

Инсулиноподобные факторы роста: роль в патологических процессах, диагностике и терапии заболеваний различной этиологии

Анне-Лиза Марковна Чиркова, Арина Александровна Степанова,
Виктория Александровна Левина, Ольга Петровна Гурина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Для цитирования: Чиркова А.-Л.М., Степанова А.А., Левина В.А., Гурина О.П. Инсулиноподобные факторы роста: роль в патологических процессах, диагностике и терапии заболеваний различной этиологии. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(3):40–55. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.19.45.004>

Поступила: 07.04.2025

Одобрена: 09.07.2025

Принята к печати: 25.09.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. В обзоре данных литературы обобщены сведения об особенностях физиологии соматомединов, их участия в патогенезе патологических состояний, рассмотрены возможности применения соматомединов в диагностике и терапии. **Результаты.** Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (соматомедины) — это одноцепочечные белки, сходные по своему строению с проинсулином. В современной практике соматомедины редко востребованы в диагностике и терапии заболеваний из-за малой осведомленности об их влиянии на множество физиологических процессов. Инсулиноподобный фактор роста 1 опосредует действие соматотропного гормона, участвует в глюконеогенезе, биосинтезе белка, липогенезе, стимулирует регенерацию, рост и размножение клеток, в том числе опухолевых. На основании перечисленных эффектов он является диагностическим маркером ряда эндокринных нарушений, определяет прогноз безрецидивного течения онкозаболеваний и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ранее считалось, что инсулиноподобный фактор роста 2 оказывает значимое влияние на организм только во время внутриутробного развития. Дальнейшие исследования позволили установить его роль в онкологических и психоневрологических заболеваниях, в диагностике синдрома задержки внутриутробного роста и прогнозе безрецидивной выживаемости онкологических больных. **Выводы.** Сопричастность к развитию целого ряда патологий и значительное влияние на множество физиологических процессов определяют целесообразность и актуальность дальнейшего изучения соматомединов для расширения сведений об их диагностической значимости, а также проведения исследований с целью их возможного применения в терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулиноподобный фактор роста 1, инсулиноподобный фактор роста 2, акромегалия, сахарный диабет, ожирение

✉ Арина Александровна Степанова. E-mail: arina.spbgpmu@gmail.com

© Чиркова А.-Л.М., Степанова А.А., Левина В.А., Гурина О.П., 2025

Insulin-like growth factors: their role in pathological processes, diagnosis and therapy of diseases of various etiologies

Anne-Liza M. Chirkova, Arina A. Stepanova,
Viktoriya A. Levina, Olga P. Gurina

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation

For citation: Chirkova A.-L.M, Stepanova A.A., Levina V.A., Gurina O.P. Insulin-like growth factors: their role in pathological processes, diagnosis and therapy of diseases of various etiologies. *Children's Medicine of the North-West*. 2025;13(3):40–55. (In Russian). <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2025.19.45.004>

Received: 07.04.2025

Revised: 09.07.2025

Accepted: 25.09.2025

ABSTRACT. Introduction. The review of literature data summarizes information on the physiological features of somatomedins, their participation in the pathogenesis of pathological conditions, and considers the possibilities of using somatomedins in the diagnostics and therapy. **Result.** Insulin-like growth factors 1 and 2 (somatomedins) are single-chain proteins similar in structure to proinsulin. In modern practice, somatomedins are rarely in demand in the diagnosis and therapy of diseases due to little awareness of their effect on many physiological processes. Insulin-like growth factor 1 mediates the action of somatotrophic hormone, is involved in gluconeogenesis, protein biosynthesis, lipogenesis, stimulates regeneration, growth and proliferation of cells, including tumor cells, based on the listed effects it's a diagnostic marker for a number of endocrine disorders, it determines the prognosis of relapse-free cancer and cardiovascular diseases. Previously, it was believed that insulin-like growth factor 2 has a significant effect on the body only during intrauterine development. Further studies have established its role in oncological and psychoneurological diseases, in the diagnosis of intrauterine growth retardation syndrome and the prognosis of relapse-free survival of cancer patients. **Conclusions.** Involvement in the development of a number of pathologies and significant influence on a variety of physiological processes determine the expediency and relevance of further study of somatomedins to expand information about their diagnostic significance, as well as to conduct research with a view to their possible use in therapy.

KEYWORDS: *insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor 2, acromegaly, diabetes mellitus, obesity*

✉ Arina A. Stepanova. E-mail: arina.spbgpmu@gmail.com

© Chirkova A.-L.M., Stepanova A.A., Levina V.A., Gurina O.P., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР, соматомедины) принимают участие в развитии и жизнедеятельности различных тканей, а также задействованы в формировании некоторых патологических процессов. ИФР – одноцепочечные белки, сходные по своему строению с проинсулином [1]. Существует четыре типа соматомединов, однако наиболее важными из них являются соматомедин С и соматомедин А.

Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1, соматомедин С) – пептид, состоящий из 70 аминокислотных остатков и синтезирующийся преимущественно в печени, а также в скелетных мышцах, почках, аденогипофизе, костях и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) в ответ на выделение соматотропного гормона (СТГ) гипофизом [1]. Соматомедин С активен после первого года внеутробной жизни, с максимумом активности в пубертатный период. У людей старшего возраста (после 50 лет) его концентрация в крови постепенно снижается [1].

Инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР-2, соматомедин А) – пептид, состоящий из 67 аминокислотных остатков, его структура поддерживается тремя дисульфидными связями. В эмбриональный и фетальный период ИФР-2 экспрессируется во многих соматических тканях, воздействуя как удаленно,

за счет циркуляции в крови, так и локально, аутокринно или паракринно. В постнатальном периоде его синтез в большинстве тканей прекращается [2].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СОМАТОМЕДИНОВ НА КЛЕТКИ ТКАНЕЙ ОРГАНИЗМА

Факторы роста по своей функции являются лигандами, взаимодействующими со специфическими поверхностными рецепторами клеток. Важно отметить, что рецептор ИФР-1, как и инсулиновый рецептор, по своей структуре относится к тирозинкиназным рецепторам [2]. Он состоит из двух α -субъединиц и двух β -субъединиц, последние связаны с тирозиновыми остатками. При взаимодействии инсулиноподобного фактора роста 1 с ИФР-1-рецептором запускается процесс аутофосфорилирования: тирозиновые остатки одной β -субъединицы начинают фосфорилировать тирозиновые остатки другой β -субъединицы (рис. 1).

Результатом такого процесса является присоединение фосфатных групп к тирозиновым остаткам, что необходимо для активации самого ИФР-1-рецептора. Далее происходит процесс фосфорилирования белков-субстратов инсулинового рецептора – IRS-1, GAB-1, Shc и множества других. Это приводит к активации двух основных сигнальных путей: PI3K-AKT/PKB

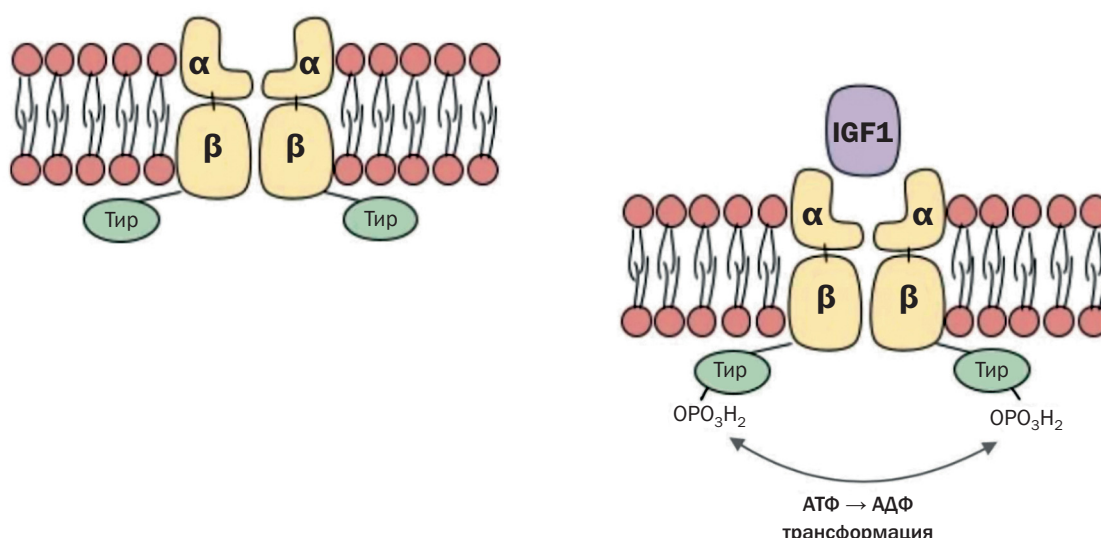


Рис. 1. Строение и принцип функционирования рецептора инсулиноподобного фактора роста 1. АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; Тир – тирозиновый остаток, связанный с β -субъединицей рецептора; IGF1 – молекула инсулиноподобного фактора роста 1; OPO_3H_2 – фосфатная группа; $\leftrightarrow$ – процесс аутофосфорилирования

Fig. 1. The structure and principle of functioning of the insulin-like growth factor receptor 1: АДФ – adenosine diphosphate; АТФ – adenosine triphosphate; Тир – tyrosine residue associated with the β -subunit of the receptor; IGF1 – the molecule of insulin-like growth factor 1; OPO_3H_2 – the phosphate group; $\leftrightarrow$ – the process of autophosphorylation

и Ras-MAPK [2, 3]. Результатом активации первого пути является ингибирование клеточного апоптоза, усиление синтеза белка, увеличение потребления глюкозы, стимуляция глюконеогенеза и липогенеза. Инициация второго пути способствует усилению клеточной пролиферации за счет активации циклинов, циклинзависимых киназ (ЦЗК), ядерных транскрипционных факторов и других регуляторных белков, необходимых для стимуляции транскрипции генов [2].

Известно, что в некоторых клетках ИФР-1 способен активировать сигнальный путь Jak/Stat, что связывают с возможной трансформирующей активностью этого рецептора в клетках некоторых злокачественных опухолей [2].

Рецепторы ИФР-2 не относятся к тирозинкиназным, они представляют собой катионнезависимые рецепторы маннозо-6-фосфата (М6Ф), которые преимущественно локализуются в ЦНС, но присутствуют также в мышечной и соединительной ткани. Их ключевая функция заключается в транспорте связавшихся с ними молекул в лизосомы, экзосомы, аппарат Гольджи. Именно в этих структурах происходит деградация лигандов [2, 4, 5]. Рецепторы ИФР-2 не способны связывать инсулин и ИФР-1, они тропны к ретиноевой кислоте, TGF-beta, ИФР-2 и др. [2].

При связывании соответствующего лиганда с рецептором клетки образуется ранняя эндосома, в ней лиганд отделяется от рецептора и возвращается в систему аппарата Гольджи. Содержимое эндосомы начинает постепенно закисляться, а также происходит активация ферментов мембраны. Сигналом о превращении ранней эндосомы в позднюю служит возврат всех рецепторов ИФР-2, ранее связанных с лигандами, в комплекс Гольджи. Заключительным этапом является слияние поздней эндосомы с лизосомой, в результате чего происходит деградация ее содержимого.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ И БИОХИМИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ ИФР

ИФР-1 имеет тесную взаимосвязь с соматотропным гормоном. ИФР-1 не только синтезируется в печени под влиянием СТГ, но и опосредует его эффекты, стимулируя клеточную пролиферацию, синтез белка и другие вышеперечисленные метаболические процессы, результатом которых будет:

- поддержание целостности тканей и уровня глюкозы в крови;
- усиление обмена веществ;

- рост костной, хрящевой, соединительной, мышечной тканей;
- рост внутренних органов.

Важно отметить, что действие СТГ непродолжительно, но пролонгируется влиянием соматомедина С [1]. СТГ образует слабые связи с белками плазмы крови, следовательно, быстро поступает из крови в ткани, его период полувыведения составляет менее 20 мин. ИФР-1 прочно связан с белком-носителем, который, как и сам фактор роста, продуцируется под влиянием СТГ, поэтому соматомедин С медленно покидает кровь (период его полувыведения превышает 20 ч), что существенно продлевает эффекты соматотропина, обеспечивающие рост тканей [1].

Способность инсулиноподобного фактора роста 1 стимулировать клеточную пролиферацию объясняет его регенерирующий эффект в отношении тканей.

ИФР-2, как было отмечено ранее, активно экспрессируется в тканях организма только в эмбриональный и фетальный период, выполняя, главным образом, функцию посредника между СТГ и тканями-мишенями [2]. С момента рождения синтез ИФР-2 в большинстве тканей прекращается, однако в структурах ЦНС уровень экспрессии соматомедина А остается высоким. Он обнаруживается во многих областях: гиппокампе, коре, сосудистом сплетении и гипоталамусе, также этот пептид выявляется в нейронах и клетках глии [2, 6].

В последние годы были проведены исследования, в результате которых получены достоверные данные о том, что в гиппокампе ИФР-2 регулирует процессы памяти, нейрональной пластичности и клеточного метаболизма. D.Y. Chen и соавт. (2011) показали, что в гиппокампе крыс после обучения в строго ограниченном интервале времени (примерно через 20 ч с момента обучения) активируется экспрессия ИФР-2, что является необходимым условием для формирования долгосрочной гиппокамп-зависимой памяти [7]. Во время обучения и консолидации памяти происходит быстрая активация ИФР-2-рецепторов, но на данный момент точно неизвестно, какой конкретно лиганд активирует рецептор, так как экспрессия ИФР-2 активируется в гиппокампе примерно через 20 ч после начала обучения [2, 7].

О.В. Малышева и соавт. (2021) в исследовании функций молекулы ИФР-2 обращают внимание, что ИФР-2, воздействуя на ИФР-2-рецептор, способен инициировать в нормальных и патологических тканях ряд тканеспецифических клеточных реакций, таких как увеличение потребления аминокислот (миоциты), синтеза гликогена (клетки гепатомы),

усиление экзоцитоза (клетки поджелудочной железы), повышение экспрессии (сперматоциты), увеличение подвижности (клетки рабдомиосаркомы) и миграции (клетки трофобласта) [2]. Точный механизм, с помощью которого ИФР-2 реализует перечисленные эффекты, до сих пор неизвестен.

РОЛЬ СОМАТОМЕДИНОВ В ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

1. ИФР-1 в этиопатогенезе эндокринных заболеваний

Отмечена роль ИФР-1 в механизмах развития заболеваний, связанных с нарушением синтеза и функций соматотропного гормона, таких как акромегалия и гипопизарный нанизм.

Акромегалия — эндокринное заболевание, характеризующееся стойкой гиперсекрецией СТГ и развитием специфической клинической картины. Устойчивая гиперпродукция гормона роста стимулирует повышенный синтез соматомедина С в печени [8]. Именно ИФР-1 способствует развитию гипертрофии тканей организма, артериальной гипертензии и других симптомов, характерных для данной патологии, за счет инициации описанных выше механизмов: увеличение клеточной пролиферации, синтеза белка, потребления глюкозы и липогенеза.

Для гипопизарного нанизма свойственно резкое нарушение роста и физического развития, обусловленное недостаточным образованием соматотропина в детском возрасте. Этиологическими и патогенетическими факторами данной патологии чаще всего являются генетические дефекты синтеза СТГ, либо соматомедина С, либо их рецепторов [8].

2. Соматомедины в механизмах онкогенеза

В патогенезе опухолевого роста выделяют три фазы:

- инициации;
- промоции;
- прогрессии.

Инициация представляет собой преобразование нормальной клетки в опухолевую за счет изменения ее генетического аппарата. Трансформированная клетка становится способной к неограниченному и бесконтрольному размножению, что обеспечивается, в том числе, посредством синтеза в ней новых факторов роста [9].

ИФР-1 и ИФР-2 относятся к факторам роста, которые действуют на сами клетки-продуценты и способствуют их дальнейшей пролиферации. Секреция факторов роста происходит аутокринно, т.е. клетки оставляют их внутри, поддерживая этим непре-

рывное размножение [9]. Активация пути Ras-MAPK обеспечивает усиление митогенной активности, а инициация пути PI3K-AKT/PKB влечет за собой ингибирование механизмов апоптоза. Кроме того, метаболические процессы, которые активируются соматомединами, поддерживают высокий уровень обмена клетки и ее дальнейший рост в фазе промоции.

Синдром Беквита-Видемана (СБВ) — это врожденное нарушение развития, сопровождающееся макросомией, висцеромегалией, врожденными пороками развития и предрасположенностью к опухолям эмбрионального происхождения в возрасте до 8–10 лет. Механизмом развития опухоли при СБВ служит геномный импринтинг — процесс, при котором экспрессия определенных генов осуществляется в зависимости от того, от какого родителя поступили аллели (например, экспрессируется отцовский аллель, а материнский подавлен) [10].

Генетический локус, в котором происходит нарушение импринтинга у больных СБВ, находится в хромосоме 11 в сегменте p15.5 (WT2) [10]. Один из генов этой области — ген *ИФР-2*, который в норме экспрессируется только отцовским аллелем, тогда как материнский аллель подвергается импринтингу. В некоторых опухолях Вильмса была обнаружена утрата импринтинга: ген *ИФР-2* экспрессировался с материнским аллелем, что сопровождалось гиперпродукцией ИФР-2. Его избыток способствовал не только развитию характерной для СБВ клинической картины (чрезмерный рост тканей, так как ИФР-2 является эмбриональным фактором роста), но и повышению риска образования эмбриональных опухолей [10].

3. Ожирение и злокачественные опухоли

Существует предположение, что повышенный риск появления злокачественных опухолей у людей с метаболическим синдромом является следствием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [10, 11]. Ожирение способствует развитию инсулинорезистентности, в результате чего ткани теряют способность утилизировать глюкозу, и ее концентрация в плазме начинает превышать допустимые значения. В ответ на гипергликемию компенсаторно возникает гиперинсулинемия. Инсулин подавляет синтез белков IGFBP-1 и IGFBP-2, связывающих свободный ИФР-1 в крови [12–14]. Таким образом, повышается биодоступность и концентрация ИФР-1, который, действуя на клетки-мишени, стимулирует их митогенную и антиапоптозную активность (рис. 2), а также экспрессию гипоксия-индуцибельного фактора 1 и фактора роста эндотелия сосудов [15]. Описанные эффекты соматомедина С

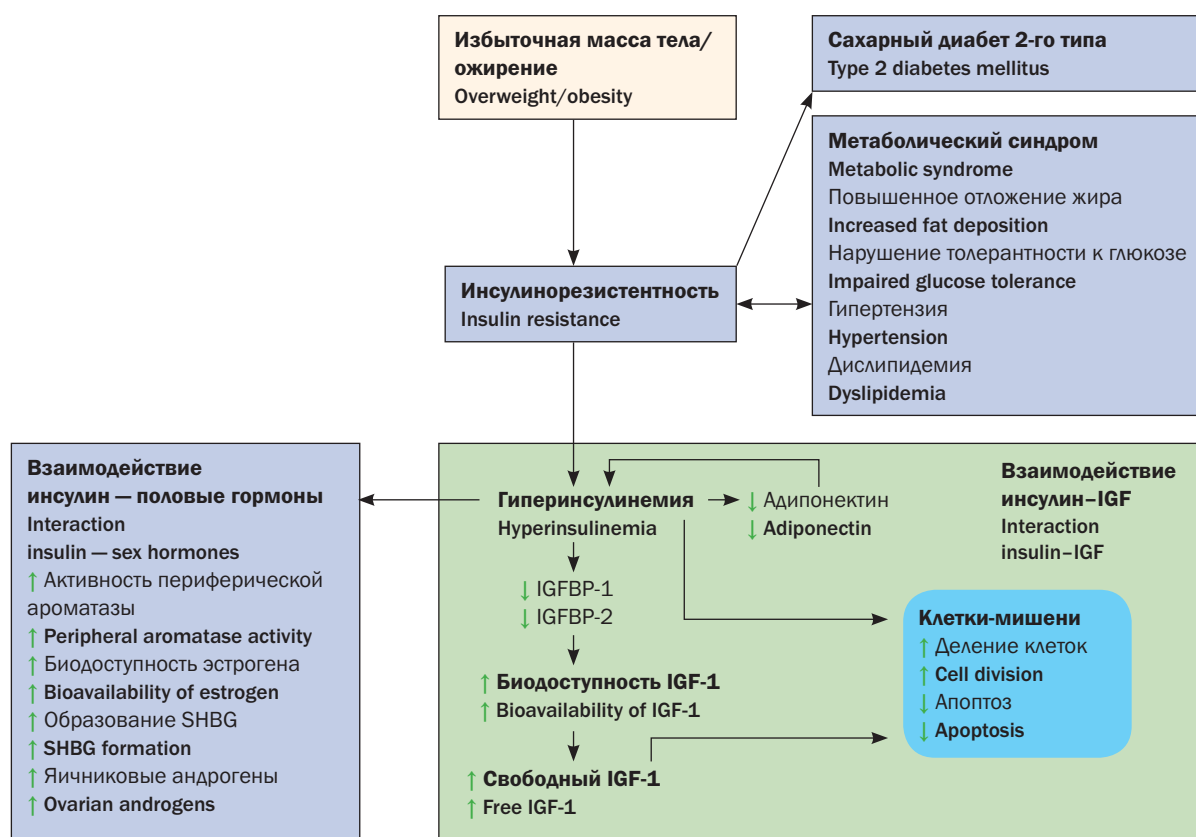


Рис. 2. Ожирение и риск развития онкологии: роль оси инсулин — ИФР-1: IGF — инсулиноподобный фактор роста; IGFBP — белок IGFBP. (По Renahan A.G. et al., 2006 [10])

Fig. 2. Obesity and cancer risk: the role of the insulin — IGF-1 axis: IGF — insulin-like growth factor; IGFBP — белок IGFBP. (According to Renahan A.G. et al., 2006 [10])

способствуют возникновению и последующей прогрессии злокачественных опухолей [10, 16].

4. ИФР-1 и сахарный диабет 1-го типа

Сахарный диабет 1-го типа характеризуется неспособностью β -клеток поджелудочной железы вырабатывать инсулин. При дефиците инсулина происходит активный синтез белков IGFBP-1 и IGFBP-2, связывающих свободный ИФР-1 в крови, вследствие чего уменьшается его биодоступность для тканей-мишеней [17]. В связи с отсутствием необходимой интенсивности воздействия на клетки соматомедин С не запустит «механизм» повышения потребления глюкозы тканями, что будет усугублять гипергликемию, развившуюся на фоне дефицита инсулина [17].

5. Участие соматомедина С в развитии сердечно-сосудистой патологии

В развитии патологии сердечно-сосудистой системы ИФР-1 имеет двойственное значение. За счет активации пути PI3K-AKT/PKB он принимает участие в защите кардиомиоцитов от апоптоза,

поэтому снижение концентрации ИФР-1 увеличивает риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности. В то же время соматомедин С содействует развитию атеросклероза и ангиогенеза, инициируя экспрессию фактора роста эндотелия сосудов [18]. Изменения в оси «соматотропный гормон — инсулиноподобный ростовой фактор-1» у детей, рожденных от матерей с ожирением, могут лежать в основе формирования в будущем метаболического синдрома [19].

6. Инсулиноподобный фактор роста 1 и хроническая болезнь почек

Соматомедин С имеет значение в развитии хронической болезни почек (ХБП) в тех случаях, когда основное заболевание, вызвавшее снижение функции почек, сопровождается повышением концентрации ИФР-1 в крови или усилением его синтеза в тканях [20]. К таким заболеваниям относятся сахарный диабет 2-го типа и акромегалия/гигантизм.

Установлено, что на ранней стадии ХБП ИФР-1 может способствовать нарастанию массы почек,

это связано с усилением клеточной пролиферации в результате активации пути Ras-MAPK. Кроме того, соматомедин С оказывает митогенный эффект на мезангиальные и гладкомышечные клетки сосудов, нарушает синтез гликозаминогликанов, повышает скорость гломерулярной фильтрации и экскреции альбумина, снижает тонус приносящей артериолы клубочков, повышая при этом проницаемость для крупных молекул, способствует накоплению коллагена 4-го типа и, следовательно, гломерулосклерозу [20].

7. ИФР-2 в этиопатогенезе психоневрологических расстройств

Ряд исследований доказывает связь уровня соматомедина А с развитием депрессивных расстройств. Выявлено, что у крыс, подвергнутых хроническому иммобилизационному стрессу, наблюдалось снижение уровня ИФР-2 в гиппокампе, а последующее введение в течение 21 дня антидепрессанта дезипрамина приводило к повышению экспрессии ИФР-2 в гиппокампе животных [2, 21].

Установлено наличие вклада ИФР-2 в развитие шизофрении. В масштабном исследовании консорциума Common Mind было обнаружено снижение экспрессии гена *ИФР-2* в префронтальной коре больных шизофренией [2].

Существуют предположения, что болезнь Альцгеймера может быть сопряжена с изменением уровня соматомедина А в мозге. При посмертном исследовании больных болезнью Альцгеймера было обнаружено снижение концентрации ИФР-2 в гиппокампе и гипоталамусе [2].

В ходе исследования уровней соматомединов у пациентов с болезнью Паркинсона было обнаружено выраженное снижение концентрации ИФР-2 в мононуклеарных клетках периферической крови, что позволяет предположить связь между низким уровнем ИФР-2 и нейродегенеративной патологией [22–24]. Кроме того, установлено, что снижение концентрации ИФР-1 у пациентов с болезнью Паркинсона способствует развитию деменции [25–27].

8. Связь ИФР-1 с объемом головного мозга у недоношенных детей

В процессе изучения влияния ИФР-1 на развитие нервной ткани было установлено, что ИФР-1 способствует росту, выживанию, пролиферации и миграции нервных клеток, а также влияет на формирование синапсов, миелинизацию и пластичность ткани головного мозга [28, 29]. При дальнейших исследованиях была обнаружена связь между низкой концентрацией соматомедина С и недостаточным объемом головного мозга у недоношенных детей [30]. I. Hansen-Pupp и соавт. (2011)

на основании результатов исследования утверждают, что оптимизация уровня соматомедина С может улучшить рост мозга у глубоко недоношенных детей [31].

ЗНАЧЕНИЕ СОМАТОМЕДИНОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время иммунологические методы исследования становятся все более доступными в лабораторной диагностике различных патологических синдромов и заболеваний. Иммунологический анализ позволяет выделить из биологических образцов множество вариантов белковых молекул, в том числе и инсулиноподобные факторы роста.

1. Диагностика акромегалии

Диагностика гиперсекреции СТГ гипофизом основана на выявлении повышенной концентрации СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови [32]. Установлено, что уровень СТГ в крови подвержен колебаниям и зависит от предшествующих физических нагрузок, сна и приема пищи. И поэтому случайное измерение СТГ в сыворотке крови имеет низкую диагностическую ценность и не рекомендуется для рутинного выявления акромегалии [33]. Напротив, уровень ИФР-1 в крови не подвержен значительным колебаниям, а также отражает секрецию соматотропина в течение нескольких предшествующих дней, вследствие чего этот показатель применяется в диагностике акромегалии и при ее мониторинге. По данным доказательных исследований, определение уровня ИФР-1 для диагностики акромегалии относится к первому уровню доказательности, классу рекомендаций А [34].

2. Диагностика и прогноз рецидива онкологических заболеваний

Являясь митогенами и антиапоптозными агентами, инсулиноподобные факторы роста задействованы в патогенезе онкологических заболеваний и нередко обнаруживаются в самих опухолях. Были проведены исследования, доказывающие значимость определения уровня ИФР в крови в диагностике и прогнозировании рецидива онкологических заболеваний [35].

В результате установления уровней ИФР в сыворотке крови у больных раком молочной железы (РМЖ) и у обследованных контрольной группы были установлены нормативные показатели соматомединов. Референсные значения для ИФР-1 находятся в пределах от 55,4 до 281 нг/мл, а для ИФР-2 этот показатель составляет от 0,7 до

2,6 мкг/мл [35]. Уровни соматомединов в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа, который в настоящее время является методом выбора в лабораторной диагностике инсулиноподобных факторов роста.

На основании проведенных биохимических исследований У.Р.О. Мамедов (2019) утверждает, что для достижения наилучших результатов выбор вида проводимой терапии у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий целесообразнее проводить после определения биологического подтипа опухоли и измерения исходных (до лечения) ИФР-1, ИФР-2 в сыворотке крови [35]. Исходные сывороточные уровни ИФР-1 преимущественно указывали на прогноз раннего рецидива опухолевого процесса, а уровни ИФР-2 уточняли прогноз 5- и 10-летней безрецидивной выживаемости у больных РМЖ T1-2N0M0 стадий [35].

В результате генетических и иммуноферментных исследований уровня инсулиноподобных факторов в сыворотке крови у больных новообразованиями костей отмечено повышение хотя бы одного из исследуемых показателей у 80% больных. У 43% пациентов были повышены концентрации обоих маркеров, в то время как у здоровых людей ни в одном наблюдении не обнаружено одновременное повышение концентрации ИФР-1 и ИФР-2 выше порогового уровня [36].

В общей группе больных саркомами костей установлена достоверная связь уровня ИФР-1 в сыворотке крови с прогнозом безрецидивной и общей выживаемости. Выявлена также связь высоких уровней ИФР-1 с неблагоприятным прогнозом безрецидивной выживаемости больных хондросаркомой, что позволило предположить возможность использования ИФР-1 как фактора прогноза безрецидивной выживаемости. У больных саркомой Юинга ИФР-1 рассматривается как потенциальный фактор прогноза общей выживаемости [36].

У больных колоректальным раком диагностическая ценность определения уровня ИФР-1 в сыворотке крови менее значима, но установлено, что ИФР-1 может использоваться как маркер прогноза общей выживаемости при данном заболевании [37].

Как упоминалось ранее, ИФР-1 может способствовать развитию злокачественных опухолей у людей с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, вследствие чего необходимо отслеживать его концентрацию в крови для предупреждения возникновения онкологических заболеваний у данной группы пациентов.

В диагностике синдрома Беквита–Видемана учитываются преимущественно генетические исследования и морфологические признаки, выявляемые при осмотре. Однако, принимая во внимание гиперпродукцию ИФР-2, характеризующую данный синдром, можно предположить, что ИФР-2 может быть диагностическим маркером этой патологии.

По данным множества исследований [9, 10, 16, 17, 35], большинство опухолей в процессе своего развития экспрессируют ИФР-1, что позволяет рассматривать его в качестве неспецифического цитокина в онкологии. Таким образом, повышает диагностическую значимость определения концентрации ИФР-1 в сыворотке крови у пациентов с подозрением на наличие онкологического заболевания.

3. ИФР-1 и прогноз сердечно-сосудистой патологии

При обследовании пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы было обнаружено, что низкая концентрация ИФР-1 в крови повышает риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и сердечной недостаточности [18, 38–40]. Было также отмечено, что повышенный уровень ИФР-1 нередко сопровождается артериальную гипертензию [41].

Выявление высокого уровня ИФР-1 в крови у детей с артериальной гипертензией позволяет установить риск ее прогрессирования на ранних этапах, что способствует повышению эффективности ранней диагностики сахарного диабета 2-го типа [42].

Концентрация ИФР-1 при остром коронарном синдроме связана с исходом данного синдрома: снижение уровня ИФР-1 у пациентов с инфарктом миокарда (менее 150 нг/мл) является неблагоприятным прогностическим фактором полугодовой летальности после острой коронарной патологии. Снижение уровня ИФР-1 у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями опосредует повышение риска развития фибрилляции предсердий [18, 43].

Таким образом, ИФР-1 может использоваться в качестве прогностического маркера у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

4. ИФР-2 и синдром задержки внутриутробного роста

При оценке показателя концентрации ИФР-2 у детей с синдромом задержки внутриутробного роста (ЗВУР) гипотрофического типа отмечалось его снижение в сравнении с контролем. У детей с ЗВУР гипотрофического и гипопластического

типа III степени отмечались самые низкие значения ИФР-2, а в сыворотке крови их матерей соматомедин А был снижен в сравнении не только с группами исследования, но и с нормативными показателями [44]. У детей с гипопластическим типом ЗВУР не было выявлено изменение показателя ИФР-2 в крови.

Таким образом, можно предположить значимость определения уровня ИФР-2 в сыворотке крови у ребенка и его матери с целью установления типа ЗВУР и ее степени.

5. ИФР-1 как биомаркер ранней диагностики болезни Альцгеймера

В настоящее время сведения о применении ИФР-2 в диагностике болезни Альцгеймера (БА) отсутствуют. Однако в результате посмертного исследования образцов мозга пациентов с БА было обнаружено снижение уровня ИФР-2 в гиппокампе и гипоталамусе. А в цереброспинальной жидкости его концентрация была повышена, этот показатель положительно коррелировал с уровнем амилоида $\beta 42$, являющегося биомаркером БА в цереброспинальной жидкости [2, 45].

Определение в биологических образцах комбинации из четырех маркеров, одним из которых является ИФР-1, позволяет осуществлять раннюю диагностику и выявление риска развития болезни Альцгеймера с высокой специфичностью, составляющей по меньшей мере 90% [46, 47]. Под образцом биологической жидкости подразумевается кровь, цереброспинальная жидкость, моча и другие образцы жидкостей из биологического источника [47].

6. ИФР-1 и хроническая болезнь почек при с сахарном диабете 2-го типа

При обследовании пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была выявлена связь между уровнем ИФР-1 в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Вероятность снижения СКФ <50 мл/мин/1,73 м² увеличивалась с повышением уровня ИФР-1 [48]. Таким образом, можно выдвинуть предположение о целесообразности определения уровня ИФР-1 в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с целью предупреждения развития ХБП или ее усугубления.

7. Соматомедин С и патология печени

Физиологически большая часть ИФР-1 синтезируется в печени под действием соматотропного гормона. Установлено значительное отличие уровня ИФР-1 в сыворотке крови у детей с терминальной стадией заболевания печени от такового у здоровых детей [49]. Кроме того, концентрация

ИФР-1 в сыворотке крови была напрямую связана со степенью фиброза печени и этиологией заболевания [49]. Достоверные исследования о диагностической ценности определения ИФР-1 в крови при заболеваниях печени в настоящее время отсутствуют, однако нельзя не отметить потенциальную значимость ИФР-1 как маркера функции печени.

8. ИФР-1 как возможный маркер эффективности PRP-терапии

PRP-терапия (Platelet Rich Plasma — терапия плазмой, обогащенной тромбоцитами) представляет собой введение обогащенной тромбоцитами плазмы в место на теле, подлежащее регенерации и восстановлению. Одна из областей применения PRP-терапии — лечение рожениц с угрозой таких послеродовых осложнений, как ректоцеле (опущение задней стенки влагалища с последующим смещением и выпадением прямой кишки) и зияние половой щели. Установлено, что у женщин, относящихся к группе риска данных осложнений, снижена концентрация ИФР-1 в крови. После проведения PRP-терапии с клинически положительной динамикой у пациенток наблюдалось повышение уровня ИФР-1 в крови, что дает возможность рассматривать ИФР-1 как возможный показатель эффективности PRP-терапии. Однако авторы публикации отмечают необходимость проведения дополнительных исследований для оценки безопасности применения PRP-терапии и использования ИФР-1 в качестве маркера ее эффективности [50].

9. ИФР-2 при биполярном расстройстве

У пациентов с биполярным расстройством уровень ИФР-2 в сыворотке крови ниже, чем у здоровых людей, и коррелирует с тяжестью маниакальных симптомов во время маниакальных эпизодов [51–53]. Эти результаты позволяют предположить, что снижение уровня ИФР-2 может быть связано с патофизиологией биполярного расстройства, а определение ИФР-2 в сыворотке крови может быть периферическим биомаркером для оценки тяжести маниакальных симптомов у пациентов с биполярным расстройством.

ПРИМЕНЕНИЕ ИФР-1 В ТЕРАПИИ

За счет своего антиапоптотического и митогенного эффекта ИФР-1 может применяться в качестве нейропротекторного средства при церебральной ишемии и инсульте. Кроме того, он восстанавливает функции нервных клеток, улучшает энергетический обмен в нейронах и микроциркуляцию, что особенно важно в условиях гипоксии [53, 54].

Известно, что соматомедин С оказывает значительное влияние на регенерацию эпителия канальцев нефрона, поэтому ИФР-1 изучали в качестве потенциального лекарственного средства для стимуляции регенерации эпителия при остром повреждении почек, но клинические исследования не принесли ожидаемых результатов [55].

При изучении роли ИФР-1 в процессах старения и возраст-ассоциированных заболеваний была установлена связь между низким уровнем соматомедина С и мальнутрицией [56]. Поскольку этот синдром нередко сопровождает людей старшего возраста, авторы публикации отмечают потенциальную значимость медикаментозного применения ИФР-1 для избежания последствий его дефицита [57–60].

В Российской Федерации ИФР-1 в терапии не применяется, однако в ряде стран зарегистрирован препарат рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста 1 – мекасермин (торговое название препарата – инкрелекс). Его используют в качестве длительной терапии при задержке роста у детей с врожденным или приобретенным дефицитом соматотропного гормона [61, 62]. Кроме того, мекасермин применяется при тяжелой инсулинорезистентности, в том числе при синдроме Донохью – редком генетическом заболевании, представляющем собой тяжелую форму сахарного диабета [63]. В клинической практике ИФР-1 не является препаратом выбора среди перечисленных заболеваний, так как один из его побочных эффектов – повышение риска возникновения доброкачественных и злокачественных новообразований. Безопасность медикаментозного применения соматомедина С до сих пор не подтверждена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что открытие соматомединов датируется XX веком, изучение их функции, значения в физиологических и патологических процессах остается актуальным и на сегодняшний день. Известно, что ИФР-1 опосредует действие соматотропного гормона, задействован в таких метаболических процессах, как глюконеогенез, биосинтез белка, липогенез и другие, стимулирует регенерацию, рост и размножение клеток, в том числе опухолевых. На основании перечисленных эффектов ИФР-1 является диагностическим маркером некоторых эндокринных нарушений, определяет прогноз безрецидивного течения онкозаболеваний и заболеваний сердечно-сосудистой системы. До недавнего

времени считалось, что ИФР-2 оказывает значимое влияние на организм только во время его внутриутробного развития, стимулируя рост и развитие плода. Дальнейшие исследования позволили установить роль ИФР-2 в онкологических и психоневрологических заболеваниях, в диагностике синдрома задержки внутриутробного роста и прогнозе безрецидивной выживаемости онкологических больных.

Сопричастность к развитию целого ряда патологий и значительное влияние на множество физиологических процессов определяют целесообразность и актуальность дальнейшего изучения соматомединов для расширения сведений об их диагностической значимости, а также проведения исследований с целью выявления возможностей их применения в терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Холл Д.Э., Холл М.Э. Медицинская физиология по Гайтону и Холлу. Пер. с англ.; под ред. Е.В. Никениной. 3-е изд., испр. и доп. М.: Логосфера; 2024.
2. Малышева О.В., Ордян Н.Э. Инсулиноподобный фактор роста 2: новые роли известной молекулы. *Успехи физиологических наук*. 2021;52(2):3–12. DOI: 10.31857/S0301179821020065.

3. Hakuno F., Takahashi S.I. IGF1 receptor signaling pathways. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1):69–86. DOI: 10.1530/JME-17-0311.
4. Hawkes C., Kar S. The insulin-like growth factor-II/ mannose-6-phosphate receptor: structure, distribution and function in the central nervous system. *Brain Research Reviews*. 2004;44(2-3):117–140. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2003.11.002.
5. Su C., Wang W., Wang C. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway. *Oncology Letters*. 2018;15(5):7000–7006. DOI: 10.3892/ol.2018.8234.
6. Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Гриценко И.К., Голимбет В.Е. Ассоциация гена инсулиноподобного фактора роста II (IGF2). *Генетика*. 2012;48:993–998.
7. Chen D.Y., Stern S.A., Garcia-Osta A., Saunier-Rebori B., Pollonini G., Bambah-Mukku D., Blitzer R.D., Alberini C.M. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement. *Nature*. 2011;469(7331):491–497. DOI: 10.1038/nature09667.
8. Порядин Г.В. Патофизиология (общая и клиническая патофизиология): В 2 т. Т. 2. М.: Медицинское информационное агентство; 2022.
9. Быць Ю.В., Бутенко Г.М., Гоженко А.И. Патофизиология. М.: Медицина; 2015.
10. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж.К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Пер. сангл.; под ред. Е.А. Коган. В 3 т. Т. 1. М.: Логосфера; 2014.
11. Zhong W., Wang X., Wang Y., Sun G., Zhang J., Li Z. Obesity and endocrine-related cancer: The important role of IGF-1. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1093257. DOI: 10.3389/fendo.2023.1093257.
12. Amin M.N., Hussain M.S., Sarwar M.S., Rahman Moghal M.M., Das A., Hossain M.Z. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2019;13(2):1213–1224. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.041.
13. Cao J., Yee D. Disrupting insulin and IGF receptor function in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):555. DOI: 10.3390/ijms22020555.
14. Clemmons D.R. 40 years of IGF1, role of IGF-binding proteins in regulating IGF responses to changes in metabolism. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61:139–69. DOI: 10.1530/JME-18-0016.
15. Brismar K., Hilding A., Ansurudeen I., Flyvbjerg A., Frystyk J., Östenson C-G. Adiponectin, IGF1 and -2 are independent predictors in forecasting prediabetes and type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13:1092307. DOI: 10.3389/fendo.2022.1092307.
16. Janssen J.A.M.J. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:7797. DOI: 10.3390/ijms22157797.
17. Франциянц Е.М., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Бандовкина В.А., Нескубина И.В., Шейко Е.А., Морозова М.И., Котиева И.М. Сахарный диабет и онкопатология: система инсулиноподобных факторов роста. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):34–42. DOI: 10.14341/probl12741.
18. Разин В.А., Низамова Л.Т., Гноевых В.В., Разина И.В., Жданова М.О., Бочкова Е.Г., Полянская О.И., Курганова Ю.Н. Инсулиноподобный фактор роста-1: роль в прогнозе сердечно-сосудистой патологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021;(4):6–17. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17.
19. Петренко Ю. В., Иванов Д. О., Мартягина М. А. и др. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением. *Педиатр*. 2019;10(1):13–20. DOI: 10.17816/PED10113-20.
20. Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Наumenko Е.П., Коротаева Л.Е., Филиппова Н.А. Инсулиноподобный фактор роста 1 и хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2019;15(1):3–9. DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158685.
21. Pardo M., Cheng Y., Sitbon Y.H., Lowell J.A., Grieco S.F., Worthen R.J. Insulin growth factor 2 (IGF2) as an emergent target in psychiatric and neurological disorders. *Neuroscience research*. 2019;149:1–13. DOI: 10.1016/j.neures.2018.10.012.
22. Sepúlveda D., Grunenwald F., Vidal A. Insulin-like growth factor 2 and autophagy gene expression alteration arise as potential biomarkers in Parkinson's disease. *Scientific Reports*. 2022;12:2038. DOI: 10.1038/s41598-022-05941-1.
23. Du L., Lin L., Li Q., Liu K., Huang Y., Wang X., Cao K., Chen X., Cao W., Li F., Shao C., Wang Y., Shi Y. IGF-2 Preprograms maturing macrophages to acquire oxidative phosphorylation-dependent anti-inflammatory properties. *Cell Metabolism*. 2019;29(6):1363–1375. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.006.
24. Martín-Montañez E., Valverde N., Ladrón de Guevara-Miranda D., Lara E, Romero-Zerbo Y.S., Millon C., Boral-di F., Ávila-Gámiz F., Pérez-Cano A.M., Garrido-Gil P., Labandeira-Garcia J.L., Santin L.J., Pavia J., Garcia-Fernandez M. Insulin-like growth factor II prevents oxidative and neuronal damage in cellular and mice models of Parkinson's disease. *Redox Biology*. 2021;46:102095. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102095.
25. Castilla-Cortázar I., Aguirre G.A., Femat-Roldán G., Martín-Estal I., Espinosa L. Is insulin-like growth factor-1 involved in Parkinson's disease development? *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):70. DOI: 10.1186/s12967-020-02223-0.

26. Ghazi Sherbaf F., Mohajer B., Ashraf-Ganjouei A., Mojtahed Zadeh M., Javinani A., Sanjari Moghaddam H., Shirin Shandiz M., Aarabi M.H. Serum insulin-like growth factor-1 in parkinson's disease; study of cerebrospinal fluid biomarkers and white matter microstructure. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:608. DOI: 10.3389/fendo.2018.00608.
27. Yang P., Waldvogel H., Turner C., Faull R., Dragunow M., Guan J. Vascular remodelling is impaired in parkinson disease. *Journal of Alzheimers Disease and Parkinsonism*. 2017;7:313. DOI: 10.4172/2161-0460.1000313.
28. Hellström W., Hortensius L.M., Löfqvist C., Hellgren G., Tataranno M.L., Ley D., Benders M.J.N.L., Hellström A., Björkman-Burtscher I. M., Heckemann R. A., Sävman K. Postnatal serum IGF-1 levels associate with brain volumes at term in extremely preterm infants. *Pediatric Research*. 2023;93(3):666–674. DOI: 10.1038/s41390-022-02134-4.
29. Dyer A.H., Vahdatpour C., Sanfeliu A., Tropea D. The role of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience*. 2016;325: 89–99. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.056.
30. Hansen-Pupp I., Hövel H., Löfqvist C., Hellström-Westas L., Fellman V., Hüppi P.S., Hellström A., Ley D. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatric Research*. 2013;74(5):564–569. DOI: 10.1038/pr.2013.135.
31. Hansen-Pupp I., Hövel H., Hellström A., Hellström-Westas L., Löfqvist C., Larsson E.M., Lazeyras F., Fellman V., Hüppi P.S., Ley D. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(4):1129–1135. DOI: 10.1210/jc.2010-2440.
32. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. Т. 3. М.: Логосфера; 2016.
33. Сахнова Е.Е., Пржиялковская Е.Г., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Дискордантные показатели инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и соматотропина (СТГ) в диагностике и мониторинге акромегалии. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(1):40–48. DOI: 10.14341/probl12791.
34. Клинические рекомендации. Акромегалия: клиника, дифференциальная диагностика, методы лечения. М.: Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Доступен по: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/AMG.pdf> (дата обращения: 14.07.2025).
35. Мамедов У.Р.О. Инсулиноподобные факторы роста и маркеры опухолевой прогрессии в диагностике и прогнозе раннего рецидива рака молочной железы. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2019.
36. Тимофеев Ю.С. Система инсулиноподобных факторов роста у больных новообразованиями костей: иммуноферментные и генетические исследования. Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2016.
37. Николаев А.А. Система инсулиноподобных факторов роста и их транспортных белков у больных колоректальным раком. Дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2022.
38. Larsson S.C., Michaëlsson K. and Burgess, S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020;63:1775–1782. DOI: 10.1007/s00125-020-05190-9.
39. Leng L., Xing Y., Liang Y., Wang C., Ma H. Relationship between circulating insulin-like growth factor-1 and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Growth Hormone and IGF Research*. 2021;60–61:101416. DOI: 10.1016/j.ghir.2021.101416.
40. Higashi Y., Gautam S., Delafontaine P., Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone and IGF Research*. 2019;45:6–16. DOI: 10.1016/j.ghir.2019.01.002.
41. Saber H., Himali J.J., Beiser A.S., Shoamanesh A., Pikula A., Roubenoff R., Romero J.R., Kase C.S., Vasan R.S., Seshadri S. Serum insulin-like growth factor 1 and the risk of ischemic stroke: the framingham study. *Stroke*. 2017;48(7): 1760–1765. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016563.
42. Ревенко Н.А., Каладзе Н.Н., Мельцева Е.М., Алешина О.К., Сизова О.А. Взаимосвязь между уровнем IGF-1 и артериальным давлением в реабилитации детей с артериальной гипертензией. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2021;27(4):12–17. DOI: 10.37279/2413-0478-2021-27-4-12-17.
43. Ungvari Z., Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2012;67(6):599–610. DOI: 10.1093/gerona/gls072.
44. Кочерова В.В., Щербак В.А., Терешков П.П. Соматотропный гормон и инсулиноподобный фактор роста II у новорожденных с задержкой внутриутробного роста и их матерей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(7):422–425. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-7-422-425.
45. Hertz J., Nägga K., Minthon L., Hansson O. Changes in cerebrospinal fluid and blood plasma levels of IGF-II and its binding proteins in Alzheimer's disease: an observational study. *BMC Neurology*. 2014;14:64. DOI: 10.1186/1471-2377-14-64.
46. Kang D., Waldvogel H., Wang A., Fan D., Faull R., Curtis M., Shorten P.R., Guan J. The autocrine regulation of insulin-like growth factor-1 in human brain of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;127:105191. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105191.
47. Фойерхельм-хайдль А. Биомаркер и способы ранней диагностики болезни Альцгеймера. Патент на изобретение RU 2687272 C2, 2019.

48. Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Науменко Е.П., Коротаева Л.Е., Филиппова Н.А. Инсулиноподобный фактор роста 1 и хроническая болезнь почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2019;15(1):3–9. DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158685.
49. 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. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51.
50. Ковалева Е.С., Орлов Д.В., Столярова Е.Л. Соматомедин С как возможный маркер эффективности PRP-терапии. *Время науки: актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей II Международной научно-практической конференции*. Пенза; 2024: 134–137.
51. Ye S-Y., Zhao Y., Liu Z-B., Luo C-P., Xiong J-W., Zhan J-Q., Li Y-H., Wei B., Chen C-N., Yang Y-J. Lower serum insulin-like growth factor 2 level in patients with bipolar disorder is associated with the severity of manic symptoms during manic episodes. *Molecular Psychiatry*. 2024;15:1354999. DOI: 10.3389/fpsy.2024.1354999.
52. Weissleder C., Webster M.J., Barry G., Shannon Weickert C. Reduced insulin-like growth factor family member expression predicts neurogenesis marker expression in the subependymal zone in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*. 2021;47(4):1168–1178. DOI: 10.1093/schbul/sbaa159.
53. Зорина И.И., Аврова Н.Ф., Захарова И.О., Шпаков А.О. Перспективы использования интраназально вводимых инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 при церебральной ишемии и инсульте. *Биохимия*. 2023;88(3):455–476. DOI: 10.31857/S0320972523030077.
54. Духовлинов И.В. Гибридный белок IGF-1-long для лечения инсульта, нуклеиновая кислота, вектор, клетка, фармацевтическая композиция, способ лечения. Патент на изобретение RU 2711111 C1. 2020.
55. Кумар В., Аббас А.К., Фаусто Н., Астер Дж. К. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану; пер. с англ.; под ред. Е.А. Коган, Р.А. Серова, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. Т. 2. М.: Логосфера; 2016.
56. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13(9):2110–2120. DOI: 10.3389/fendo.2022.811751.
57. Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. *Ожирение и метаболизм*. 2023;20(2):149–157. DOI: 10.14341/omet12934.
58. Lopatina T., Bruno S., Porta M. et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Communication and Signaling*. 2014;12(1):26. DOI: 10.1186/1478-811X-12-26.
59. Косова А.Н., Кравцова А.А., Тыртова Л.В. Оценка роста, уровня ифр-1 и функции печени у детей с сахарным диабетом типа 1. *Педиатр*. 2012;3(2):26–30. EDN: PUUPGN.
60. Струков Е.Л., Похлебкина А.А. Сахарный диабет. Некоторые современные эпидемиологические, генетические и онтогенетические аспекты. *Университетский терапевтический вестник*. 2020;2(3):42–48.
61. Rosenbloom A.L. Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment: Prime Time or Timeout? [Commentary on “Recombinant Human Insulin Like Growth Factor-1 Treatment: Ready for Prime Time” by Bright G.M., Mendoza J.R., Rosenfeld R.G., Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2009;38:625–38]. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*. 2009;2009:429684. DOI: 10.1155/2009/429684.
62. Мангилева Т.А., Гафарова Н.Х. Метаболические и гемодинамические эффекты системы гормон роста — инсулиноподобный фактор роста. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):128–133. DOI: 10.17116/terarkh20158712128-133.
63. Меликян М.А., Иванникова Т.Е., Милованова Н.В., Колодкина А.А., Безлепкина О.Б., Мокрышева Н.Г. Синдром Донохью. Описание клинического случая и опыт применения непрерывной подкожной помповой терапии рекомбинантным ИФР-1. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(5):79–86. DOI: 10.14341/probl13121.

REFERENCES

1. Hall J.E., Hall M.E. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Translated from English; edited by E.V. Nikenina. 3rd edition, corrected and supplemented. Moscow: Logosfera; 2024. (In Russian).
2. Malysheva O.V., Ordyan N.E. Insulin-Like Growth Factor 2: New Roles for a Known Molecule. *Progress in Physiological Science*. 2021;52(2):3–12. (In Russian). DOI: 10.31857/S0301179821020065.
3. Hakuno F., Takahashi S.I. IGF1 receptor signaling pathways. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61(1):69–86. DOI: 10.1530/JME-17-0311.
4. Hawkes C., Kar S. The insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor: structure, distribution and function in the central nervous system. *Brain Research Reviews*. 2004;44(2-3):117–140. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2003.11.002.

5. Su C., Wang W., Wang C. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway. *Oncology Letters*. 2018;15(5):7000–7006. DOI: 10.3892/ol.2018.8234.
6. Alfimova M.V., Lezheyko T.V., Gritsenko I.K., Golimbet V.E. Association of the insulin-like growth factor II (IGF2) gene. *Russian Journal of Genetics*. 2012;48:993–998. (In Russian).
7. Chen D.Y., Stern S.A., Garcia-Osta A., Saunier-Rebori B., Polonini G., Bambah-Mukku D., Blitzer R.D., Alberini C.M. A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement. *Nature*. 2011;469(7331):491–497. DOI: 10.1038/nature09667.
8. Poryadin G.V. Pathophysiology (general and clinical pathophysiology): In 2 vol. Vol. 2. Moscow: *Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo*; 2022. (In Russian).
9. Byts' Y.V., Butenko G.M., Gozhenko A.I. Pathophysiology. Moscow: *Meditsina*; 2015. (In Russian).
10. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster J.K. Robbins, Cotran Pathologic basis of disease. Trans. from English; edited by E.A. Kogan. In 3 vol. Vol. 1. Moscow: Logosfera; 2014. (In Russian).
11. Zhong W., Wang X., Wang Y., Sun G., Zhang J., Li Z. Obesity and endocrine-related cancer: The important role of IGF-1. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1093257. DOI: 10.3389/fendo.2023.1093257.
12. Amin M.N., Hussain M.S., Sarwar M.S., Rahman Moghal M.M., Das A., Hossain M.Z. How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2019;13(2):1213–24. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.041.
13. Cao J., Yee D. Disrupting insulin and IGF receptor function in cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):555. DOI: 10.3390/ijms22020555.
14. Clemmons D.R. 40 years of IGF1, role of IGF-binding proteins in regulating IGF responses to changes in metabolism. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2018;61:139–69. DOI: 10.1530/JME-18-0016.
15. Brismar K., Hilding A., Ansurudeen I., Flyvbjerg A., Frystyk J., Östenson C-G. Adiponectin, IGFBP-1 and -2 are independent predictors in forecasting prediabetes and type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13:1092307. DOI: 10.3389/fendo.2022.1092307.
16. Janssen J.A.M.J. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22:7797. DOI: 10.3390/ijms22157797.
17. Frantsiyants E.M., Surikova E.I., Kaplieva I.V., Bandovkina V.A., Neskubina I.V., Sheiko E.A., Morozova M.I., Kotieva I.M. Diabetes mellitus and cancer: a system of insulin-like growth factors. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5): 34–42. (In Russian). DOI: 10.14341/probl12741.
18. Razin V.A., Nizamova L.T., Gnoevyh V.V., Razina I.V., Zhdanova M.O., Bochkova E.G., Polyanskaya O.I., Kurganova Y.N. Insulin-like growth factor-1: role in the prognosis of cardiovascular pathology. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021;4:6–17. (In Russian). DOI: 10.34014/2227-1848-2021-4-6-17.
19. Petrenko Yu. V., Ivanov D. O., Martyagina M. A. et al. Insulin-like growth factor and its dynamics in infants born to obese mothers. *Pediatrician*. 2019;10(1):13–20. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10113-20.
20. Vasil'kova O.N., Mokhort T.V., Naumenko E.P., Korotayeva L.E., Filiptsova N.A. Insulin-like growth factor 1 and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2019;15(1):3–9. (In Russian). DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158685.
21. Pardo M., Cheng Y., Sitbon Y.H., Lowell J.A., Grieco S.F., Worthen R.J. Insulin growth factor 2 (IGF2) as an emergent target in psychiatric and neurological disorders. *Neuroscience research*. 2019;149:1–13. DOI: 10.1016/j.neures.2018.10.012.
22. Sepúlveda D., Grunenwald F., Vidal A. Insulin-like growth factor 2 and autophagy gene expression alteration arise as potential biomarkers in Parkinson's disease. *Scientific Reports*. 2022;12:2038. DOI: 10.1038/s41598-022-05941-1.
23. Du L., Lin L., Li Q., Liu K., Huang Y., Wang X., Cao K., Chen X., Cao W., Li F., Shao C., Wang Y., Shi Y. IGF-2 Preprograms maturing macrophages to acquire oxidative phosphorylation-dependent anti-inflammatory properties. *Cell Metabolism*. 2019;29(6):1363–1375. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.006.
24. Martín-Montañez E., Valverde N., Ladrón de Guevara-Miranda D., Lara E., Romero-Zerbo Y.S., Millon C., Boral-di F., Ávila-Gámiz F., Pérez-Cano A.M., Garrido-Gil P., Labandeira-Garcia J.L., Santin L.J., Pavia J., Garcia-Fernandez M. Insulin-like growth factor II prevents oxidative and neuronal damage in cellular and mice models of Parkinson's disease. *Redox Biology*. 2021;46:102095. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102095.
25. Castilla-Cortázar I., Aguirre G.A., Femat-Roldán G., Martín-Estal I., Espinosa L. Is insulin-like growth factor-1 involved in Parkinson's disease development? *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):70. DOI: 10.1186/s12967-020-02223-0.
26. Ghazi Sherbaf F., Mohajer B., Ashraf-Ganjouei A., Mojtahed Zadeh M., Javanani A., Sanjari Moghaddam H., Shirin Shandiz M., Aarabi M.H. Serum insulin-like growth factor-1 in parkinson's disease; study of cerebrospinal fluid biomarkers and white matter microstructure. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:608. DOI: 10.3389/fendo.2018.00608.
27. Yang P., Waldvogel H., Turner C., Faull R., Dragunow M., Guan J. Vascular remodelling is impaired in parkinson disease. *Journal of Alzheimers Disease and Parkinsonism*. 2017;7:313. DOI: 10.4172/2161-0460.1000313.

28. Hellström W., Hortensius L.M, Löfqvist C., Hellgren G., Tataranno M.L., Ley D., Benders M.J.N.L, Hellström A., Björkman-Burtscher I. M., Heckemann R. A., Sävman K. Postnatal serum IGF-1 levels associate with brain volumes at term in extremely preterm infants. *Pediatric Research*. 2023;93(3):666–674. DOI: 10.1038/s41390-022-02134-4.
29. Dyer A.H., Vahdatpour C., Sanfeliu A., Tropea D. The role of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience*. 2016;325: 89–99. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.056.
30. Hansen-Pupp I., Hövel H., Löfqvist C., Hellström-Westas L., Fellman V., Hüppi P.S., Hellström A., Ley D. Circulatory insulin-like growth factor-I and brain volumes in relation to neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Pediatric Research*. 2013;74(5):564–569. DOI: 10.1038/pr.2013.135.
31. Hansen-Pupp I., Hövel H., Hellström A., Hellström-Westas L., Löfqvist C., Larsson E.M., Lazeyras F., Fellman V., Hüppi P.S., Ley D. Postnatal decrease in circulating insulin-like growth factor-I and low brain volumes in very preterm infants. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(4):1129–1135. DOI: 10.1210/jc.2010-2440.
32. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster K. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Vol. 3. Moscow: Logosfera; 2016. (In Russian).
33. Sakhnova E.E., Przhiyalkovskaya E.G., Belaya Zh.E., Melnichenko G.A. Discordant parameters of insulin-like growth factor 1 and growth hormone in the diagnosis and monitoring of acromegaly. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1): 40–48. (In Russian). DOI: 10.14341/probl12791.
34. Clinical guidelines. Acromegaly, clinic, differential diagnostics and treatment methods. Moscow: Obshchestvennaya organizatsiya "Rossijskaya assotsiatsiya endokrinologov". Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/AMG.pdf> (accessed: 14.07.2025). (In Russian).
35. Mamedov U.R.O. Insulin-like growth factors and tumor progression markers in the diagnosis and prognosis of early relapse of breast cancer. MD dissertation. Moscow; 2019. (In Russian).
36. Timofeev Yu.S. The system of insulin-like growth factors in patients with bone neoplasms: enzyme immunoassay and genetic studies. PhD dissertation. Saint Petersburg; 2016. (In Russian).
37. Nikolaev A.A. The system of insulin-like growth factors and their transport proteins in patients with colorectal cancer. PhD dissertation. Saint Petersburg; 2022. (In Russian).
38. Larsson S.C., Michaëlsson K., Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020;63:1775–1782. DOI: 10.1007/s00125-020-05190-9.
39. Leng L., Xing Y., Liang Y., Wang C., Ma H. Relationship between circulating insulin-like growth factor-1 and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Growth Hormone and IGF Research*. 2021;60–61:101416. DOI: 10.1016/j.ghir.2021.101416.
40. Higashi Y., Gautam S., Delafontaine P., Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. *Growth Hormone and IGF Research*. 2019;45:6–16. DOI: 10.1016/j.ghir.2019.01.002.
41. Saber H., Himali J.J., Beiser A.S., Shoamanesh A., Pikula A., Roubenoff R., Romero J.R., Kase C.S., Vasan R.S., Seshadri S. Serum insulin-like growth factor 1 and the risk of ischemic stroke: the framingham study. *Stroke*. 2017;48(7): 1760–1765. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016563.
42. Revenko N.A., Kaladze N.N., Meltseva Ye.M., Alyoshina O.K., Sizova O.A. Relationship between IGF-1 level and blood pressure of rehabilitation in children with arterial hypertension. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2021;27(4):12–17. (In Russian). DOI: 10.37279/2413-0478-2021-27-4-12-17.
43. Ungvari Z., Csiszar A. The emerging role of IGF-1 deficiency in cardiovascular aging: recent advances. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2012;67(6):599–610. DOI: 10.1093/gerona/gls072.
44. Kocherova V.V., Scherbak V.A., Tereshkov P.P. The somatotrophic hormone and insulin-like growth factor II in newborns with intrauterine growth retardation and their mothers. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(7):422–425. (In Russian). DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-7-422-425.
45. Hertze J., Nägga K., Minthon L., Hansson O. Changes in cerebrospinal fluid and blood plasma levels of IGF-II and its binding proteins in Alzheimer's disease: an observational study. *BMC Neurology*. 2014;14:64. DOI: 10.1186/1471-2377-14-64.
46. Kang D., Waldvogel H., Wang A., Fan D., Faull R., Curtis M., Shorten P.R., Guan J. The autocrine regulation of insulin-like growth factor-1 in human brain of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;127:105191. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105191.
47. Fojerkhalm-Khajdl A. Biomarker and methods for early diagnosis of Alzheimer's disease. Patent for invention RU 2687272 C2. 2019.
48. Vasilkova O.N., Mokhort T.V., Naumenko E.P., Korotayeva L.E., Filiptsova N.A. Insulin-like growth factor-1 and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*. 2019;15(1):3–9. (In Russian). DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158685.
49. Kurabekova R.M., Tsirolnikova O.M., Pashkova I.E., Markarova 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):44–51. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-44-51.
50. Kovaleva E.S., Orlov D.V., Stolyarova E.L. Somatomedin C as a possible marker of the Effectiveness of PRP therapy. In: Sbornik statej II Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy

- konferencii "Vremja nauki: aktual'nye voprosy, dostizhenija i innovatsii". Penza; 2024:134–137. (In Russian).
51. Ye S-Y., Zhao Y., Liu Z-B., Luo C-P., Xiong J-W, Zhan J-Q., Li Y-H., Wei B., Chen C-N., Yang Y-J. Lower serum insulin-like growth factor 2 level in patients with bipolar disorder is associated with the severity of manic symptoms during manic episodes. *Molecular Psychiatry*. 2024;15:1354999. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1354999.
 52. Weissleder C., Webster M.J., Barry G., Shannon Weickert C. Reduced insulin-like growth factor family member expression predicts neurogenesis marker expression in the subependymal zone in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Bulletin*. 2021;47(4):1168–1178. DOI: 10.1093/schbul/sbaa159.
 53. Zorina I.I., Avrova N.F., Zakharova I.O., Shpakov A.O. Prospects for the use of intranasally administered insulin and insulin-like growth factor-1 in cerebral ischemia. *Biochemistry*. 2023;88(3):455–476. (In Russian). DOI: 10.31857/S0320972523030077.
 54. Dukhovlinov I.V. Hybrid protein IGF-1-long for treating stroke, nucleic acid, vector, cell, pharmaceutical composition, method of treatment. Patent for invention RU 2711111 C1. 2020.
 55. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., Aster K. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Vol. 2. Moscow: Logosfera; 2016. (In Russian).
 56. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13(9):2110–2120. DOI: 10.3389/fendo.2022.811751.
 57. Ilyuschenko A.K., Machekhina L.V., Strazhesko I.D., Tkacheva O.N. The role of IGF-1/GH in aging processes and the development of age-associated diseases. *Obesity and Metabolism*. 2023;20(2):149–157. (In Russian). DOI: 10.14341/omet12934.
 58. Lopatina T., Bruno S., Porta M. et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential. *Cell Communication and Signaling*. 2014;12(1):26. DOI 10.1186/1478-811X-12-26.
 59. Kosova A.N., Kravtsova A.A., Tyrtova L.V. Assessment of growth, igf-1 level and liver function in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrician*. 2012;3(2):26–30. (In Russian). EDN: PUUPGN.
 60. Strukov, E. L., Pokhlebkina, A. A. Diabetes mellitus. Some modern epidemiological, genetic and ontogenetic aspects. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(3):42–48. (In Russian).
 61. Rosenbloom A.L. Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment: Prime Time or Timeout? [Commentary on "Recombinant Human Insulin Like Growth Factor-1 Treatment: Ready for Prime Time" by Bright G.M., Mendoza J.R., Rosenfeld R.G., Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2009; 38:625-38]. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2009;429684. DOI: 10.1155/2009/429684.
 62. Manhylova T.A., Gafarova N.H. Metabolic and hemodynamic effects of the growth hormone system – insulin-like growth factor. *Therapeutic Archive*. 2015;87(12):128–133. (In Russian). DOI: 10.17116/terarkh20158712128-133.
 63. Melikyan M.A., Ivannikova T.E., Milovanova N.V., Kolodkina A.A., Bezlepina O.B., Mokrysheva N.G. Donohue syndrome and use of continuous subcutaneous IGF1 pump therapy. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):79–86. (In Russian). DOI: 10.14341/probl13121.

Об авторах

Анне-Лиза Марковна Чиркова — студентка 5-го курса педиатрического факультета. E-mail: chirkovaanli@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5410-6575>; SPIN: 6827-3436

✉ **Арина Александровна Степанова** — к.м.н., ассистент, кафедра факультетской педиатрии.

E-mail: arina.spbgpmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4890-9120>; SPIN: 3227-7986

Виктория Александровна Левина — студентка 5-го курса педиатрического факультета. E-mail: Vikkalevina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-1318-2181>; SPIN: 9704-4166

Ольга Петровна Гурина — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ. E-mail: ol.gurina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>; SPIN: 4251-0563

Authors info

Anne-Liza M. Chirkova — Fifth-year student, Faculty of Pediatrics. E-mail: chirkovaanli@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5410-6575>; SPIN: 6827-3436

✉ **Arina A. Stepanova** — Cand. Sci. (Med.), Assistant, Department of faculty Pediatrics.

E-mail: arina.spbgpmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4890-9120>; SPIN: 3227-7986

Viktoriya A. Levina — Fifth-year student, Faculty of Pediatrics. E-mail: Vikkalevina@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0003-1318-2181>; SPIN: 9704-4166

Olga P. Gurina — Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Research center. E-mail: ol.gurina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1066-5423>; SPIN: 4251-0563