

DOI: 10.15825/1995-1191-2022-2-65-70

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМЫ ГОРМОНА РОСТА / ИФР-1 НА ФУНКЦИЮ ТРАНСПЛАНТАТА И ИММУННЫЙ ОТВЕТ У ДЕТЕЙ – РЕЦИПИЕНТОВ ПЕЧЕНИ

*Р.М. Курабекова¹, О.М. Цирульников^{1, 2}, С.Ю. Олешкевич¹, И.Е. Пашкова¹,
Г.А. Олефиренко¹*

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Гормон роста (ГР) и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) – важнейшие регуляторы роста, регенерации и метаболизма. Влияние гормона роста и ИФР-1 на результаты трансплантации печени детям опосредовано через регуляцию роста и массы тела, специфические эффекты на функцию гепатоцитов, активность иммунной системы. Последние годы показана связь содержания этих факторов в крови с продолжительностью жизни, как здоровых лиц, так и реципиентов печени. У детей – реципиентов печени нейрогуморальная регуляция функции трансплантата, как и других функций растущего организма, исследованы недостаточно. Результаты исследований содержания и динамики гормона роста и ИФР-1 в крови у реципиентов печени могут служить основой для оценки состояния трансплантата с помощью новых малоинвазивных методов и выявления терапевтических мишеней для персонализированной терапии. В настоящем обзоре суммированы современные представления о значении гормонов системы ГР/ИФР-1 при заболеваниях гепатобилиарной системы и трансплантации печени детям.

Ключевые слова: биомаркер, трансплантация печени детям, заболевания печени, фиброз печени.

IMPACT OF THE GROWTH HORMONE AND IGF-1 ON GRAFT FUNCTION AND IMMUNE RESPONSE IN PEDIATRIC LIVER RECIPIENTS

*R.M. Kurabekova¹, O.M. Tsiurulnikova^{1, 2}, S.Yu. Oleshkevich¹, I.E. Pashkova¹,
G.A. Olefirenko¹*

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) are the most important regulators of growth, regeneration and metabolism. The influence of GH and IGF-1 on pediatric liver transplant outcomes is mediated through growth and body weight regulation, specific effects on hepatocyte function and immune system activity. In recent years, the blood levels of these factors and life expectancy, both in healthy individuals and liver recipients, have been shown to be correlated. In pediatric liver recipients, neurohumoral regulation of graft function and other functions of the growing organism, has not been studied enough. The results of studies on the levels and dynamics of GH and IGF-1 in the blood of liver recipients can serve as a basis for assessing the state of graft using new minimally invasive methods and identifying therapeutic targets for personalized therapy. This review summarizes the current understanding of the significance of GH/IGF-1 hormones in hepatobiliary diseases and pediatric liver transplantation (LTx).

Keywords: biomarker, pediatric liver transplantation, liver disease, liver fibrosis.

Для корреспонденции: Курабекова Ривада Мусабековна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-53-44. E-mail: transplant2009@mail.ru

Corresponding author: Rivada Kurabekova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-53-44. E-mail: transplant2009@mail.ru

Гормон роста и инсулиноподобный фактор роста 1 являются ключевыми звеньями нейрогуморальной регуляции метаболизма и способны воздействовать на ткани через различные внутриклеточные сигнальные пути. Гормон роста стимулирует синтез ИФР-1, который, в свою очередь, оказывает влияние на продукцию гормона роста по принципу отрицательной обратной связи, ингибируя его синтез [1].

Гормон роста синтезируется в передней доле гипофиза и секретируется в кровь, с максимальными значениями концентрации в крови каждые 3–5 часов. Характер секреции гормона роста различается у мужчин и женщин и зависит от возраста. Наибольшее содержание гормона в крови наблюдается в период внутриутробного развития. С возрастом базовый уровень, частота и амплитуда пиков секреции гормона снижаются. Диапазон референтных значений гормона роста в крови детей 1–3 лет составляет 2–10 нг/мл, взрослых – 1–5 нг/мл [2].

ИФР-1 – полипептидный гормон, который продуцируется многими тканями, причем более 90% ИФР-1, циркулирующего в системном кровотоке, синтезируется гепатоцитами [3]. Содержание ИФР-1 в плазме крови в отличие от гормона роста в течение суток практически не меняется. Диапазон референтных значений уровня ИФР-1 в плазме крови детей в возрасте 1–3 лет составляет 5–300 нг/мл [3]. Максимальный уровень ИФР-1 в крови детей наблюдается в пубертатном периоде и с годами постепенно снижается.

Значение гормона роста и ИФР-1 при трансплантации печени детям может быть связано с их ролью в регуляции роста и массы тела, влиянием на функцию гепатоцитов и активность иммунной системы [4, 5].

Физиологические эффекты гормона роста и ИФР-1 на клетки опосредуются через трансмембранные рецепторы, которые обнаружены на поверхности многих типов клеток, в том числе гепатоцитов и лимфоцитов [6]. Эффект гормона роста и ИФР-1 в значительной степени обусловлен уровнем экспрессии рецепторов, который зависит от типа клеток и может изменяться под действием различных факторов. Действие системы ГР/ИФР-1 зависит, с одной стороны, от продукции гормона роста и ИФР-1, а с другой – от связывающих ИФР-1 белков, протеаз, разрушающих комплекс «ИФР-1 – связывающие белки», и рецепторов к гормону роста и ИФР-1 [7].

Регуляция роста является одной из основных функций, общих для гормона роста и ИФР-1. Кроме того, ГР как у детей, так и у взрослых играет важную роль в регуляции метаболизма. ИФР-1, являясь основным медиатором анаболических и митогенных эффектов гормона роста в периферических тканях, является важным фактором регуляции массы тела. С другой стороны, они по-разному действуют на метаболизм глюкозы и липидов: гормон роста уве-

личивает уровень глюкозы в крови и способствует липолизу, тогда как ИФР-1 оказывает противоположные эффекты [8, 9].

ГОРМОН РОСТА И ИФР-1 ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Синтез ИФР-1 гепатоцитами нарушается при заболеваниях печени, что приводит к повышенной секреции гормона роста. Несмотря на высокий уровень гормона роста в сыворотке крови пациентов с хроническими заболеваниями печени, низкое содержание ИФР-1 также может быть результатом резистентности гепатоцитов к гормону роста [10, 11]. Предполагают, что расстройства метаболизма, часто имеющие место у пациентов с заболеваниями печени – резистентность к инсулину, мальнутриция, остеопения и др., – связаны с нарушением нейрогуморальной регуляции, обусловленным дефицитом ИФР-1 [12–14].

Степень снижения уровня ИФР-1 в крови пациентов с хроническими заболеваниями печени коррелирует с тяжестью дисфункции гепатоцитов [15, 16]. Введение рекомбинантного ИФР-1 приводит к остановке процесса фиброзной дегенерации печени [17, 18]. В эксперименте на животных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) было показано, что в случае развития цирроза лечение препаратом рекомбинантного ИФР-1 улучшает функцию печени. Также в эксперименте было установлено, что степень повреждения печени под действием ишемии/реперфузии меньше при более высоком уровне ИФР-1 [19, 20]. Результаты экспериментальных исследований позволили предположить возможность применения ИФР-1 в клинической практике. Было показано, что введение рекомбинантного ИФР-1 пациентам с циррозом печени повышает уровень альбумина в сыворотке крови и улучшает энергетический обмен [21].

У взрослых пациентов с циррозом печени уровень гормона роста значительно выше, чем у здоровых, что связано с нарушением синтеза ИФР-1 печенью в терминальной стадии гепатобилиарных заболеваний [9]. Уже на 7-е сутки после трансплантации печени взрослым уровень гормона роста в крови реципиентов снижается до нормальных значений, а концентрация ИФР-1 повышается [12].

Как показали наши исследования, в крови детей раннего возраста с тяжелыми заболеваниями гепатобилиарной системы, как и у взрослых, уровень гормона роста повышен, а ИФР-1 – снижен, что сочетается с задержкой роста и массы тела пациентов. Степень повышения концентрации гормона роста в крови таких детей не коррелирует с уровнем ИФР-1 и антропометрическими показателями, но ассоциирована с показателем тяжести заболевания печени

по шкале PELD и тяжестью фиброза печени. После трансплантации печени концентрация гормона роста и ИФР-1 в крови детей сопоставима с уровнями указанных гормонов у здоровых детей и достоверно коррелирует с ростом детей-реципиентов [22].

Ранее полагали, что ИФР-1 не влияет на функцию гепатоцитов напрямую, потому что в здоровой печени на поверхности гепатоцитов экспрессировано незначительное количество рецепторов к ИФР-1. Однако дальнейшие исследования показали, что при некоторых заболеваниях печени имеет место повышение их экспрессии [4]. При остром вирусном гепатите, хронических гепатитах С и В экспрессия рецепторов ИФР-1 на гепатоцитах выше, чем в здоровой печени. При этом также наблюдается увеличение содержания ИФР-1 в крови, что, как полагают, приводит к ускорению регенерации поврежденных гепатоцитов [23].

Антифибротическое действие ИФР-1 реализуется как напрямую через систему ГР/ИФР-1, так и косвенно посредством регуляции других профиброгенных факторов [24, 25]. Ключевую роль в развитии фиброза печени играют звездчатые клетки: их активация, вызванная хронической травмой, окислительным стрессом, повышением уровня воспалительных цитокинов и липополисахаридов, приводит к трансформации в фибробласты [26]. Показано, что ИФР-1 способен инактивировать звездчатые клетки печени и индуцировать их старение, ограничивая, таким образом, развитие фиброза [27]. Приведенные результаты показывают, что снижение продукции ИФР-1 в печени не только является результатом нарушения функции печени, но и играет важную роль в развитии фиброза.

Известно, что продолжительность жизни тесно связана с системой гормон роста / ИФР-1, что может иметь определенное значение для разработки методик прогнозирования выживаемости реципиента и трансплантата [28, 29].

В эксперименте показано, что ИФР-1 способен улучшать показатели выживаемости у крыс с острой печеночной недостаточностью, индуцированной введением D-галактозамина и липополисахаридов. Профилактическое введение ИФР-1 животным позволяло предотвратить увеличение уровня билирубина и активности трансаминаз [18].

В клинических исследованиях установлена связь уровней гормона роста и ИФР-1 в крови взрослых реципиентов печени после трансплантации с 3-месячной и 3-летней выживаемостью [28]. Результаты наших исследований также показали связь содержания гормона роста в крови с 6-месячной выживаемостью детей – реципиентов печени. [30].

РОЛЬ ГР/ИФР-1 В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА

Роль системы ГР/ИФР-1 в регуляции иммунного ответа является темой множества исследований последних десятилетий [6, 31]. Показано, что взаимная регуляция нейроэндокринной и иммунной систем обеспечивается наличием общих лигандов и рецепторов, вследствие чего нейроэндокринные гормоны обладают иммунорегуляторными функциями, а цитокины влияют на функции нейронов. Кроме того, клетки иммунной системы могут синтезировать и секретировать нейроэндокринные гормоны, такие как адренокортикотропин, гормон роста, пролактин, тиротропин и другие, а широкий спектр цитокинов может продуцироваться клетками микроглии в центральной нервной системе [32].

Клетки иммунной системы содержат рецепторы к гормону роста, который оказывает прямое воздействие на все основные типы иммунных клеток, влияя тем самым на иммунный ответ. В свою очередь, цитокины, продуцируемые клетками иммунной системы, специфически влияют на секрецию гипофизом гормона роста. Показано, что интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-11, IL-1) и цилиарный нейротрофический фактор стимулируют секрецию гормона роста, тогда как трансформирующий фактор роста бета (TGF-β) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) могут ингибировать его секрецию [33].

Гормон роста необходим для развития иммунной системы и поддержания клеточно-опосредованных и гуморальных реакций: влияет на гемопоэз, стимулирует дифференцировку нейтрофилов, увеличивает эритропоэз и пролиферацию клеток костного мозга, усиливает пролиферацию и экспорт тимоцитов [34]. Гормон роста стимулирует продукцию цитокинов – IL-1, IL-2, IL-6, TGF-β, а также ФНО-α [35].

Кроме того, гормон роста предотвращает развитие апоптоза лимфоцитов, увеличивая продукцию NO, снижая синтез каспаз, участвующих в процессе апоптоза, а также способствуя полимеризации тубулина, что стабилизирует сеть микротрубочек [36]. Результаты экспериментальных исследований показали, что гормон роста защищает иммунные клетки от иммунодепрессивного действия глюкокортикоидов. Инъекции гормона роста крысам после введения дексаметазона или хирургического стресса улучшали иммунный ответ [31].

Эффекты ИФР-1 на иммунную систему отличаются значительным многообразием и связаны с регуляцией пролиферации, дифференцировки и метаболизма клеток. Установлено, что функциональная активность ИФР-1 и его рецепторов на Т-клетках усиливается при активации, пролиферации, хемотаксисе и апоптозе Т-клеток [37]. ИФР-1 также стимулирует активность натуральных киллеров (НК) [38].

ИФР-1, с одной стороны, проявляет свойства неспецифического иммуномодулятора, стимулируя лимфопоэз, синтез иммуноглобулинов, дифференцировку Т-клеток, а с другой – оказывает селективное ингибирующее действие на ИЛ-2-зависимый рост лимфоцитов, а также вызывает пролиферацию регуляторных Т-клеток, препятствуя развитию аутоиммунных заболеваний у мышей [5, 39].

Присутствие рецептора ИФР-1 и связывающего белка в миелоидных клетках позволяет предполагать влияние ИФР-1 на гемопоэз и воспаление. ИФР-1 может выступать в качестве провоспалительного фактора за счет стимуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-8, а также может оказывать и противовоспалительное действие, стимулируя секрецию ИЛ-10 и ингибируя Th1-опосредованные клеточные иммунные реакции в активированных Т-клетках [6, 40].

ИФР-1 может влиять на патогенез иммунных заболеваний, регулируя активность иммунных клеток посредством эндокринных, паракринных и аутокринных механизмов. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что ИФР-1 снижает активность иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях [5]. При заболеваниях аутоиммунной природы, таких как Базедова болезнь, ревматоидный артрит, некоторые воспалительные заболевания кишечника, а также сахарном диабете 1-го типа уровень ИФР-1 в крови понижен, что сопровождается состоянием иммунодепрессии [41]. Повышенный уровень ИФР-1 наблюдается при некоторых видах онкологических заболеваний, при которых клетки опухоли экспрессируют гормон и его рецепторы, усиливая иммуносупрессию и рост опухоли [42, 43].

Установлено, что некоторые эффекты ИФР-1 и такролимуса реализуются через общие кальциневрин-зависимые клеточные пути [44, 45]. В экспериментальных исследованиях было показано, что внутривенное и пероральное введение такролимуса крысам ведет к увеличению уровня ИФР-1 в крови, а также приводит к усилению желчевыделения, которое регулируется обоими факторами по отдельности или совместно [46]. Наши исследования показали, что уровень ИФР-1 в крови прямо коррелирует с дозой такролимуса, назначаемой детям-реципиентам через год после трансплантации печени, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального биомаркера эффективности иммуносупрессии [47]. Однако механизмы такой взаимосвязи не ясны, и для их понимания необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровни гормона роста и ИФР-1 в крови не только зависят от функции печени, но и во многом определяют ее состояние и могут рассматриваться как

индикаторы функции печени у пациентов с гепатобилиарными заболеваниями. Изменение уровней этих гормонов в крови после трансплантации печени может служить объективным индикатором степени нормализации синтетической функции трансплантата и восстановления нейрогуморальной регуляции организма детей – реципиентов печени.

Дальнейшее изучение взаимосвязей гормональной системы ГР/ИФР-1 с другими факторами, влияющими на функцию трансплантата печени, позволит более точно оценить возможности применения гормона роста и ИФР-1 как для верификации состояния трансплантата, так и для совершенствования терапии детей – реципиентов печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Wu YL, Ye J, Zhang S, Zhong J, Xi RP. Clinical significance of serum IGF-I, IGF-II and IGFBP-3 in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2004; 10 (18): 2740–2743.
2. Меньшиков В. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. М., 1997; 960. *Menshikov V. Encyclopedia of clinical laboratory tests.* M.: 1997; 960.
3. Leung KC, Ho KK. Measurement of growth hormone, insulin-like growth factor I and their binding proteins: the clinical aspects. *Clin Chim Acta.* 2001; 313 (1–2): 119–123.
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. Bilbao D, Luciani L, Johannesson B, Piszczek A, Rosenthal N. Insulin-like growth factor-1 stimulates regulatory T cells and suppresses autoimmune disease. *EMBO Mol Med.* 2014; 6 (11): 1423–1435. doi: 10.15252/emmm.201303376.
6. Weigent DA. Lymphocyte GH-axis hormones in immunity. *Cell Immunol.* 2013; 285 (1–2): 118–132. doi: 10.1016/j.cellimm.2013.10.003.
7. Conover CA, Oxvig C. PAPP-A: a promising therapeutic target for healthy longevity. *Aging Cell.* 2017; 16 (2): 205–209.
8. Cignarelli A, Genchi VA, Le Grazie G, Caruso I, Marrano N, Biondi G et al. Mini Review: Effect of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors on the Growth Hormone/IGF Axis. *Front Endocrinol.* 2022; 13 (846903). doi: 10.3389/fendo.2022.846903.
9. De Palo EF, Bassanello M, Lancerin F, Spinella P, Gatti R, D'Amico D et al. GH/IGF system, cirrhosis and liver transplantation. *Clin Chim Acta.* 2001; 310 (1): 31–37.
10. Liu Z, Cordoba-Chacon J, Kineman RD, Cronstein BN, Muzumdar R, Gong Z et al. Growth Hormone Control of Hepatic Lipid Metabolism. *Diabetes.* 2016; 65 (12): 3598–3609. doi: 10.2337/db16-0649.

11. Cao LH, Lu FM, Lu XJ, Zhu LY. Study on the relationship between insulin growth factor 1 and liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C with type 2 diabetes mellitus. *J Cell Biochem.* 2018; 119 (11): 9513–9518. doi: 10.1002/jcb.27267.
12. Gariani K, Toso C, Philippe J, Orci LA. Effects of liver transplantation on endocrine function: A systematic review. *Liver Int.* 2016; 10 (10): 13158. doi: 1111/liv.
13. 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): 473–480. doi: 10.2169/internalmedicine.56.7626.
14. Bonefeld K, Moller S. Insulin-like growth factor-I and the liver. *Liver Int.* 2011; 31 (7): 911–919. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02428.x.
15. Castro GR, Coelho JC, Parolin MB, Matias JE, de Freitas AC. 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.
16. Dichtel LE, Cordoba-Chacon J, Kineman RD. Growth hormone and insulin-like growth factor I regulation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 16 (10). doi: 1210/clinem/dgac088.
17. Sobrevals L, Rodriguez C, Romero-Trevejo JL, 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): 912–921. doi: 10.1002/hep.23412.
18. de la Garza RG, Morales-Garza LA, Martin-Estal I, Castilla-Cortazar I. Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency and Cirrhosis Establishment. *J Clin Med Res.* 2017; 9 (4): 233–247. doi: 10.14740/jocmr2761w.
19. 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. doi: 10.1016/j.trsl.2010.02.003.
20. Meng F, Zhang Z, Chen C, Liu Y, Yuan D, Hei Z et al. PI3K/AKT activation attenuates acute kidney injury following liver transplantation by inducing FoxO3a nuclear export and deacetylation. *Life Sci.* 2021; 272 (119119): 26. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119119.
21. Conchillo M, de Knegt RJ, Payeras M, Quiroga J, Sangro B, Herrero JJ et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) replacement therapy increases albumin concentration in liver cirrhosis: results of a pilot randomized controlled clinical trial. *J Hepatol.* 2005; 43 (4): 630–636. doi: 10.1016/j.jhep.2005.03.025.
22. Шевченко ОП, Цирульникова ОМ, Цирульникова ИЕ, Курабекова РМ, Олефиренко ГА, Степанова ОИ 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; XVI (2): 46–51. Shevchenko OP, Tsirulnikova OM, Tsirulnikova IE, Kurabekova RM, Olefirenko GA, Stepanova OI et al. Dynamics of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children after AB0-incompatible liver transplantation. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; XVI (2): 46–51.
23. Stefano JT, Correa-Giannella ML, Ribeiro CM, Alves VA, Massarollo PC, Machado MC et al. Increased hepatic expression of insulin-like growth factor-I receptor in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (24): 3821–3828.
24. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H et al. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep.* 2016; 6 (34605). doi: 10.1038/srep34605.
25. Choi JS, Park YJ, Kim SW. Three-dimensional Differentiated Human Mesenchymal Stem Cells Exhibit Robust Antifibrotic Potential and Ameliorates Mouse Liver Fibrosis. *Cell Transplant.* 2021; 30 (963689720987525): 0963689720987525. doi: 10.1177/.
26. Lee SJ, Kim KH, Park KK. Mechanisms of fibrogenesis in liver cirrhosis: The molecular aspects of epithelial-mesenchymal transition. *World J Hepatol.* 2014; 6 (4): 207–216. doi: 10.4254/wjh.v6.i4.207.
27. Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell.* 2008; 134 (4): 657–667. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.049.
28. 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.
29. Abdel-Wahab R, Hassan MM, George B, Carmagnani Pestana R, Xiao L, Lacin S et al. Impact of Integrating Insulin-Like Growth Factor 1 Levels into Model for End-Stage Liver Disease Score for Survival Prediction in Hepatocellular Carcinoma Patients. *Oncology.* 2020; 98 (12): 836–846. doi: 10.1159/000502482.
30. Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Паукова ИЕ, Макарова ЛВ, Можейко НП, Монахов АР, Шевченко ОП. 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. Kurabekova RM, Tsirulnikova OM, Pashkova IE, Makarova LV, Mozheiko NP, Monakhov AR, Shevchenko OP. Association of growth hormone and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels with liver function and short-term survival in liver transplant recipient children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30 (4): 44–51. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51.
31. Kelley KW, Weigent DA, Kooijman R. Protein hormones and immunity. *Brain Behav Immun.* 2007; 21 (4): 384–392. doi: 10.1016/j.bbi.2006.11.010.
32. Gong FY, Deng JY, Shi YF. Stimulatory effect of interleukin-1beta on growth hormone gene expression and growth hormone release from rat GH3 cells.

- Neuroendocrinology*. 2005; 81 (4): 217–228. doi: 10.1159/000087160.
33. *Derfalvi B, Szalai C, Mandi Y, Kiraly A, Falus A*. Growth hormone receptor gene expression on human lymphocytic and monocytic cell lines. *Cell Biol Int*. 1998; 22 (11–12): 849–853. doi: 10.1006/cbir.1998.0324.
34. *Dardenne M, Smaniotto S, de Mello-Coelho V, Villa-Verde DM, Savino W*. Growth hormone modulates migration of developing T cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2009. doi: 10.1111/j.1749-6632.2008.03977.x.
35. *Farmer JT, Weigent DA*. TGF-beta1 expression in EL4 lymphoma cells overexpressing growth hormone. *Cell Immunol*. 2006; 240 (1): 22–30. doi: 10.1016/j.cellimm.2006.06.003.
36. *Wang K, Wang M, Gannon M, Holterman A*. Growth Hormone Mediates Its Protective Effect in Hepatic Apoptosis through Hnf6. *PLoS One*. 2016; 11 (12). doi: 10.1371/journal.pone.0167085.
37. *Walsh PT, Smith LM, O'Connor R*. Insulin-like growth factor-1 activates Akt and Jun N-terminal kinases (JNKs) in promoting the survival of T lymphocytes. *Immunology*. 2002; 107 (4): 461–471.
38. *Clark R, Strasser J, McCabe S, Robbins K, Jardieu P*. Insulin-like growth factor-1 stimulation of lymphopoiesis. *J Clin Invest*. 1993; 92 (2): 540–548.
39. *Xu J, Wang X, Chen J, Chen S, Li Z, Liu H et al*. Embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells promote colon epithelial integrity and regeneration by elevating circulating IGF-1 in colitis mice. *Theranostics*. 2020; 10 (26): 12204–12222. doi: 10.7150/thno.47683.
40. *Keshvari S, Caruso M, Teakle N, Batoon L, Sehgal A, Patkar OL et al*. CSF1R-dependent macrophages control postnatal somatic growth and organ maturation. *PLoS Genet*. 2021; 17 (6). doi: 10.1371/journal.pgen.1009605.
41. *Dehghani SM, Karamifar H, Hamzavi SS, Haghghat M, Malek-Hosseini SA*. 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): 252–257.
42. *Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P*. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev*. 2007; 28 (1): 20–47.
43. *Qiao C, Huang W, Chen J, Feng W, Zhang T, Wang Y et al*. IGF1-mediated HOXA13 overexpression promotes colorectal cancer metastasis through upregulating ACLY and IGF1R. *Cell Death Dis*. 2021; 12 (6): 021-03833. doi: 10.1038/s41419-2.
44. *González-Juanatey JR, Piñeiro R, Iglesias MJ, Gualillo O, Kelly PA, Diéguez C et al*. GH prevents apoptosis in cardiomyocytes cultured in vitro through a calcineurin-dependent mechanism. *J Endocrinol*. 2004; 180 (2): 325–335. doi: 10.1677/joe.0.1800325.
45. *Li SY, Fang CX, Aberle NS, 2nd, Ren BH, Ceylan-Isik AF, Ren J*. Inhibition of PI-3 kinase/Akt/mTOR, but not calcineurin signaling, reverses insulin-like growth factor I-induced protection against glucose toxicity in cardiomyocyte contractile function. *J Endocrinol*. 2005; 186 (3): 491–503. doi: 10.1677/joe.1.06168.
46. *Kawamura I, Takeshita S, Fushimi M, Mabuchi M, Seki J, Goto T*. Induction of choleresis by immunosuppressant FK506 through stimulation of insulin-like growth factor-I production in the liver of rats. *Eur J Pharmacol*. 2001; 419 (1): 99–105. doi: 10.1016/s0014-2999(01)00961-x.
47. *Курабекова РМ, Цирульникова ОМ, Гичкун ОЕ, Олефиренко ГА, Пашкова ИЕ, Бельченков АА и др*. Взаимосвязь уровня инсулиноподобного фактора роста 1 с дозой такролимуса у детей – реципиентов печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021; 23 (2): 13–20. *Kurabekova RM, Tsiurnikova OM, Gichkun OE, Olefirenko GA, Pashkova IE, Belchenkov AA et al*. Relationship between insulin-like growth factor 1 levels and tacrolimus dose in liver transplant recipient children. *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*. 2021; 23 (2): 13–20. doi: 10.15825/1995-1191-2021-2-13-20.

Статья поступила в редакцию 18.04.2022 г.
The article was submitted to the journal on 18.04.2022