

## ДИНАМИКА ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 (ИФР-1) ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ ДЕТЯМ ОТ ДОНОРА, НЕ СОВМЕСТИМОГО ПО ГРУППЕ КРОВИ

Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е., Курабекова Р.М., Олефиренко Г.А., Степанова О.И., Готье С.В.

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

Показано, что трансплантация печени (ТП) от не совместимого по группе крови (AB0n) донора может быть эффективной и безопасной, однако вопросы, связанные с эффектом такой операции на различные системы организма, не исследованы. Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) синтезируется в печени и опосредует действие гормона роста, его уровень является маркером процессов пролиферации и регенерации тканей. **Цель:** исследовать динамику уровня ИФР-1 у детей – реципиентов печени при трансплантации от родственного совместимого и не совместимого по группе крови донора. **Материалы и методы.** Обследовано 140 детей с врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы в возрасте от 3 до 36 ( $19,5 \pm 16,5$ ) месяцев, из них 58 мальчиков. Всем пациентам была проведена трансплантация левого латерального сектора печени от живого родственного донора: 111 детям был пересажен фрагмент печени от AB0c донора, 29 – от AB0n донора; у 10 детей с AB0n ТП до и/или после операции обнаруживались антигрупповые антитела (анти-A/B). Концентрацию ИФР-1 определяли методом ИФА в образцах плазмы крови. **Результаты.** Средний уровень ИФР-1  $21,0 \pm 29,5$  мкг/л у пациентов до ТП был достоверно ниже, чем у здоровых детей ( $52,2 \pm 26,3$  мкг/л,  $p < 0,001$ ), и не различался у детей, позднее получивших фрагмент печени от совместимого (AB0c) и от AB0n донора ( $23,5 \pm 30,9$  и  $21,2 \pm 23,2$  мкг/л соответственно,  $p = 0,70$ ). У пациентов с анти-A/B до операции средний уровень ИФР-1 не отличался от такового у пациентов без антител ( $32,6 \pm 27,6$  и  $22,3 \pm 29,6$  мкг/л соответственно,  $p = 0,4$ ). Через месяц после ТП уровень ИФР-1 повысился как в общей группе, так и у пациентов с AB0c и AB0n ТП ( $92,1 \pm 77,8$  мкг/л и  $131,2 \pm 106,7$  мкг/л соответственно,  $p = 0,09$ ). Уровень ИФР-1 не различался в группе с антителами ( $152,5 \pm 150,4$  мкг/л) и без них ( $95,9 \pm 77,0$  мкг/л). Через год после ТП средний уровень ИФР-1 у реципиентов AB0c и AB0n печени не различался и был достоверно выше, чем до ТП ( $82,0 \pm 60,7$  и  $91,2 \pm 77,8$  мкг/л,  $p < 0,005$  и  $p = 0,03$  соответственно). Содержание ИФР-1 у пациентов с анти-A/B и без них ( $104,7 \pm 67,5$  мкг/л и  $84,7 \pm 63,7$  мкг/л соответственно) также не отличалось. **Заключение.** Результаты исследования показали, что восстановление уровня ИФР-1 не зависит от того, был ли донор фрагмента печени совместимым по системе AB0 или нет и содержались ли у реципиента в крови антигрупповые антитела до трансплантации.

*Ключевые слова:* ИФР-1, биомаркеры, родственная трансплантация печени, AB0-несовместимая трансплантация.

## DYNAMICS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 (IGF-1) IN CHILDREN AFTER ABO-INCOMPATIBLE LIVER TRANSPLANTATION

Shevchenko O.P., Tsiurulnikova O.M., Tsiurulnikova I.E., Kurabekova R.M., Olefirenko G.A., Stepanova O.I., Gautier S.V.

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

It is shown that liver transplantation (LT) from donor with incompatible blood type (AB0i) may be effective and safe, but the impact of such operation upon the various systems of the body has not been investigated yet. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is synthesized in the liver and mediates the action of growth hormone. The level of IGF-1 is a marker of the processes of cell proliferation and tissue regeneration. **Aim.** To evaluate levels of IGF-1 in children-recipients with liver transplant from AB0i (incompatible) and AB0c (compatible) donors. **Materials and methods.** 140 children aged 3 to 36 ( $19,5 \pm 16,5$  months) with congenital diseases of the hepatobiliary system, 58 of them boys, were surveyed. All patients underwent transplantation of left lateral liver sector from living related donors: 111 children were transplanted with fragment of the liver from AB0c donors, 29 – from AB0i

donors; in 10 children with AB0i liver before and/or after LT operation anti-group antibodies (anti-A/B) were revealed. The concentration of IGF-1 was determined by ELISA using specific kits (Immunodiagnostic System, USA) in samples of blood plasma, which were received up to a month and a year after a liver transplant. **Results.** Average level of IGF-1  $21,0 \pm 29,5 \mu\text{g/l}$  in patients before LT was significantly lower than in healthy children ( $52,2 \pm 26,3 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,001$ ) and did not vary in children, having received later a piece of liver from a compatible (AB0c) donor and from donor AB0i ( $23,5 \pm 30,9$  and  $21,2 \pm 23,2 \mu\text{g/l}$  respectively,  $p = 0,70$ ). In patients with anti-A/B prior to surgery average level of IGF-1 was not different from that of the patients without antibodies ( $32,6 \pm 27,6$  and  $22,3 \pm 29,6 \mu\text{g/l}$  respectively,  $p = 0,4$ ). One month after LT level of IGF-1 has increased both in the general group, and in patients with AB0c and AV0i liver ( $92,1 \pm 77,8$  and  $131,2 \pm 106,7 \mu\text{g/l}$  respectively,  $p = 0,09$ ). The level of IGF-1 was not varied in the group with antibodies ( $152,5 \pm 150,4 \mu\text{g/l}$ ) and without them ( $95,9 \pm 77,0 \mu\text{g/l}$ ). A year after LT the average level of IGF-1 in recipients of AV0c and AV0i liver was not varied and was significantly higher than before LT ( $82,0 \pm 60,7$  and  $91,2 \pm 77,8 \mu\text{g/l}$ ,  $p < 0,005$  and  $p = 0,03$  respectively). The content of IGF-1 in patients with anti-A/B and without them ( $104,7 \pm 67,5$  and  $84,7 \pm 63,7 \mu\text{g/l}$  respectively) also did not differ. **Conclusion:** the results of our studies have shown that restoration of the level of IGF-1 is not dependent on transplantation of compatible or incompatible blood type liver, as well as on the availability of anti-group antibodies.

*Key words:* IGF-1, biomarkers, living-donor liver transplantation, AB0-incompatible transplantation.

У детей, страдающих врожденными заболеваниями гепатобилиарной системы, имеют место множественные и разнообразные нарушения гомеостаза, в значительной мере обусловленные нарушением ключевых функций печени – синтезирующей, детоксицирующей, регуляторной и др. Объективным отражением процессов функционального восстановления трансплантированной печени является нормализация концентрации в крови лабораторных показателей – как рутинных, используемых в клинической практике, так и специфических биомаркеров, отражающих состояние отдельных процессов регуляции иммунной, свертывающей, эндокринной и других важнейших систем поддержания гомеостаза [1, 2].

Одним из регуляторных факторов, продуцируемых почти исключительно клетками печени, является инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1). Это пептидный гормон, который по аминокислотному составу совпадает с инсулином почти на 40%. ИФР-1 участвует в регуляции пролиферации, выживания и апоптоза клеток. ИФР-1 принимает участие

в регуляции роста у детей, являясь основным посредником анаболических и митогенных эффектов гормона роста на ткани [3].

Известно, что ИФР-1 проявляет свойства неспецифического иммуномодулятора: стимулирует лимфоцитоз, синтез иммуноглобулинов, дифференцировку Т-клеток [3–5]; сниженный уровень ИФР-1, наблюдающийся при ряде заболеваний, сопровождается состоянием иммунодепрессии [6, 7].

Хотя ИФР-1 продуцируется многими тканями, до 95% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 синтезируется в печени. Синтез ИФР-1 регулируется гормоном роста по типу обратной связи [8].

Трансплантация печени детям приводит к повышению в крови пациента концентрации ИФР-1, исходно сниженной из-за неспособности поврежденной печени продуцировать этот регулятор роста клеток и тканей. Нормализация уровня ИФР-1, в свою очередь, создает основу последующего улучшения антропометрических данных пациента за счет восстановления функции гормональной системы «соматотропный гормон – ИФР-1» [9].

*Готье Сергей Владимирович* – академик РАН, профессор, д. м. н., директор ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова». *Шевченко Ольга Павловна* – д. м. н., проф., руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии того же института. *Олефиренко Галина Александровна* – д. м. н., гл. н. с. того же отдела. *Курабекова Ривада Мусабековна* – к. б. н., с. н. с. того же отдела. *Цирульникова Ирина Евгеньевна* – врач хирургического отделения № 2 того же института. *Цирульникова Ольга Мартеновна* – д. м. н., гл. н. с. того же института. *Степанова Ольга Игоревна* – ординатор лаборатории иммунологического мониторинга того же института.

**Для корреспонденции:** Шевченко Ольга Павловна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, 1. Тел. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

*Shevchenko Olga Pavlovna* – prof., Head of Dpt. Regulatory Mechanisms in Transplantology, V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs. *Tsirulnikova Olga Martenovna* – Chief Researcher, Dpt. Clinical Transplantology at the same Institute. *Tsirulnikova Irina Evgenievna* – Physician, Div. Liver transplantation at the same Institute. *Kurabekova Rivada Musabekovna* – Senior Researcher, Dpt. Regulatory Mechanisms in Transplantology at the same Institute. *Olefirenko Galina Alexandrovna* – Chief Researcher, Dpt. Regulatory Mechanisms in Transplantology at the same Institute. *Stepanova Olga Igorevna* – resident, Laboratory of Immunological Monitoring at the same Institute. *Gautier Sergey Vladimirovich* – Prof., Director at the same Institute.

**For correspondence:** Shevchenko Olga Pavlovna. Address: Schukinskaya str. 1, Moscow 123182. Tel. 8 (499) 190-38-77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

Проблема трансплантации печени детям раннего возраста традиционно решается использованием левого латерального сектора печени взрослого донора. Чаще всего имеет место прижизненное родственное донорство при наличии совместимости по системе АВ0. В условиях нарастания у детей печеночной недостаточности и наличии императивных показаний к трансплантации при отсутствии идентичных или совместимых по группе крови потенциальных доноров единственно возможным вариантом спасения жизни становится использование АВ0-несовместимых доноров [10, 11].

В Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова накоплен уникальный для мировой практики опыт успешных трансплантаций печени детям, в том числе от живого родственного АВ0-несовместимого донора [11]. Однако многие вопросы, связанные с эффективностью и безопасностью, а также влиянием трансплантации печени детям от несовместимых по группе крови доноров на различные системы организма исследованы недостаточно.

В настоящей работе проведен анализ динамики уровней ИФР-1 у детей – реципиентов печени при трансплантации от родственного совместимого и не совместимого по группе крови донора.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 140 детей в возрасте от 3 до 36 ( $19,5 \pm 16,5$ ) месяцев, из них 58 мальчиков и 82 девочки, с циррозом печени, развившимся в исходе врожденных и наследственных заболеваний гепатобилиарной системы. Этиология цирроза включала следующие заболевания: атрезия желчевыводящих путей ( $n = 89$ ), болезнь Байлера ( $n = 13$ ), гипоплазия желчевыводящих путей ( $n = 12$ ), синдром Алажилля ( $n = 7$ ), болезнь Кароли ( $n = 3$ ) и другие ( $n = 16$ ).

111 пациентам был пересажен фрагмент печени от живого родственного донора, идентичного или совместимого по системе АВ0; 29 детям была произведена трансплантация фрагмента печени от родственного донора, не совместимого по системе АВ0: 9 пациентам с группой 0(I) была проведена трансплантация от доноров с группой А(II), 11 пациентам с группой 0(I) – от доноров с группой В(III), 3 пациентам с группой А(II) – от доноров с группой В(III), 3 пациентам с группой А(II) – от доноров с группой АВ(IV), 3 пациентам с группой В(III) – от доноров с группой АВ(IV). У 10 детей до и/или после трансплантации печени обнаруживались антигрупповые антитела в титре более 1/8. Этим пациентам проводились сеансы плазмафереза; трое получали препарат химерных моноклональных мышинных антител к трансмембранному антигену CD20 (ритуксимаб).

Всем пациентам проводилось клиническое и лабораторное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное и лабораторное обследование (биохимический и клинический анализ крови, коагулограмма, вирусологическое и иммунологическое обследование), инструментальные (УЗИ, ЭКГ и др.) и по показаниям дополнительные исследования (МРТ головного мозга и др.).

После трансплантации левого латерального сектора печени от живого родственного донора все пациенты получали 2- или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус.

Группа сравнения состояла из 17 детей, 10 мальчиков и 7 девочек, практически здоровых, обследованных после лечения дисбактериоза кишечника, без прочих заболеваний, в возрасте от 6 до 36 ( $21 \pm 15$ ) месяцев, антропометрические показатели (рост, вес) находились в диапазоне средних популяционных значений (25–75-й перцентиль).

В качестве материала для исследования использовали плазму крови. С помощью иммуноферментного метода измеряли концентрацию ИФР-1 (Immunodiagnostic System, США), гормона роста (ДВС, Канада), ассоциированного с беременностью белка плазмы А (РАРР-А) (IBL, Германия) и иммунных биомаркеров: растворимых форм CD30 (sCD30) и CD40L (sCD40L) (IBL, Германия), неоптерина (Bender MedSystems, Австрия).

Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm S.D.$ ). Статистическую обработку данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении независимых выборок рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных применяли парный критерий Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла не более 0,05 ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с циррозом, развившимся вследствие врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей, средний уровень ИФР-1 был достоверно ниже, чем у здоровых детей того же возраста, вошедших в группу сравнения ( $21,0 \pm 29,5$  и  $52,2 \pm 26,3$  мкг/л соответственно,  $p < 0,001$ ). Через месяц после родственной трансплантации печени уровень ИФР-1 повысился в среднем до  $100,7 \pm 87,1$  мкг/мл ( $p = 0,01$  по сравнению с уровнем до операции). Через год после трансплантации средний уровень ИФР-1 у реципиентов фрагмента печени составил  $86,4 \pm 63,8$  мкг/л.

Референтные значения концентрации ИФР-1 в плазме крови для детей от одного года до трех лет находятся в пределах от 55 до 300 мкг/мл; уро-

вень ИФР-1 в крови здоровых детей постепенно увеличивается с возрастом, достигая максимума в пубертатный период [12]. По данным настоящего исследования, содержание ИФР-1 в крови детей с циррозом, развившимся вследствие врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей, значительно ниже, чем у здоровых детей того же возраста, что согласуется с данными литературы и связано с неспособностью поврежденной печени продуцировать этот биомаркер – регулятор роста [8, 13, 14].

Через месяц после трансплантации печени среднее содержание ИФР-1 в крови реципиентов было достоверно выше ( $p = 0,01$ ), чем у здоровых детей того же возраста, но находилось в пределах референтных значений. Физическое развитие (вес, рост) пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы значительно отстает от такового у здоровых детей, но после трансплантации состояние детей характеризуется улучшением антропометрических показателей. Более высокий уровень ИФР-1 у детей – реципиентов печени по сравнению со здоровыми детьми, возможно, является компенсаторным и обеспечивает их ускоренное физическое развитие.

До операции среднее содержание ИФР-1 у пациентов, которым был пересажен фрагмент печени от совместимого (АВ0с) и от несовместимого (АВ0н) по группе крови донора, не различалось ( $23,5 \pm 30,9$  и  $21,2 \pm 23,2$  мкг/л соответственно,  $p = 0,70$ ); пациенты не различались также по возрасту и полу ( $p = 0,96$  и  $p = 0,60$  соответственно).

Через месяц после трансплантации уровень ИФР-1 у пациентов, которым пересадили печень от совместимого по группе крови донора, составлял  $92,1 \pm 77,8$  мкг/л и не отличался от такового у пациентов, перенесших трансплантацию от АВ0-несовместимого донора ( $131,2 \pm 106,7$  мкг/л,  $p = 0,09$ ) (рис. 1). Уровень ИФР-1 у пациентов с антигрупповыми антителами также повысился через месяц после трансплантации ( $152,5 \pm 150,4$  мкг/л,  $p = 0,03$ ) и не отличался от такового у пациентов без антител ( $95,9 \pm 77,0$  мкг/л,  $p = 0,3$ ).

Через год после трансплантации уровень ИФР-1 был достоверно и значительно выше исходного, как у реципиентов, которым был пересажен фрагмент печени от совместимого ( $82,0 \pm 60,7$  мкг/л,  $p < 0,005$ ), так и у детей, которым был пересажен фрагмент печени от не совместимого по группе крови донора ( $91,2 \pm 77,8$  мкг/л,  $p = 0,03$ ). Уровень ИФР-1 не различался у пациентов обеих групп ( $p = 0,80$ ) (рис. 2).

У 10 пациентов, которым была проведена трансплантация фрагмента печени от несовместимого донора, до и/или после трансплантации были обнаружены антигрупповые антитела в титре более 1/8. До операции средний уровень ИФР-1 в этой группе пациентов не отличался от такового в группе паци-

ентов без антител, которым была проведена трансплантация фрагмента печени от не совместимого по группе крови донора ( $32,6 \pm 27,6$  и  $22,3 \pm 29,6$  мкг/л соответственно,  $p = 0,4$ ).

Увеличение среднего содержания ИФР-1 через год после трансплантации имело место у пациентов с антигрупповыми антителами ( $104,7 \pm 67,5$  мкг/л,  $p < 0,005$ ) и у пациентов без антител ( $84,7 \pm 63,7$  мкг/л,  $p < 0,005$ ). Различия между группами также не было ( $p = 0,5$ ).

Была изучена связь содержания ИФР-1 в крови пациентов до и после трансплантации с уровнями гормона роста, ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) – матриксной металлопротеиназы, обеспечивающей биодоступность ИФР-1, биомаркеров активации иммунной системы (sCD30, sCD40L, неоптерина) и активности вос-

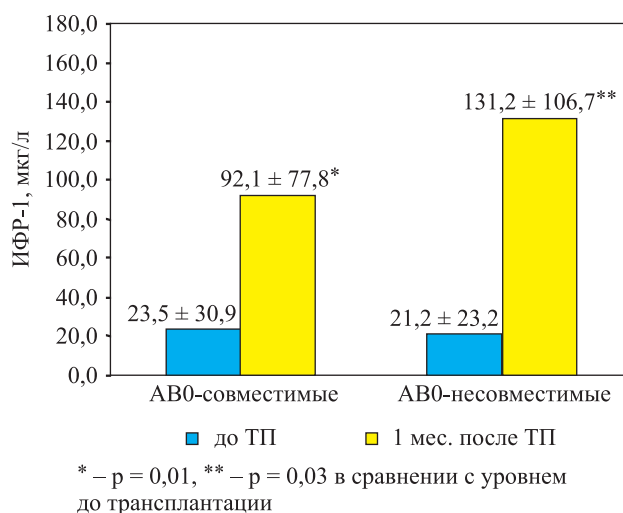


Рис. 1. Динамика уровней ИФР-1 у детей через месяц после трансплантации печени от донора, совместимого и не совместимого по группе крови

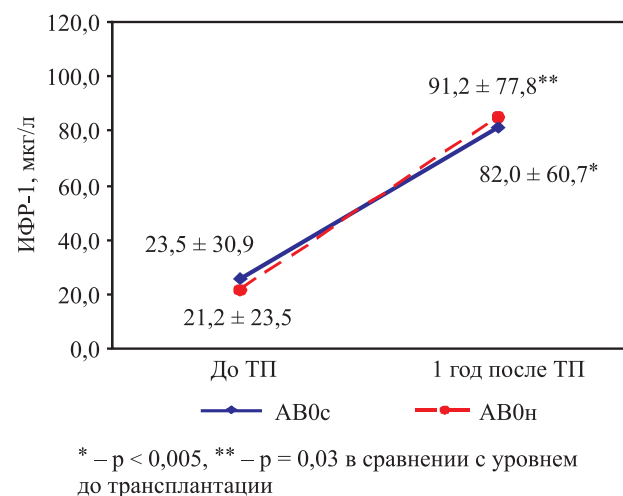


Рис. 2. Динамика уровней ИФР-1 у детей через год после трансплантации печени от донора, совместимого (АВ0с) и не совместимого (АВ0н) по группе крови

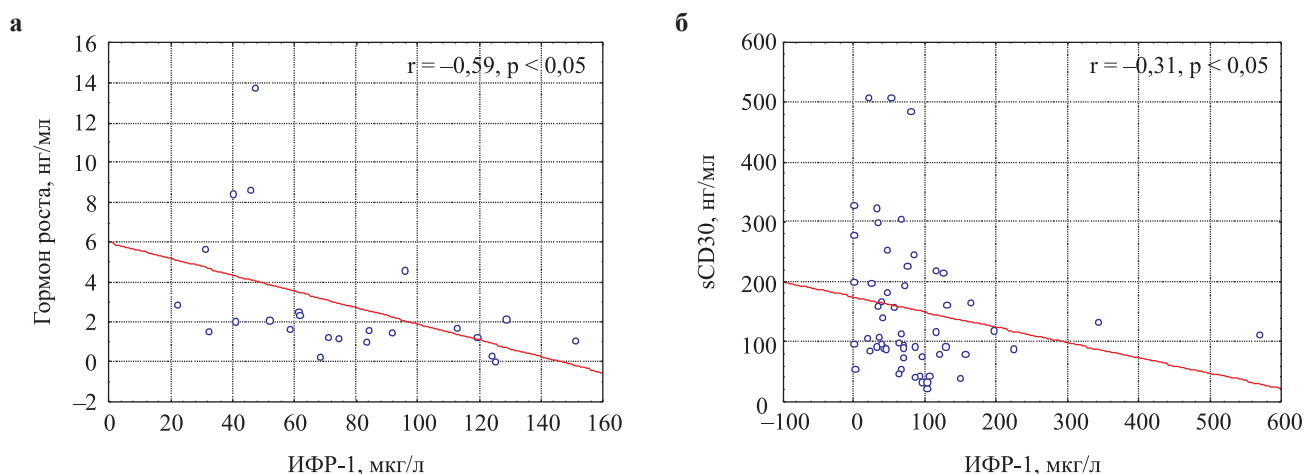


Рис. 3. Корреляция уровня ИФР-1 с уровнями гормона роста (а) и sCD30 (б) у реципиентов печени через год после трансплантации

паления (СРБ). У пациентов с циррозом печени в исходе врожденных заболеваний гепатобилиарной системы, а также через месяц после трансплантации уровень ИФР-1 не коррелировал с содержанием гормона роста и указанных биомаркеров.

Через год после операции уровень ИФР-1 у детей – реципиентов печени обратно коррелировал с уровнями гормона роста и sCD30 ( $r_s = -0,59, p < 0,05$  и  $r_s = -0,31, p < 0,05$  соответственно) (рис. 3). Очевидно, что обнаружение обратной связи между содержанием гормона роста и ИФР-1 через год после трансплантации печени является индикатором восстановления нормального соотношения компонентов системы центральной и периферической регуляции роста и является следствием восстановления функции печени. Биологическое и клиническое значение корреляции уровней ИФР-1 и sCD30 требует изучения.

Ранее было показано, что трансплантация печени восстанавливает гормональную регуляцию роста, анаболических и репаративных процессов и нормализует антропометрические показатели детей-реципиентов [15, 16]. Результаты нашего исследования показали, что восстановление уровня регулятора роста ИФР-1 достигается в равной степени при трансплантации печени от совместимого или не совместимого по группе крови донора, даже при наличии высоких титров антигрупповых антител.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей раннего возраста с циррозом печени в исходе врожденных заболеваний печени и желчевыводящих путей уровень ИФР-1 ниже, чем у здоровых детей того же возраста. Уже через месяц после трансплантации печени происходит нормализация содержания ИФР-1. Спустя год после трансплантации содержание ИФР-1 в крови

детей находится в пределах нормальных возрастных значений, причем независимо от того, был ли донор фрагмента печени совместимым по системе АВ0 или нет и содержались ли у реципиента в крови антигрупповые антитела до трансплантации.

Результаты настоящей работы являются дополнительным аргументом в пользу безопасности трансплантации печени детям раннего возраста от донора, не совместимого по группе крови.

*Исследование поддержано грантом Президента РФ НШ-6294.2014.7.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Gautier S.V., Shevchenko O.P.* Novye laboratornye testy – novoe v klinicheskoy transplantologii. *Laboratoriya v sovremennoj klinike*. М.: Labora, 2010: 117–128. [In Rus]
2. *Kurabekova R.M., Lugovskaia S.A., Naumova E.V., Tsurulnikova O.M., Gichkun O.E., Andriianova A.A. et al.* The analysis of relationship between numbers of hemopoietic hematoblasts and laboratory indicators of state of hepatobiliary system in children with congenital and hereditary diseases of liver. *Klin Lab Diagn.* 2012; (7): 28–31. [In Rus]
3. *Kuemmerle J.F.* Insulin-like growth factors in the gastrointestinal tract and liver. *Endokrinol Metab. Clin. North. Am.* 2012; 41: 409–423.
4. *De Plano E.F., Bassanelo M., Lancerin F. et al.* GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 310 (1): 31–37.
5. *Robbins K., Mc Cabe S., Sheiner T.* Immunological effects of insulin-like growth factor-I – enhancement of immunoglobulin synthesis. *Clin. Invest.* 1993; 92 (2): 540–548.
6. *Clark R., Strasser J., McCabe S.* Insulin-like growth factor-I stimulation of lymphopoiesis. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (2): 540–548.
7. *Van Bilsen K., Driessen G.L., de Pauls R.A.* Low level IGF-1 and common variable immune deficiency:

- an unusual combination. *Neth. J. Med.* 2008; 66 (9): 368–372.
8. *Conchillo M., Prieto J., Quiroga J.* Insulin-like growth factor I (IGF-I) and liver Cirrosis. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2007; 99: 156–164.
  9. *Kurabekova R.M., Tsirolnikova I.E.* Insulinopodobnyj faktor rosta-1. *Biomarkery v laboratornoj diagnostike*; pod red. Dolgova V.V., Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. M.: Triada, 2014: 250–254. [In Rus]
  10. *Dahlseide A.L.* Successful ABO Incompatible Organ Transplantation. *Univer. Alberta Health Sci. J.* 2005; 2 (1): 17–29.
  11. *Tsirolnikova I.E.* Sovmestimost' po sisteme AV0, AV0-nesovmestimaya transplantatsiya pecheni detyam. *Laboratoriya.* 2012; 5: 3–6. [In Rus]
  12. *Leung K.C., Ho K.K.* Measurement of insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 313 (1–2): 119–123.
  13. *Dehghani S.M., Karamifar H., Hamsavi S.S. et al.* Serum insulin-like growth factor-1 and its binding protein-3 levels in children with cirrhosis waiting for a liver transplant. *Epub.* 2012; 27 (8): 1389–1395. DOI:10.1007/s00467-012-2142-8.
  14. *Moller S., Becker U.* Insulin-like growth factor 1 and growth hormone in chronic liver disease. *Dig Dis.* 1992; 10 (4): 239–248.
  15. *Shevchenko O.P., Tsirolnikova O.M., Bougrov A.V., Lourie Y.E., Tsirolnikova I.E., Mnatsakanyan D.S. i dr.* Insulinopodobnyj faktor rosta-1 pri transplantatsii pecheni detyam s vrozhdennymi i nasledstvennymi zabolevanijami gepatobiliarnoj sistemy. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2012; 1: 50–54. [In Rus]
  16. *Bougrov A.V., Tsirol'nikova O.M., Shevchenko O.P.* Gormon rosta: biologicheskaya rol' i klinicheskoe znachenie. *Biomarkery v laboratornoj diagnostike*; pod red. Dolgova V.V., Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. M.: Triada, 2014: 255–258. [In Rus]

Статья поступила в редакцию 10.04.2014 г.