



Инсулиноподобный фактор роста-1 – маркер воспаления в толстой кишке и поджелудочной железе при язвенном колите

Ломакина Е.Ю., Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Лапаева Л.Г., Аббасова А.В.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт имени М.Ф. Владимирского» (ул. Щепкина, 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

Для цитирования: Ломакина Е.Ю., Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Лапаева Л.Г., Аббасова А.В. Инсулиноподобный фактор роста-1 – маркер воспаления в толстой кишке и поджелудочной железе при язвенном колите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(12): 11–17 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-11-17

✉ Для переписки:
**Будзинская
Анастасия
Андреевна**
anastasiya.budzinskaya
@inbox.ru

Ломакина Екатерина Юрьевна, научный сотрудник гастроэнтерологического отделения
Будзинская Анастасия Андреевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения эндоскопии отдела хирургии
Белоусова Елена Александровна, д.м.н., профессор, руководитель гастроэнтерологического отделения
Лапаева Людмила Геннадьевна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник отделения эндоскопии
отдела хирургии
Аббасова Анастасия Владимировна, аспирант кафедры гастроэнтерологии

Резюме

Цель. Определить корреляцию уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) с протяженностью поражения, степенью активности язвенного колита, наличием псевдополипов и неоплазии толстой кишки (ТК), а также хроническим панкреатитом.

Материалы и методы. Был обследовано 25 пациентов с язвенным колитом в возрасте от 30–40 лет. Всем пациентам было выполнено эндоскопическое исследование толстой, эндосонографическое исследование поджелудочной железы для верификации наличия критериев хронического панкреатита (ХП) и взят анализ крови для проведения иммуноферментного анализа на предмет уровня ИФР-1. Был проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением тесноты связи между признаками по шкале Чеддока.

Результаты исследования. При проведении исследования было определено, что коэффициент корреляции между протяженностью поражения в ТК и уровнем изучаемого белка был равен 0,140, связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – слабая, что отражает отсутствие связи между протяженностью поражения и уровнем ИФР-1. Изучение зависимости количества ИФР-1 в сыворотке крови и степень выраженности воспаления в стенке ТК показало высокую тесноту связи, коэффициент корреляции был равен –0.871. Значительная корреляционная связь была также выявлена и с наличием ХП при ЯК (коэффициент корреляции –0.601). Определение зависимости наличия псевдополипов и неоплазии ТК и уровня ИФР-1 не показало статистически достоверную корреляцию между изучаемыми признаками.

Заключение. Исходя из результатов исследования, уровень ИФР-1 имеет обратную корреляционную связь с выраженностью воспаления в толстой кишке и наличием хронического панкреатита при язвенном колите, что позволяет использовать количество данного белка в сыворотке крови в качестве маркера для верификации степени активности ЯК и наличия ХП.

Ключевые слова: язвенный колит, степень активности воспаления, хронический панкреатит, инсулиноподобный фактор роста-1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: MQCZIU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-244-12-11-17>

Insulin-like growth factor-1 – a marker of inflammation in the colon and pancreas in ulcerative colitis

E.Yu. Lomakina, A.A. Budzinskaya, E.A. Belousova, L.G. Lapaeva, A.V. Abbasova

Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation (61/2 Shchepkina Str., Moscow, 129110, Russia)

For citation: Lomakina E.Yu., Budzinskaya A.A., Belousova E.A., Lapaeva L.G., Abbasova A.V. Insulin-like growth factor-1 – a marker of inflammation in the colon and pancreas in ulcerative colitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(12): 11–17. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-244-12-11-17

✉ *Corresponding author:*

Anastasiya A. Budzinskaya

anastasiya.budzinskaya@inbox.ru

Ekaterina Yu. Lomakina, Researcher of the Gastroenterology Department; *ORCID: 0000-0002-7703-8328, Researcher ID: HDN-2247-2022, Scopus Author ID: 57221998815, SPIN: 4666-8948*

Anastasiya A. Budzinskaya, Candidate of Medical Sciences, PhD, Senior Researcher of the Department of Endoscopy of the Department of Surgery; *ORCID: 0000-0001-9055-5357, Researcher ID: AGS-5846-2022, SPIN: 5864-7977*

Elena A. Belousova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Gastroenterology Department; *ORCID: 0000-0003-4523-3337, SPIN: 6690-9839*

Ludmila G. Lapaeva, Candidate of Technical Sciences, Senior Researcher of the Department of Endoscopy of the Department of Surgery; *ORCID: 0009-0004-5568-2931, Researcher ID: AGS-6014-2022, SPIN: 3826-0220*

Anastasiya V. Abbasova, PhD candidate of the Gastroenterology Department; *ORCID: 0000-003-3282-5093, Researcher ID: AGW-0129-2022, SPIN: 8979-9266*

Summary

Aim. To determine the correlation of the level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) with the extent of the lesion, the degree of activity of ulcerative colitis (UC), the presence of pseudopolyps and neoplasia of the colon, as well as chronic pancreatitis.

Materials and methods. 25 patients with UC aged 30–40 years were examined. All patients underwent endoscopic examination of the colon, endosonographic examination of the pancreas to verify the presence of criteria for chronic pancreatitis (CP) and a blood test for enzyme immunoassay for IGF-1 levels. A correlation analysis was performed with the calculation of Spearman's rank correlation coefficient (CC) with the determination of the closeness of the relationship between the signs on the Chaddock scale.

Results. The study of the dependence of the amount of IGF-1 in the blood serum and the severity of inflammation in the colon showed a high degree of closeness, the CC was equal to -0.871 . A significant correlation was also found with the presence of CP in UC (CC -0.601). The determination of the dependence of the presence of pseudopolyps and neoplasia of the colon and the level of IGF-1 did not show a statistically significant correlation between the studied signs.

Conclusion. IGF-1 levels have an inverse correlation with the severity of inflammation in the colon and the presence of chronic pancreatitis in UC, which makes it possible to use the amount of this protein as a marker for verifying the degree of UC activity and the presence of CP.

Keywords: ulcerative colitis, degree of inflammatory activity, chronic pancreatitis, insulin-like growth factor-1

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Язвенный колит (ЯК) – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характеризующееся воспалением слизистой оболочки толстой кишки (ТК) с образованием дефектов различной глубины. Помимо изменений в стенке кишки при ВЗК могут также возникать как кишечные, так и внекишечные осложнения, которые сопровождают, как правило, высокую степень активности заболевания, а также большую протяженность поражения. «Золотым стандартом»

для оценки характера течения ЯК является проведение илеоколоноскопии, при которой определяются характерные признаки для каждой степени ЯК, согласно классификации эндоскопической активности ЯК по Schroeder. Однако, в ряде случаев возникают сомнения в правильности установления степени выраженности ЯК, что может повлечь за собой некорректное лечение, а также развитие различных осложнений. Таким образом, возникает необходимость применения вспомогательных методов

исследования, к которым в настоящее время относятся компьютерная и магнитно-резонансная томография. Но в связи с лучевой нагрузкой, а также с высокой стоимостью при использовании данных методик, целесообразно первым этапом использовать неинвазивные маркеры воспаления. Наиболее часто используемыми маркерами в клинической практике в настоящее время являются С-реактивный белок (СРБ), который согласно национальным клиническим рекомендациям, относится к одним из критериев оценки степени активности воспаления [1], а также фекальный кальпротектин – белок, вырабатываемый нейтрофилами, моноцитами и другими клетками в активную фазу воспаления [2]. Однако, по данным исследования Y. Yoon с оценкой 722 результатов эндоскопических исследований и их корреляции с СРБ, данный сывороточный маркер слабо коррелирует с индексами эндоскопической активности ЯК [3]. Несмотря на высокую чувствительность метода определения фекального кальпротектина в кале у пациентов с ЯК, многими специалистами отмечено, что данный может повышаться и при других патологиях

кишечника, являясь маркером неспецифического воспаления [4–8]. Соответственно, оценка роста его количества может быть применима только в случае отсутствия сомнений в правильности установленного диагноза одного из ВЗК. Таким образом, поиск новых маркеров, отображающих степень воспаления при ЯК, является актуальным направлением в обследовании данной группы пациентов.

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) – белок, опосредующий действие соматотропного гормона на все ткани организма [9–13], является одним из регуляторов процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей, в связи с чем можно предположить, что его уровень меняется в зависимости от степени выраженности, протяженности воспаления в ТК, а также наличия кишечных и внекишечных осложнений ЯК.

Цель исследования: изучить корреляцию уровня ИФР-1 в сыворотке крови у больных ЯК с уровнем эндоскопической активности по Schroeder, протяженностью поражения, наличие псевдополипов и неоплазии ТК, а также с наличием признаков хронического панкреатита.

Материалы и методы

Было обследовано 25 пациентов с ЯК в возрасте от 30–40 лет. Всем пациентам была проведена илеоколоноскопия с определением протяженности поражения и степенью выраженности воспалительного процесса в толстой кишке. Эндоскопическое исследование ТК было проведено аппаратом CF-HQ290 на видеоэндоскопической системе Olympus Evis Lucera ELITE CLV-290SL.

Согласно Монреальской классификации, левостороннее поражение было установлено у 9 пациентов, 16 – тотальное. По активности воспалительного процесса обследуемые пациенты распределились следующим образом: 4 пациента (16%) были в стадии ремиссии, 7 (28%) – с минимальной, 6 (24%) – у умеренной, 8 (32%) – с выраженной степенью активности.

Также пациентам в исследуемой группе было проведено эндоскопическое исследование поджелудочной железы для верификации наличия критериев хронического панкреатита (ХП) и сравнение уровня ИФР-1 со степенью выраженности ХП, которая определялась согласно предложенной классификации ХП при ВЗК, включающей четкую градацию степени тяжести хронического панкреатита как по эхо-признакам его выраженности, так и по референсным значениям коэффициента деформации поджелудочной железы по данным компрессионной эластометрии (патент на изобретение «Способ диагностики хронического панкреатита при воспалительных заболеваниях кишечника» № 2801613). Исследование проводилось

эхоэндоскопом Olympus GF TYPE UCT 180 с использованием конвексного датчика с частотой 7,5–10,0 МГц, с использованием ультразвукового процессора ALOKA ARIETTA S70.

Всем пациентам был взят анализ крови для проведения иммуноферментного анализа на уровень ИФР-1. Референсные значения ИФР-1 были в пределах от 145–284 нг/мл в данной возрастной группе. Критериями исключения в данное исследование были: прием препаратов, содержащих глюкокортикоиды, комбинированные оральные контрацептивы, наличие патологии печени и почек, сахарного диабета, нарушение толерантности к глюкозе и акромегалия.

Для статистической обработки результатов рассчитывались средние величины (M), медиана (Me) их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD). Использовался корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена с определением тесноты связи между признаками по шкале Чеддока, при котором коэффициент корреляции может принимать значения от минус единицы до единицы. Если коэффициент корреляции отрицательный, то имеет место обратная связь, если положительный, то – прямая связь. При коэффициенте корреляции равном нулю, связь между величинами практически отсутствует. Чем ближе модуль коэффициента корреляции к единице, тем более сильной является связь между измеряемыми величинами.

Результаты исследования

При анализе полученных результатов было определено, что концентрация ИФР-1 в крови у больных ЯК была от 27 до 284 нг/мл (средняя

арифметическая: 115,6, медиана: 118, стандартное квадратичное отклонение: 66,06, средняя ошибка средней арифметической: 13,49).

Рисунок 1. Корреляция между уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 и протяженностью поражения толстой кишки при язвенном колите (красной линией обозначен уровень ИФР-1).

Figure 1. Correlation between the level of insulin-like growth factor-1 and the extent of colon damage in ulcerative colitis (the red line indicates the IGF-1 level).

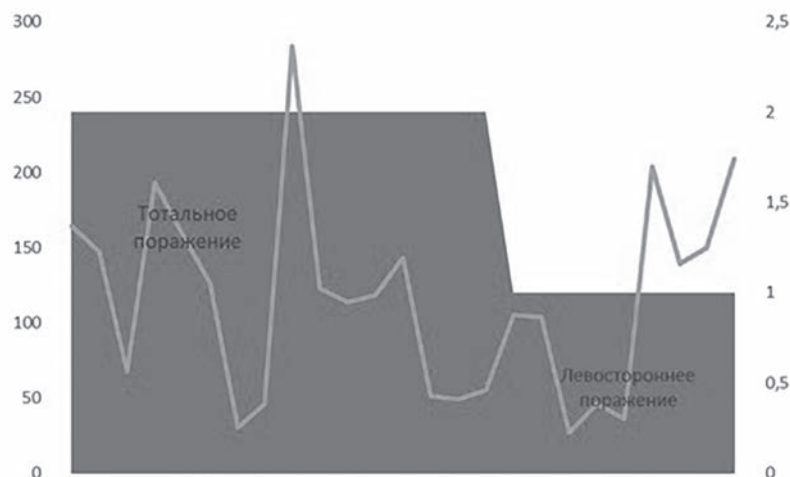
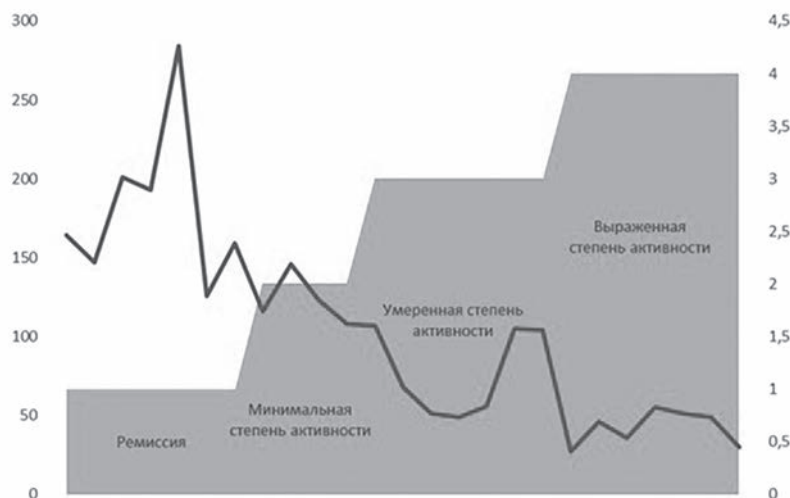


Рисунок 2. Корреляция между уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 и степенью активности воспаления в толстой кишки при язвенном колите (синей линией обозначен уровень ИФР-1).

Figure 2. Correlation between the level of insulin-like growth factor-1 and the degree of inflammation activity in the colon in ulcerative colitis (the blue line indicates the IGF-1 level).



Изучение зависимости протяженности поражения и уровня ИФР-1 выявило, что при левостороннем поражении значения данного белка были в пределах от 36 до 209 нг/мл, при тотальном – 30,1–284 нг/мл (рис. 1).

При анализе корреляционных связей было выявлено, что коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен – 0,140. Связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – слабая, что отражает отсутствие связи между протяженностью поражения и уровнем ИФР-1.

Степень выраженности воспалительного процесса и уровень изучаемого белка в сыворотке крови показали корреляцию, представленную на рис. 2, из которого видно, что имеется определенная тенденция к снижению ИФР-1 с увеличением воспалительного процесса.

Таким образом, в фазе ремиссии уровень ИФР-1 был в пределах от 147 до 284 нг/мл, концентрация ИФР-1 от 108 до 146 нг/мл соответствовала минимальной степени активности ЯК, при умеренной степени активности – 56 до 107 нг/мл, выраженная степень активности ЯК характеризовалась концентрацией ИФР-1 от 55 нг/мл и менее. Анализ корреляционных связей показал, что коэффициент корреляции равен –0,871. Связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота связи по шкале Чеддока – высокая. Таким образом, чем

ниже уровень ИФР-1, тем выше активность ЯК. Наиболее вероятно, что данные результаты опосредованы тем, что при высокой активности ЯК вырабатывается большое количество воспалительных цитокинов, которые блокируют образование соматотропного гормона и, соответственно, ИФР-1. По полученным данным был получен патент на изобретение № 2821756 «Способ диагностики степени активности язвенного колита».

Следующим этапом нами было проведено сравнение уровня ИФР-1 и наличия псевдополипов (ПсП) в толстой кишке. Наличие данных новообразований вызывает определенный интерес в исследуемой теме ввиду того, что они образуются вследствие выраженного воспаления, а также являются центрами регенерации эрозивных и язвенных дефектов. Немаловажным моментом представляется также до сих пор неопределенная роль ПсП в образовании очагов дисплазии, ввиду того что они участвуют в эпителизации эрозивно-язвенных дефектов при ЯК, что может опосредовать некорректное деление клеток, тем самым увеличивая вероятность развития дисплазии. Уровень ИФР-1 и наличие ПсП представлены на рис. 3.

На рисунке 3 видно, что уровни ИФР-1 сопоставимы, как при наличии ПсП, так и при их отсутствии. У 12 больных без псевдополипов уровень ИФР-1 составлял от 30,1–209 нг/мл. При наличии

Рисунок 3. Корреляция между уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 и наличием псевдополипов в толстой кишке при язвенном колите (синей линией обозначен уровень ИФР-1).

Figure 3. Correlation between the level of insulin-like growth factor-1 and the presence of pseudopolyps in the colon in ulcerative colitis (the blue line indicates the IGF-1 level).

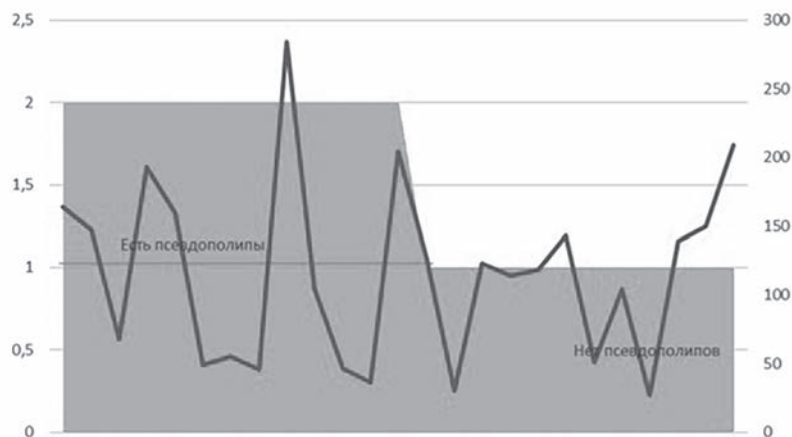


Рисунок 4. Корреляция между уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 и наличием дисплазии в толстой кишке при язвенном колите (синей линией обозначен уровень ИФР-1).

Figure 4. Correlation between the level of insulin-like growth factor-1 and the presence of dysplasia in the colon in ulcerative colitis (the blue line indicates the IGF-1 level).

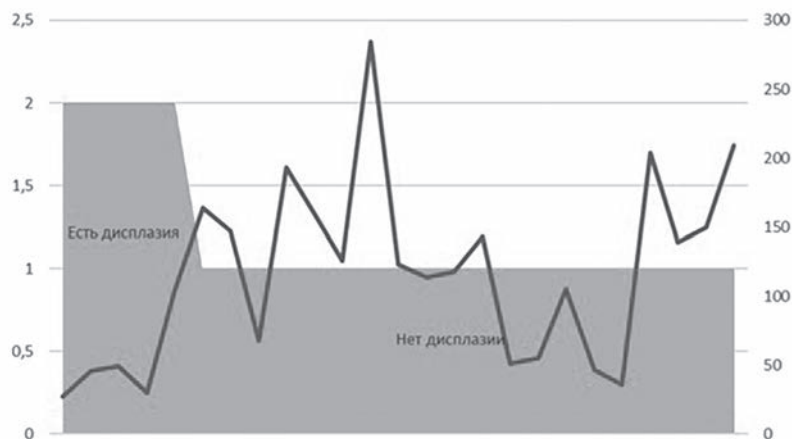
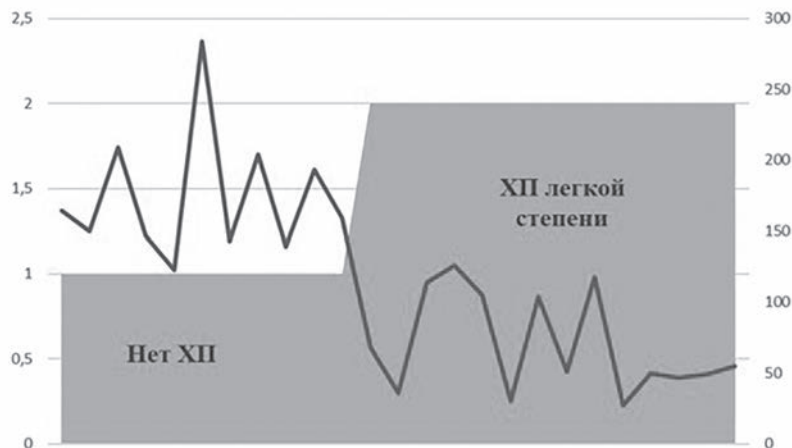


Рисунок 5. Корреляция между уровнем инсулиноподобного фактора роста-1 и наличием хронического панкреатита при язвенном колите (синей линией обозначен уровень ИФР-1).

Figure 5. Correlation between the level of insulin-like growth factor-1 and the presence of chronic pancreatitis in ulcerative colitis (the blue line indicates the IGF-1 level).



ППУ у 13 пациентов концентрация данного вещества в крови была 36–284 нг/мл. Коэффициент корреляции – 0,183, связь между исследуемыми признаками – прямая, теснота связи по шкале Чеддока – слабая.

Следующим этапом нами было проведено изучение зависимости наличия эпителиальных новообразований с наличием дисплазии в ТК и уровня ИФР-1. Было определено, что уровень данного белка у пациентов с наличием дисплазии был в пределах от 27 до 104 нг/мл, без дисплазии – 36–284 нг/мл (рис. 4). Таким образом, ИФР-1 ниже при верификации дисплазии ТК, однако, несмотря на это, расчет коэффициента корреляции показал, что связь между исследуемыми признаками – прямая,

теснота связи по шкале Чеддока – слабая, коэффициент корреляции равен 0,144.

Изучение зависимости уровня ИФР-1 и наличием ХП показал, что у пациентов без признаков хронических изменений в ПЖ уровень ИФР-1 был в диапазоне от 123 до 284 нг/мл, тогда как с признаками ХП – от 30,1 до 159 нг/мл (рис. 5).

На рисунке хорошо видно, что уровень ИФР-1 заметно ниже при наличии ХП, чем без него. Данное наблюдение подтверждается также расчетом коэффициента корреляции, значение которого было равно – 0,601, связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота связи по шкале Чеддока – значительная.

Обсуждение результатов

Язвенный колит является заболеванием, от тяжести течения которого зависит появление различного рода осложнений. В связи с этим, своевременная корректная диагностика степени тяжести ЯК представляется важной проблемой в контексте изучения данной патологии. Воспаление в стенке кишки коррелирует не только с наличием кишечных осложнений, таких как перфорация органа, кровотечение и другие, но также отдаленных – различного рода новообразований ТК и внекишечных осложнений ввиду того, что провоспалительные цитокины, в большом количестве образующиеся при ЯК, влияют на каждую клетку организма. Помимо этого, в связи с рецидивирующим характером течения заболевания, пациентам необходимо проходить регулярные обследования, в связи с чем возникает необходимость использования различных методов для верификации стадии воспаления, что в конечном счете определяет назначение терапии после проведенного обследования. В связи с тем, что наиболее объективным методом в данном случае является эндоскопическое исследование, при котором больные вынуждены проходить подготовку к колоноскопии, в некоторых случаях неоднократно, что ввиду особенностей основного заболевания является трудным испытанием для пациентов. Поиск неинвазивных маркеров фазы воспаления, а также наличия осложнений является важной задачей проводимых исследований в этой группе больных. В связи с этим нами был изучен уровень инсулиноподобного фактора роста-1, являющийся белком, отвечающим за рост и деление клеток в организме. По результатам нашего исследования, статистически значимая корреляция уровня ИФР-1 была выявлена со степенью активности заболевания. Было показано, что чем выше уровень воспаления в ТК при ЯК, тем ниже уровень ИФР-1. Данное наблюдение, вероятнее всего, обусловлено тем фактом, что провоспалительные цитокины ингибируют образование ИФР-1 в печени. Возможно, именно поэтому имеет место длительно текущее течение заболевания, так как недостаток ИФР-1 является причиной медленной пролиферации клеток и, соответственно, отсутствия заживления эрозивно-язвенных дефектов. В мировой литературе есть исследования, показывающие, что чувствительность гормона роста снижается во время активного воспаления и нормализовывается при лечении анти-ФНО препаратами [14–19], что согласуется с результатами нашей работы. Интересно отметить, что наличие псевдополипов не коррелировало, по нашим данным, с уровнем ИФР-1. ПсП являются центрами регенерации при тяжелой атаке заболевания, то есть локусами, где активно протекают процессы пролиферации. Таким образом, вероятнее всего, к моменту образования ПсП провоспалительные цитокины уже не так активно вырабатываются. Также причиной отсутствия зависимости уровня ИФР-1 и наличия ПсП может быть их образование в ТК в предыдущие атаки ЯК, в связи с чем на момент нашего осмотра данные

новообразования уже не играли важной роли в заживлении слизистой оболочки. Также отсутствие корреляции было определено с протяженностью поражения ЯК, что подтверждает тот факт, что количество вырабатываемых цитокинов зависит от тяжести воспаления, а не площади поражения стенки кишки.

Следующим этапом нами было изучено, есть ли зависимость уровня ИФР-1 и наличия осложнений ЯК. Одним из основных тяжело диагностируемых кишечных последствий данного заболевания является малигнизация очагов воспаления, что не всегда своевременно может быть диагностировано посредством инструментальных методов исследования. ИФР-1 играет роль не только в процессе деления клеток, но является и регулятором апоптоза. Ввиду того, что очаги дисплазии являются результатом неправильного деления клеток, логично предположить, что при правильной регуляции клетки после некорректного деления должны самоуничтожаться, однако, в некоторых случаях этого не происходит, что наводит на мысль о не совсем верной работе ИФР-1. В проведенном исследовании было определено отсутствие корреляции сопоставляемых параметров, что, на наш взгляд, связано, в первую очередь, с небольшой выборкой пациентов с дисплазией (5), либо это может быть отражением того, что ИФР-1 является белком пролиферации только при воспалительных реакциях в организме. В различных исследованиях показано, что локальная повышенная регуляция ИФР-1 в кишечнике может способствовать заживлению слизистой оболочки при повреждении, вызванном воспалением, а также то, что нарушение его образования может приводить к ангиогенезу и малигнизации воспаленных очагов [20, 21].

Также нами проведен анализ уровня ИФР-1 и наличия ХП при ЯК, в результате которого мы получили показатели значительного уровня корреляции сравниваемых параметров. Наши данные подтверждают результаты исследований других авторов, в которых было показано, что ИФР-1 может улучшать жизнеспособность β -клеток поджелудочной железы и ингибировать их апоптоз, а также смягчать окислительное повреждение [22]. Причиной данного наблюдения может являться то, что данный белок увеличивает продукцию ИЛ-10, который улучшает кровоток ПЖ и ослабляет ее повреждение [23].

Таким образом, исходя из полученных данных, видно, что ИФР-1 является отображением системной воспалительной реакции в организме пациентов с ЯК, его уровень снижается с увеличением выраженности воспаления в стенке толстой кишки, что может использоваться в качестве неинвазивного маркера степени активности язвенного колита. Также ИФР-1 ниже у пациентов с ЯК с хроническим панкреатитом, что может быть как причиной воспалительной реакции в ТК, так и наоборот, снижение ИФР-1 может являться одним из начальных звеньев развития ХП ввиду его репаративного действия на клетки ПЖ.

Литература | References

- Chronic pancreatitis. Clinical guidelines. Moscow; 2024. 115 p. (In Russ.)
Хронический панкреатит. Клинические рекомендации. Москва; 2024. 115 с.
- Fagerhol M.K., Dale I., Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bulletin Européen de Physiopathologie Respiratoire*. 1980;16:273–82. doi: 10.1016/b978-0-08-027379-2.50028-4.
- Yoon J.Y., Park S.J., Hong S.P. et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):829–37. doi: 10.1007/s10620-013-2907-3.
- Osipenko M.F., Livzan M.A., Skalinskaya M.I., Lyalyukova E.A. Concentration of fecal calprotectin in the differential diagnosis of bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(2):30–3. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201587230-33.
Осипенко М.Ф., Ливзан М.А., Скалинская М.И., Лялюкова Е.А. Концентрация фекального кальпротектина в дифференциальной диагностике заболеваний кишечника. *Терапевтический архив*. 2015;87(2):30–3. doi: 10.17116/terarkh201587230-33.
- Nielsen H.L., Engberg J., Ejlertsen T. et al. Evaluation of fecal calprotectin in *Campylobacter concisus* and *Campylobacter jejuni/coli* gastroenteritis. *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(5):633–5. doi: 10.3109/00365521.2013.775329.
- Sherwood R.A. Fecal markers of gastrointestinal inflammation. *J Clin Pathol*. 2012;65(11):981–5. doi: 10.1136/jclinpath-2012-200901.
- Tursi A. Biomarkers in diverticular disease of the colon. *Dig Dis*. 2012;30(1):12–8. doi: 10.1159/000335695.
- Manz M., Burri E., Rothen C. et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:5. doi: 10.1186/1471-230X-12-5.
- Daughady W.H., Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II, peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev*. 1989;10:68–91. doi: 10.1210/edrv-10-1-68.
- Filus A., Zdrojewicz Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) – structure and the role in the human body. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2014;22:161–9. doi: 10.18544/PEDM-20.04.0016.
- Genre F., López Mejías R., Rueda Gotor J. et al. IGF-1 and ADMA levels are inversely correlated in nondiabetic ankylosing spondylitis patients undergoing anti-TNF alpha therapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:671061. doi: 10.1155/2014/671061.
- Bancu I., Navarro Díaz M., Serra A. et al. Low Insulin-like growth factor 1 level in obesity nephropathy: a new risk factor? *PLoS One*. 2016;11: e0154451. doi: 10.1371/journal.pone.0154451.
- Daughady W.H., Hall K., Salmon J.W.D. et al. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors. *Endocrinology*. 1987;121:1911–2. doi: 10.1210/endo-121-5-1911.
- Gilbert S., Zhang R., Denson L. et al. Enterocyte STAT5 promotes mucosal wound healing via suppression of myosin light chain kinase-mediated loss of barrier function and inflammation. *EMBO Mol Med*. 2012;4:109–24. doi: 10.1002/emmm.201100192.
- Han X., Sosnowska D., Bonkowski E.L. et al. Growth hormone inhibits signal transducer and activator of transcription 3 activation and reduces disease activity in murine colitis. *Gastroenterology*. 2005;129:185–203. doi: 10.1053/j.gastro.2005.05.018.
- Eivindson M., Grønbaek H., Flyvbjerg A. et al. Infliximab reverses growth hormone resistance associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(9):1063–71. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02449.x.
- Eivindson M., Grønbaek H., Flyvbjerg A. et al. Reduced serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-binding protein-3 levels in adults with inflammatory bowel disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18:2046. doi: 10.3390/ijms18102046.
- Katsanos K.H., Tsatsoulis A., Christodoulou D. et al. Reduced serum insulin-like growth factor-1 and IGF-binding protein-3 levels in adults with inflammatory bowel disease. *Growth Horm IGF Res*. 2001;11(6):364–7. doi: 10.1054/ghir.2001.0248.
- Han X., Ren X., Jurickova I. et al. Regulation of intestinal barrier function by signal transducer and activator of transcription 5b. *Gut*. 2009;58:49–58. doi: 10.1136/gut.2007.145094.
- Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Draft). *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2013;23(1):66–87. (In Russ.)
Охлобыстин АВ, Кучерявый ЮА. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013;23(1):66–87.
- Bach L.A. Endothelial cells and the IGF system. *J Mol Endocrinol*. 2015;54: R1-R13. doi: 10.1530/JME-14-0215.
- Ansarullah Jain C., Far F.F. et al. Inceptor counteracts insulin signaling in β -cells to control glycaemia. *Nature*. 2021;590(7845):326–31. doi: 10.1038/s41586-021-03225-8.
- Fukui T., Fukase A., Sasamori H. et al. Association between insulin-like growth factor 1 and pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes: cross-sectional study of a Japanese population. *Growth Horm IGF Res*. 2021;59:101396. doi: 10.1016/j.ghir.2021.101396.