early Aggressive Parenteral Nutrition Induced High Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) Levels Can Prevent Risk of Retinopathy of Prematurity. *Iran J. Pediatr.* 2013; 23 (4): 403–10.
11. Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans. *Aging cell* 2008; 7 (5): 681–7.
12. Larnkjær A, Mølgaard C, Michaelsen KF. Early nutrition impact on the insulin-like growth factor axis and later health consequences. *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care*. 2012; 15 (3): 285–92.
13. Гржибовский АМ, Бигрен ЛО, Теддер ЮР. Внутритрубно программирование хронических заболеваний взрослых. *Экология человека* 2003; 5: 14–22.  
Grjibovski AM, Bygren LO, Tedder YuR. Intrauterine programming of adult diseases. *Human Ecology*. 2003; 5: 14–22 (in Russ.).
14. Ковтун ОП, Цывьян ПБ. Преждевременное рождение и программирование заболеваний. Вклад интенсивной терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (5): 26–30.  
Kovtun OP, Tsyvian PB. Premature Birth and Disease Programming. Contribution of Neonatal Intensive Care. *Current Pediatrics*. 2014; 13 (5): 26–30 (in Russ.).
15. Нетребенко ОК. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. *Педиатрия*. 2013; 92 (1): 84–92.  
Netrebenko OK. Nutrition programming (metabolic programming) in the early stages of development. *Journal «Pediatria»*. 2013; 92 (1): 84–92.
16. Barker DJ, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int. J. Epidemiol.* 2002; 31 (6): 1235–9.
17. Fowden AL. The insulin-like growth factors and fetoplacental growth. *Placenta*. 2003; 24 (8–9): 803–12.
18. Yuan Q, Chen L, Liu C, Xu K, Mao X, Liu C. Postnatal pancreatic islet  $\beta$  cell function and insulin sensitivity at different stages of lifetime in rats born with intrauterine growth retardation. *PLoS One*, 2011; 6 (10): e25167.
19. Young S, Sherrill DL, Arnott J, Diepeveen D, LeSouëf PN, Landau LI. Parental factors affecting respiratory function during the first year of life. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (5): 331–40.
20. Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (17): 1802–9.