Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени

Р.М. Курабекова^{1,*}, О.М. Цирульников^{1,2}, И.Е. Пашкова¹, Л.В. Макарова¹,
Н.П. Можейко¹, А.Р. Монахов¹, О.П. Шевченко^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Система гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) является важным звеном гуморальной регуляции функции печени, что может иметь значение при оценке состояния печени и прогнозировании выживаемости реципиентов после трансплантации печени (ТП). **Цель работы:** провести анализ связи уровней гормона роста и ИФР-1 в крови с показателями, отражающими функцию печени, и выживаемостью детей-реципиентов после ТП. **Материалы и методы.** Обследовано 143 ребенка в терминальной стадии печеночной недостаточности в возрасте от 3 до 73 (медиана — 8) месяцев, которым проводилась родственная ТП. Концентрацию гормона роста и ИФР-1 в плазме крови измеряли с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** У детей в терминальной стадии заболевания печени концентрация гормона роста была достоверно выше, а содержание ИФР-1 — ниже, чем у здоровых детей того же возраста ($p < 0,01$). Уровень гормона роста не зависел от диагноза, тогда как содержание ИФР-1 было связано с этиологией заболевания ($r = 0,30$, $p = 0,004$): при атрезии желчевыводящих путей и других холестатических заболеваниях его концентрация в крови была ниже, чем при нехолестатических заболеваниях печени: 4,7 (0,0–23,4) и 42,3 (9,0–55,0) нг/мл соответственно, $p = 0,03$. Уровень гормона роста прямо коррелировал со степенью тяжести фиброза печени ($r = 0,47$, $p = 0,02$). При фиброзе 4-й степени тяжести (F4) его уровень был выше, чем при F1–F3: 4,7 (2,1–7,2) и 2,1 (1,2–3,3) нг/мл соответственно, $p = 0,02$. ТП сопровождалась нормализацией уровней гормонов. Через месяц после ТП содержание гормона роста, но не ИФР-1, коррелировало с 6-месячной выживаемостью реципиентов ($r = 0,36$, $p = 0,01$): его уровень у переживших 6 месяцев пациентов был достоверно ниже, чем у пациентов, не переживших этот срок: 1,3 (0,5–1,9) и 2,9 (1,6–12,4) нг/мл соответственно, $p = 0,02$. **Заключение.** Показано, что у детей в терминальной стадии заболевания печени уровни гормона роста и ИФР-1 в крови значительно отличаются от таковых у здоровых детей и зависят от тяжести фиброза и этиологии заболевания печени. Содержание гормона роста в крови после ТП ассоциировано с краткосрочной выживаемостью реципиентов.

Ключевые слова: гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1, фиброз печени, дети-реципиенты печени, трансплантация печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов

Для цитирования: Курабекова Р.М., Цирульников О.М., Пашкова И.Е., Макарова Л.В., Можейко Н.П., Монахов А.Р., Шевченко О.П. Связь уровней гормона роста и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) с функцией печени и краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):44–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51>.

Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients

Rivada M. Kurabekova^{1,*}, Olga M. Tsirolnikova^{1,2}, Irina E. Pashkova¹, Larisa V. Makarova¹, Natalia P. Mozheiko¹, Artem R. Monakhov¹, Olga P. Shevchenko^{1,2}

¹ Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The growth hormone/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) system is an important humoral mediator of liver function with an inherent potential for assessing liver condition and survival prognosis following liver transplantation (LT).

Aim. Analysis of associations between growth hormone and IGF-1 levels in blood and markers of liver function and post-LT survival in children.

Materials and methods. We examined 143 children with end-stage liver disease (ESLD) aged 3 to 73 (median 8) months after related LT. The growth hormone and IGF-1 concentrations in plasma were evaluated in ELISA assays.

Results. In children with ESLD, concentrations of growth hormone and IGF-1 were significantly higher and lower, respectively, compared to healthy children of the same age ($p < 0.01$). Compared to the level of growth hormone, the level of IGF-1 was related to the diagnosis ($r = 0.30$, $p = 0.004$). IGF-1 shows lower concentrations in biliary atresia and other cholestatic liver diseases compared to non-cholestatic aetiologies (4.7 (0.0–23.4) and 42.3 (9.0–55.0) ng/mL, respectively, $p = 0.03$). The growth hormone level directly correlated with the severity of liver fibrosis ($r = 0.47$, $p = 0.02$). It was higher in fibrosis grade 4 (F4) than in F1–F3 (4.7 (2.1–7.2) and 2.1 (1.2–3.3) ng/mL, respectively, $p = 0.02$). Hormone levels normalised after LT. Unlike IGF-1, the level of growth hormone correlated one month after LT with the 6-months survival rate of recipients ($r = 0.36$, $p = 0.01$) being significantly lower in survivors compared to patients who did not survive this period (1.3 (0.5–1.9) and 2.9 (1.6–12.4) ng/mL, respectively, $p = 0.02$).

Conclusion. Blood levels of growth hormone and IGF-1 were shown to differ significantly between ESLD and healthy children, correlating with fibrosis severity and disease aetiology. The level of growth hormone in the blood of LT recipients associates with a short-term survival rate.

Keywords: growth hormone, insulin-like growth factor-1, liver fibrosis, paediatric liver recipients, liver transplantation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kurabekova R.M., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.E., Makarova L.V., Mozheiko N.P., Monakhov A.R., Shevchenko O.P. Association between Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) Levels, Liver Function and Short-Term Survival of Paediatric Liver Recipients. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):44–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51>.

Вопросы нейрогуморального контроля функции печени у детей-реципиентов печени практически не исследованы и могут представлять значительный научный и клинический интерес для понимания взаимосвязей нейроэндокринной системы с факторами, влияющими на функцию печени, а также позволяет оценить возможности применения гормонов в диагностических и терапевтических целях при трансплантации печени детям [1, 2].

Значимым звеном гуморальной регуляции функции печени является система гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) [3, 4]. ИФР-1, являясь основным медиатором анаболических и митогенных эффектов гормона роста в периферических тканях, представляет собой фактор роста с пара- и аутокринным действием и обладает пролиферативным, регенеративным и антиапоптотическим эффектами на клетки и ткани. Более 90% циркулирующего в системном кровотоке ИФР-1 синтезируется в печени, его продукция регулируется гормоном роста по типу обратной положительной связи, а ИФР-1, в свою очередь, регулирует продукцию гормона роста по принципу обратной отрицательной связи [5, 6].

Система гормон роста/ИФР-1 может иметь большое клиническое значение при транспланта-

ции печени детям как в связи с регуляцией роста, так и в связи со специфическими эффектами гормонов на функцию печени. При хронических заболеваниях печени продукция ИФР-1 снижается и его сывороточный уровень коррелирует со степенью гепатоцеллюлярной дисфункции [7–9]. В то же время при остром вирусном гепатите количество рецепторов к ИФР-1 в ткани печени может повышаться, что сопровождается увеличением содержания ИФР-1 в крови [10]. ИФР-1 обладает мощным антифибротическим действием, которое реализуется прямо через систему гормон роста/ИФР-1 и косвенно посредством регуляции гепатопротективных и профиброгенных факторов [11–13]. В экспериментах на животных моделях было продемонстрировано, что степень повреждения печени под действием ишемии/реперфузии может снижаться при повышении уровня ИФР-1 [11, 14].

В последние десятилетия большое внимание уделяется исследованию гормона роста и ИФР-1 как факторов, ассоциированных с длительностью и качеством жизни, что может иметь клиническое значение при трансплантации печени для прогнозирования выживаемости реципиента и трансплантата [15, 16]. ИФР-1 способен улучшать показа-

тели выживаемости у крыс с экспериментальной острой печеночной недостаточностью, индуцированной введением D-галактозамина и липополисахаридов, а при профилактическом введении фактора удавалось предотвратить увеличение уровня билирубина и активности трансаминаз. Гистологическое исследование показало, что ИФР-1 снижает апоптоз клеток печени и инфильтрацию печени нейтрофилами, что, возможно, связано со способностью ИФР-1 блокировать синтез интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей. Кроме того, ИФР-1 снижает уровень оксида азота в печени, ускоряя распад мРНК NO-синтазы и самого фермента, что также может способствовать предотвращению разрушения клеток печени [17].

Ранее нами было показано, что у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы наблюдается повышенный уровень гормона роста, который сочетается с задержкой роста и массы тела и обусловлен снижением уровня ИФР-1 в крови. Трансплантация печени детям сопровождалась улучшением антропометрических показателей при восстановлении системы гормон роста — ИФР-1 [18, 19]. Цель настоящей работы — анализ связи уровней гормона роста и ИФР-1 в крови с клиническими показателями, отражающими функцию печени, и выживаемостью при трансплантации печени детям.

Материалы и методы

В исследование включены 143 ребенка с терминальной стадией печеночной недостаточности в исходе врожденных заболеваний печени, 61 мальчик и 82 девочки в возрасте от 3 до 73 (медиана — 8) месяцев. Этиология включала следующие заболевания: атрезия (АЖВП, $n = 77$) и гипоплазия (ГЖВП, $n = 13$) желчевыводящих путей, болезнь Байлера ($n = 13$), синдром Алажилля ($n = 9$), синдром Кароли ($n = 8$) и другие ($n = 23$), в число которых вошли по 1–4 случая таких заболеваний, как криптогенный цирроз, фульминантный гепатит, синдромы Криглера-Наяра и Бадда-Киари, дефицит α -1-антитрипсина, гепатобластома и др.

Группа сравнения состояла из 16 детей, 9 мальчиков и 7 девочек, практически здоровых. Медиана возраста детей в группе сравнения составляла 12 (6–25) месяцев, антропометрические показатели (рост, масса тела) находились в диапазоне средних популяционных значений.

Детям с печеночной недостаточностью была проведена трансплантация печени от живого родственного донора. После трансплантации печени пациенты получали 2-или 3-компонентную иммуносупрессивную терапию, включающую такролимус.

Для определения степени тяжести фиброза печени проводили морфологическое исследование образцов удаленной печени детей. Гистопатологический анализ проводился на микроскопе Leica CRT6000 (Leica Microsystems, Германия). Стадию

фиброза печени определяли по критериям шкалы METAVIR: F0 — фиброз отсутствует, F1 — звездчатое расширение портальных трактов без образования септ, F2 — расширение портальных трактов с единичными портопортальными септами, F3 — многочисленные портоцентральные септы без цирроза, F4 — цирроз.

Измерение содержания биомаркеров проводили в плазме, полученной из венозной крови, взятой натощак между 8 и 10 часами утра. Кровь забиралась в одноразовые пластиковые пробирки (BD Vacutainer, Becton Dickinson, США), содержащие антикоагулянты (этилендиаминтетрауксусная кислота или цитрат натрия). Полученная плазма крови хранилась при температуре -50°C до проведения анализа.

Концентрацию гормона роста в плазме крови измеряли с помощью иммуноферментного метода с использованием специфического набора реагентов (DBC, Канада) в соответствии с инструкцией производителя. Измерение уровня ИФР-1 проводили иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител против ИФР-1 (IDS Ltd. OSTEIA® IGF-1, Великобритания).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Центра трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова. Для участия в исследовании пациенты или их опекуны подписали письменное информированное согласие, которое хранится в их истории болезни.

Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики: данные выборки представлены как медиана и значения с 25-го по 75-й процентиль, для сравнения независимых переменных рассчитывали U -критерий Манна-Уитни, при сравнении зависимых выборок использовали парный критерий Вилкоксона, корреляционный анализ проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали различия, когда вероятность ошибки составляла менее 0,05 ($p < 0,05$).

Для анализа данных использовали компьютерные статистические программы: MS Office Excel (MS, США) и Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице. Показанием к трансплантации печени была терминальная стадия печеночной недостаточности в исходе, главным образом врожденных заболеваний гепатобилиарной системы: 84% пациентов страдали от атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей, синдрома Алажилля, болезни Байлера и синдрома Кароли, остальные 16% пациентов, включенных в группу «другие», страдали от гепатитов и циррозов различной этиологии и редких метаболических нарушений.

Таблица. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование
Table. Recipient description

Характеристики Criterion	Реципиенты Recipients	Здоровые дети Healthy children
Число, <i>n</i> Count, <i>n</i>	143	16
Возраст, мес. Age, months	8 (3–73)	12 (3–25)
Пол (М/Ж) (<i>n</i> ;%) Gender (M/F), <i>n</i> , %	61/82; 43/57%	9/7; 56/44%
Заболевания печени (<i>n</i> ;%) Liver disease, <i>n</i> , %		
АЖВП / Biliary atresia	77; 54%	
ГЖВП / Biliary hypoplasia	13; 9%	
синдром Алажилля / Alagille syndrome	9; 6%	
Болезнь Байлера / Byler disease	13; 9%	
Синдром Кароли / Caroli syndrome	8; 6%	
Другие / Others	23; 16%

Рис. 1. Уровень ИФР-1 в крови детей с различной этиологией заболевания печени, * — $p = 0,03$ в сравнении с уровнем у детей с атрезией желчевыводящих путей (АЖВП)

Fig. 1. IGF-1 level in children with variant liver disease aetiologies, * — $p = 0.03$ vs. children with biliary atresia

Группа сравнения состояла из практически здоровых детей, которые не отличались от реципиентов печени по возрасту и распределению по полу ($p = 0,68$ и $p = 0,57$ соответственно).

Концентрация гормона роста у детей с заболеваниями печени составляла 3,6 (1,5–6,1) нг/мл и была достоверно выше, чем у здоровых детей того же возраста — 1,2 (0,3–2,4) нг/мл, $p = 0,001$, тогда как содержание ИФР-1 в плазме крови детей с печеночной недостаточностью было достоверно ниже, чем у здоровых детей: 13,2 (0,1–35,6) и 38,0 (26,9–56,5) нг/мл соответственно, $p = 0,001$.

Известно, что при хронических заболеваниях печени у взрослых пациентов уровень

циркулирующего в кровотоке ИФР-1 коррелирует со степенью гепатоцеллюлярной дисфункции [7–9], в то время как у детей с тяжелыми врожденными заболеваниями печени этот вопрос исследован недостаточно и может иметь связанные с возрастом особенности. Анализ связи содержания гормона роста и ИФР-1 в крови с этиологией заболевания печени показал, что уровень гормона роста не зависел от диагноза ($r = 0,01$, $p = 0,97$), тогда как концентрация ИФР-1 в крови до трансплантации коррелировала с этиологией заболевания ($r = 0,30$, $p = 0,004$). У детей с холестатическими заболеваниями печени не было выявлено статистически достоверных различий в содержании ИФР-1: его уровень

Рис. 2. Уровень гормона роста в крови детей с фиброзом различной степени тяжести, * — $p < 0,04$ в сравнении с уровнем при F3

Fig. 2. Growth hormone level in children with variant fibrosis grade, * — $p < 0.04$ vs. F3 children

при атрезии и гипоплазии желчевыводящих путей — 4,7 (0,0–23,4) — не отличался от такового при синдроме Алажилля — 16,5 (0,0–24,4), $p = 0,63$, болезни Байлера — 20,0 (0,0–61,2), $p = 0,09$, или синдроме Кароли — 10,2 (0,0–10,2), $p = 0,72$, но был значительно ниже, чем при других нехолестатических заболеваниях печени — 42,3 (9,0–55,0) нг/мл, $p = 0,03$ (рис. 1). Полученный результат позволяет предполагать, что состояние холестаза может оказывать негативное влияние на концентрацию ИФР-1 в крови пациентов.

Степень тяжести фиброза печени прямо коррелировала с уровнем гормона роста в крови детей ($r = 0,47$, $p = 0,02$), но не была связана с уровнем ИФР-1 ($r = 0,05$, $p = 0,73$). Уровни гормона роста при степенях тяжести фиброза F1–F3 не различались между собой, тогда как его уровень при циррозе печени (F4) был достоверно выше, чем при F1–F3: 4,7 (2,1–7,2) и 2,1 (1,2–3,3) нг/мл соответственно, $p = 0,02$ (рис. 2). Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов, показавших, что у взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени уровень гормона роста в крови был связан со степенью тяжести фиброза печени и достоверно выше при циррозе печени (F4), чем при меньших степенях тяжести фиброза F1–F3 [20].

Ранее нами была выявлена прямая корреляция между уровнем гормона роста и индексом PELD, применяющимся для оценки тяжести терминальной стадии печеночной недостаточности у детей [18]. В работе также было показано, что уровень гормона роста в крови прямо связан с активностью ферментов холестаза (АЛТ, АСТ) и уровнем билирубина. Кроме того, была обнаружена отрицатель-

ная корреляция между концентрациями гормона роста и альбумина в крови.

Гормон роста и ИФР-1 являются важнейшими звеньями регуляторной системы организма, связанными не только с функцией печени, но и с длительностью и качеством жизни [4, 15, 16], что может иметь практическое значение для прогнозирования выживаемости реципиентов после трансплантации печени. В настоящей работе проведен анализ взаимосвязи уровней гормона роста и ИФР-1 с выживаемостью детей-реципиентов после трансплантации.

Трансплантация печени сопровождалась нормализацией содержания исследуемых гормонов в крови детей-реципиентов: концентрация гормона роста через месяц после трансплантации снизилась до 1,3 (0,8–2,0) нг/мл, а через год составляла 1,6 (1,2–2,8) нг/мл, $p = 0,001$ и $p = 0,02$ соответственно. Содержание ИФР-1 повысилось до 79,5 (52,1–147,4) нг/мл через месяц после трансплантации печени и оставалось высоким через год после трансплантации: 82,9 (42,9–108,4) нг/мл, $p = 0,001$ в обоих случаях по сравнению с уровнем до операции. Анализ наших данных выявил достоверную корреляцию содержания гормона роста в крови после трансплантации с 6-месячной выживаемостью детей-реципиентов печени ($r = 0,36$, $p = 0,01$). Через месяц после трансплантации уровень гормона роста в крови реципиентов, переживших 6 месяцев, был достоверно ниже, чем в случаях с летальным исходом: 1,3 (0,5–1,9) и 2,9 (1,6–12,4) нг/мл соответственно, $p = 0,02$ (рис. 3).

Полученный результат согласуется с данными других исследований [21, 22], в которых была выявлена связь концентрации гормона роста и ИФР-1

Рис. 3. Уровень гормона роста до и через месяц после трансплантации печени (ТП) у реципиентов, переживших и не переживших 6 месяцев после ТП, * — $p = 0,02$ в сравнении с пережившими

Fig. 3. Growth hormone level prior to and one month after liver transplantation in recipients surviving and not surviving beyond 6 months after operation, * — $p = 0.02$ vs. survivors

в крови взрослых реципиентов печени с 3-месячной и 3-летней выживаемостью после трансплантации. В нашем исследовании концентрация ИФР-1 в крови, в отличие от приведенных выше исследований у взрослых реципиентов, не коррелировала с ранней выживаемостью, что может быть обусловлено особенностями гормональной регуляции у детей-реципиентов раннего возраста.

Таким образом, полученные в данной и предыдущей работах факты связи концентрации гормона роста и ИФР-1 в крови с этиологией заболевания и степенью тяжести фиброза печени, а также с биохимическими показателями функции печени позволяют полагать, что уровни исследуемых гормонов в крови отражают состояние и функцию печени у детей с заболеваниями гепатобилиарной системы. Однако для использования гормонов в качестве объективных лабораторных критериев для оценки функции печени и прогнозирования исхода трансплантации необходимы дальнейшие исследования их диагностической эффективности [23].

Заключение

У детей с терминальной стадией печеночной недостаточности содержание гормона роста в крови выше, а ИФР-1 — ниже, чем у здоровых детей. Уровень ИФР-1 связан с этиологией заболевания, а концентрация гормона роста коррелирует со степенью тяжести фиброза печени. Трансплантация печени сопровождается нормализацией уровней гормона роста и ИФР-1 в крови, при этом содержание гормона роста после трансплантации ассоциировано с краткосрочной выживаемостью детей-реципиентов печени.

Литература / References

1. Гомье С.В., Константинов В.А., Цирульников О.М. Трансплантация печени. М.: Медицинское информационное агенство; 2008. [Gautier S.V., Konstantinov V.A., Tsirolnikova O.M. Liver Transplantation. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008 (In Russ.).]
2. Gariani K., Toso C., Philippe J., Orci L.A. Effects of liver transplantation on endocrine function: A systematic review. *Liver Int.* 2016;10(10):13158. DOI: 10.1111/liv.13158
3. Maes M., Sokal E., Otte J.B. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review. *Pediatr Transplant.* 1997;1(2):171–5.
4. Takahashi Y. The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1447. DOI: 10.3390/ijms18071447
5. Дедов И., Петеркова В., Нагаева Е. Гормон роста в современной клинической практике. *Лечащий врач.* 2007;2:22–7. [Dedov I., Peterkova V., Nagaeva E. Lechashchiy vrach. 2007;2:22–7 (In Russ.).]
6. De Palo E.F., Bassanello M., Lancerin F., Spinel-la P., Gatti R., D'Amico D., et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin Chim Acta.* 2001;310(1):31–7.
7. Bonefeld K., Moller S. Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver Int.* 2011;31(7):911–9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02428.x
8. Dehghani S.M., Karamifar H., Hamzavi S.S., Haghighat M., Malek-Hosseini S.A. Serum insulinlike growth factor-1 and its binding protein-3 levels in children with cirrhosis waiting for a liver transplant. *Exp Clin Transplant.* 2012;10(3):252–7. DOI: 10.6002/ect.2011.0095
9. Castro G.R., Coelho J.C., Parolin M.B., Matias J.E., de Freitas A.C. Insulin-like growth factor I correlates with MELD and returns to normal level after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2013;18:57–62. DOI: 10.12659/AOT.883819
10. Stefano J.T., Correa-Giannella M.L., Ribeiro C.M., Alves V.A., Massarollo P.C., Machado M.C., et al. Increased hepatic expression of insulin-like growth factor-I receptor in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006;12(24):3821–8. DOI: 10.3748/wjg.v12.i24.3821
11. de la Garza R.G., Morales-Garza L.A., Martin-Estal I., Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor-1 De-

- iciency and Cirrhosis Establishment. *J Clin Med Res.* 2017;9(4):233–47. DOI: 10.14740/jocmr2761w
12. Dichtel L.E., Corey K.E., Misdragi J., Bredella M.A., Schorr M., Osganian S.A., et al. The Association Between IGF-1 Levels and the Histologic Severity of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(1):72. DOI: 10.1038/ctg.2016.72
 13. Sobrevals L., Rodriguez C., Romero-Trejejo J.L., Gondi G., Monreal I., Paneda A., et al. Insulin-like growth factor I gene transfer to cirrhotic liver induces fibrolysis and reduces fibrogenesis leading to cirrhosis reversion in rats. *Hepatology.* 2010;51(3):912–21.
 14. Kawai M., Harada N., Takeyama H., Okajima K. Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia/reperfusion-induced liver injury by decreasing the production of insulin-like growth factor-I in rats. *Transl Res.* 2010;155(6):294–304.
 15. Berryman D.E., Christiansen J.S., Johannsson G., Thorner M.O., Kopchick J.J. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(6):455–71.
 16. Fujio A., Kawagishi N., Echizenya T., Tokodai K., Nakanishi C., Miyagi S., et al. Long-term survival with growth hormone replacement after liver transplantation of pediatric nonalcoholic steatohepatitis complicating acquired hypopituitarism. *Tohoku J Exp Med.* 2015;235(1):61–7. DOI: 10.1620/tjem.235.61
 17. Hijikawa T., Kaibori M., Uchida Y., Yamada M., Matsui K., Ozaki T., et al. Insulin-like growth factor 1 prevents liver injury through the inhibition of TNF-alpha and iNOS induction in D-galactosamine and LPS-treated rats. *Shock.* 2008;29(6):740–7.
 18. Шевченко О.П., Цирульников О.М., Лурье Ю.Э., Бугров А.В., Цирульникова И.Е., Ахаладзе Д.Г. и др. Динамика гормона роста при трансплантации печени детям раннего возраста с заболеваниями гепатобилиарной системы. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2012;14(3):31–6. [Shevchenko O.P., Tsirolnikova O.M., Lourie Yu.E., Bugrov A.V., Tsirolnikova I.E., Akhaladze D.G. et al. Growth hormone dynamics of liver transplantation in infants with hepatobiliary diseases. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2012;14(1):50–4 (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-3-31-36
 19. Шевченко О.П., Цирульникова О.М., Цирульникова И.Е., Курабекова Р.М., Олефиренко Г.А., Степанова О.И. и др. Динамика инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) при трансплантации печени детям от донора, не совместимого по группе крови. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014;16(2):46–51. [Shevchenko O.P., Tsirolnikova O.M., Tsirolnikova I.E., Kurabekova R.M., Olefirenko G.A., Stepanova O.I. et al. Dynamics of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children after ABO-incompatible liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2014;16(2):46–51 (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-2-46-51
 20. Chishima S., Kogiso T., Matsushita N., Hashimoto E., Tokushige K. The Relationship between the Growth Hormone/Insulin-like Growth Factor System and the Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Intern Med.* 2017;56(5):473–80. DOI: 10.2169/internal-medicine.56.7626
 21. Salso A., Tisone G., Tariciotti L., Lenci I., Manzia T.M., Baiocchi L. Relationship between GH/IGF-1 axis, graft recovery, and early survival in patients undergoing liver transplantation. *Biomed Res Int.* 2014;240873(10):1–6. DOI: 10.1155/2014/240873
 22. Nicolini D., Mocchegiani F., Palmonella G., Coletta M., Brugia M., Montalti R., et al. Postoperative Insulin-Like Growth Factor 1 Levels Reflect the Graft's Function and Predict Survival after Liver Transplantation. *PLoS One.* 2015;10(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0133153
 23. Курабекова Р.М., Цирульникова О.М., Пашкова И.Е., Олефиренко Г.А., Гичкун О.Е., Макарова Л.В. и др. Диагностическая эффективность трансформирующего фактора роста бета 1 при оценке риска развития дисфункции трансплантата у детей – реципиентов печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2019; 29 (3): 58–65. [Kurabekova R.M., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.E., Olefirenko A.G., Gichkun O.E., Makarova L.V., et al. Diagnostic Effectiveness of Transforming Growth Factor Beta 1 in Assessing the Risk of Developing Graft Dysfunction in Liver Recipient Children. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2019;29(3):58–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-58-65

Сведения об авторах

Курабекова Ривада Мусабековна* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kourabr@yandex.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Цирульникова Ольга Мартеновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tsirolnikova@mail.ru; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Information about the authors

Rivada M. Kurabekova* — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Department of Regulation Mechanisms in Transplantation, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantation and Artificial Organs. Contact information: kourabr@yandex.ru; 123182, Moscow, Schukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8369-1086>

Olga M. Tsirolnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Transplantation and Artificial Organs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Physician, Department of Internal Medicine, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantation and Artificial Organs. Contact information: tsirolnikova@mail.ru; 123182, Moscow, Schukinskaya str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3965-5277>

Пашкова Ирина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра персонализированных трансляционных технологий лечения критических состояний, заведующая отделением педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: irish7@inbox.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Макарова Лариса Владимировна — кандидат биологических наук, лаборант-исследователь отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.

Можейко Наталья Павловна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологической анатомии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: npm_72@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4841-7070>

Монахов Артем Рашидович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»; ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Шевченко Ольга Павловна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: transplant2009@mail.ru;
123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Irina E. Pashkova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Centre for Personalised Translation Technologies for Critical Care; Head of the Department of Paediatrics, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs.

Contact information: irish7@inbox.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0871-429X>

Larisa V. Makarova — Cand. Sci. (Biol.), Research Technician, Department of Regulation Mechanisms in Transplantology, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs.

Contact information: lar.makarova2014@yandex.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.

Natalia P. Mozheiko — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Morbid Anatomy, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs.

Contact information: npm_72@mail.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4841-7070>

Artem R. Monakhov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs; Research Assistant, Chair of Transplantology and Artificial Organs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: a.r.monakhov@gmail.com;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>

Olga P. Shevchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Regulation Mechanisms in Transplantology, Shumakov National Medical Research Centre for Transplantology and Artificial Organs; Prof., Chair of Transplantology and Artificial Organs, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: transplant2009@mail.ru;
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6964-6465>

Поступила: 04.02.2020 Принята: 15.06.2020 Опубликовано: 30.08.2020
Submitted: 04.02.2020 Accepted: 15.06.2020 Published: 30.08.2020