

Козак Катерина Валеріївна,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 2,
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України
kozakk@tdmu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>
м. Тернопіль, Україна

Особливості рівня ендотеліну-1 залежно від рівня інсуліноподібного фактора росту-1 у дітей із COVID-19 та мультисистемним запальним синдромом

Порушення функціонування осі гормон росту (ГР) – інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, зокрема зниження рівня ІФР-1 може мати не лише ендокринологічні наслідки, але й зумовлювати системні зміни, зокрема впливати на функціональний стан судинного ендотелію. Ендотелін-1 (ЕТ-1) розглядають як один із основних маркерів ендотеліальної дисфункції як у дорослому, так і в дитячому віці.

Мета дослідження: вивчити особливості рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2.

Проведено обстеження 78 дітей віком від 1 місяця до 17 років, з яких 63 мали COVID-19, а 15 – мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Рівні ІФР-1 та ЕТ-1 визначали методом імуноферментного аналізу. Для аналізу взаємозв'язку між показниками використовували кореляційний аналіз, кватильну стратифікацію ІФР-1 та множинну лінійну регресію. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Виявлено статистично значущі відмінності рівня ендотеліну-1 залежно від кватильного розподілу ІФР-1: у дітей із найнижчими рівнями ІФР-1 (1-й кватиль) рівень ЕТ-1 був достовірно вищим (17,81 [11,00; 30,09] пг/мл) порівняно з 3-м (9,66 [8,32; 12,73] пг/мл) і 4-м кватильями (9,75 [8,16; 12,36] пг/мл) ($H=12,47$; $p=0,006$). Встановлено наявність негативного кореляційного зв'язку між ІФР-1 та ЕТ-1 ($r_s=-0,38$, $p<0,001$). За результатами множинного лінійного регресійного аналізу ІФР-1 залишався незалежним предиктором підвищення рівня ЕТ-1 після корекції на вік і стать ($\beta=-0,38$; $p=0,001$).

Зниження рівня ІФР-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C асоціюється з підвищенням рівня ендотеліну-1, що свідчить про залучення осі ГР-ІФР-1 до механізмів формування ендотеліальної дисфункції при SARS-CoV-2-інфекції та обґрунтовує доцільність комплексної оцінки гормонально-судинних маркерів у педіатричних пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та MIS-C.

Ключові слова: інсуліноподібний фактор росту-1; ендотелін-1; COVID-19; MIS-C; діти.

Kozak Kateryna Valeriivna, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pediatrics No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, kozakk@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>, Ternopil, Ukraine

Characteristics of endothelin-1 levels depending on insulin-like growth factor 1 levels in children with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome

Dysregulation of the growth hormone (GH) – insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis in children infected with SARS-CoV-2, particularly decreased IGF-1 levels, may have not only endocrine consequences but also systemic effects, including impairment of vascular endothelial function. Endothelin-1 (ET-1) is considered one of the principal markers of endothelial dysfunction in both adults and children.

Objective: To investigate the characteristics of endothelin-1 levels in relation to IGF-1 levels in children infected with SARS-CoV-2.

A total of 78 children aged 1 month to 17 years were examined, including 63 with COVID-19 and 15 with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Serum IGF-1 and ET-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The associations between parameters were assessed using correlation analysis, IGF-1 quartile stratification, and multiple linear regression. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Significant differences in endothelin-1 levels were observed across IGF-1 quartiles: children in the lowest IGF-1 quartile (Q1) had significantly higher ET-1 levels (17.81 [11.00; 30.09] pg/mL) compared with those in the third (9.66 [8.32; 12.73] pg/mL) and fourth quartiles (9.75 [8.16; 12.36] pg/mL) ($H=12.47$; $p=0.006$). A significant negative correlation between IGF-1 and ET-1 levels was found ($r_s=-0.38$, $p<0.001$). In multiple linear regression analysis, IGF-1 remained an independent predictor of higher ET-1 levels after adjustment for age and sex ($\beta=-0.38$; $p=0.001$).

Decreased IGF-1 levels in children with COVID-19 and MIS-C are associated with increased endothelin-1 levels, indicating the involvement of the GH-IGF-1 axis in the mechanisms underlying endothelial dysfunction in SARS-CoV-2 infection and supporting the rationale for comprehensive assessment of hormonal and vascular biomarkers in pediatric patients with severe COVID-19 and MIS-C.

Key words: insulin-like growth factor 1; endothelin-1; COVID-19; MIS-C; children.

Вступ. Патогенез інфекційних захворювань визначається численними факторами та медіаторами. Результати досліджень свідчать, що як гостра коронавірусна інфекція, так і мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) асоціюються зі зниженням активності осі гормон росту – інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) та зниженим рівнем ІФР-1, що, у свою чергу, пов'язано з більш тяжким перебігом захворювання і необхідністю госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [1–5].

Водночас для тяжкого перебігу коронавірусної інфекції та MIS-C характерний розвиток ендотеліальної дисфункції, одним із біомаркерів якої є підвищений рівень ендотеліну-1 [5; 6]. Ендотелін-1 відіграє ключову роль у модуляції судинного тону, зумовлюючи вазоконстрикцію, розвиток фіброзу та продукцію активних форм кисню, а також бере участь у регуляції запальної відповіді, що сукупно сприяє тяжкому перебігу інфекції SARS-CoV-2 [5; 7–9].

Однак, не лише ендотелін-1 має таргетну дію на судини, але й ІФР-1, який розглядають як вазопротекторний та вазодилатуючий агент за рахунок стимуляції продукції оксиду азоту [10–13]. За фізіологічних умов ендотелін-1 та ІФР-1 діють збалансовано, підтримуючи судинний гомеостаз. Натомість за патологічних станів, зокрема при вірус-індукованій ендотеліальній дисфункції, порушення цього балансу може відігравати істотну роль у формуванні тяжкості захворювання.

За умов інфекційної патології прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-1 β та інтерлейкін-6, через активацію транскрипційних факторів ядерного фактора κ B та активаторного білка-1, асоціюються з підвищеною секрецією ендотеліну-1 [7; 8]. Водночас ці ж прозапальні цитокіни можуть індукувати резистентність до гормону росту, пригнічувати синтез ІФР-1, а також підвищувати кліренс ІФР-1 за рахунок впливу на метаболізм білка, що зв'язує ІФР [14]. Важливо, що наявність гострого респіраторного дистрес-синдрому з ураженням легень, характерного для тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C, асоціюється з прогресивним зниженням рівня ІФР-1 [1; 15]. Водночас дослідженнями продемонстровано, що за умов легеневого ураження підвищується й рівень ендотеліну-1 [16].

Однак, незважаючи на наявність спільних патогенетичних ланок у механізмах дії ІФР-1 та ендотеліну-1, прямих даних щодо їх взаємодії у контексті перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дітей наразі немає. У зв'язку з цим, метою дослідження стало вивчення особливостей рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2.

Методологія та методи дослідження. Аналіз рівня ІФР-1 та ендотеліну-1 проведено у 78 дітей віком від 1 місяця до 17 років, з яких у 63 пацієнтів діагностовано коронавірусну хворобу (COVID-19), а у 15 – мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Інфекцію SARS-CoV-2 підтверджували за допомогою ПЛП-тестування або визначення антигену. Діагноз MIS-C встановлювали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [17].

Медіанний вік дітей із COVID-19 становив 4,0 (1,0; 12,0) року, тоді як у групі MIS-C – 9,0 (2,0; 11,8) року

($p > 0,05$). Серед дітей із MIS-C переважали хлопці (86,67 %); у групі COVID-19 статевий склад був таким: хлопці – 58,73 %, дівчата – 41,27 %.

Визначення рівня ІФР-1 та ендотеліну-1 проводили з використанням тест-систем Human IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) ELISA Kit (Cat. No: E-EL-H0086) (Elabscience, USA) та Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit (Catalog No: E-EL-H0064).

Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх батьків або законних представників пацієнтів. Виконання науково-дослідної роботи погоджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 року).

Для статистичного аналізу даних використовували Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Оскільки розподіл кількісних показників не відповідав нормальному, для міжгрупового порівняння застосовували непараметричний критерій Краскела–Уолліса. Задля встановлення взаємозв'язку між змінними проводили кореляційний аналіз Спірмена. Множинний регресійний аналіз застосовували для виявлення впливу ІФР-1, скорегованого на вік та стать на рівень ендотеліну-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2. Порогом статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

Виклад основного матеріалу дослідження. За результатами проведеного дослідження встановлено, що рівень ендотеліну-1 зростає із наростанням тяжкості перебігу захворювання COVID-19, досягаючи максимальних значень у групі дітей із MIS-C (таблиця 1). Водночас, рівень ІФР-1 у групі MIS-C був достовірно нижчим від значень у групі пацієнтів з легким та середньотяжким перебігом COVID-19 ($p < 0,05$) (таблиця 1).

З огляду на різнонаправленість встановлених змін було проведено аналіз рівня ендотеліну-1 залежно від квартильного розподілу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). Відповідно до отриманих результатів, пацієнтів було стратифіковано за квартилями рівня ІФР-1: 1-й квартиль – ІФР-1 $\leq 27,70$ нг/мл; 2-й квартиль – 27,71–53,45 нг/мл; 3-й квартиль – 53,46–94,78 нг/мл; 4-й квартиль – $\geq 94,79$ нг/мл. Встановлено, що у пацієнтів із рівнем ІФР-1, який відповідав 1-му квартилю, рівень ендотеліну-1 був статистично значущо вищим порівняно з пацієнтами 3-го та 4-го квартилів (критерій Краскела–Уолліса: $H=12,47$; $p=0,006$) (рис. 1).

Рис. 1. Рівні ендотеліну-1 залежно від квартильного розподілу інсуліноподібного фактора росту-1 у дітей із COVID-19 та мультисистемним запальним синдромом

Вказані відмінності рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 підтверджуються наявністю негативного кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками (рис. 2).

Рис. 2. Взаємозв'язок між рівнем ІФР-1 та ендотелінгом-1 у дітей із COVID-19 та мультисистемним запальним синдромом

Для підтвердження взаємозв'язку змін рівня ендотеліну-1

Таблиця 1

Значення рівнів ендотеліну-1 та ІФР-1 у пацієнтів із COVID-19 та MIS-C

Група	Ендотелін-1, нг/мл			ІФР-1, нг/мл		
	Lq	Me	Uq	Lq	Me	Uq
COVID-19						
легкий перебіг	6,27	9,50	11,34	54,47	86,81	96,46
середньотяжкий перебіг	9,06	10,84	13,14	34,87	68,07	96,51
тяжкий перебіг	9,51	11,56	15,80	24,46	41,49	93,57
MIS-C	18,33	27,14	39,75	16,41	24,29	38,83
H, p	H=25,12; p<0,001*			H=17,04; p<0,001*		

Примітка 1. Me – медіана, Lq–Uq – міжквартильний розмах.

Примітка 2. H – значення критерію Краскела–Уолліса; p – рівень його статистичної значущості.

Примітка 3. * – статистично значущий результат.

Таблиця 2

Результати множинного лінійного регресійного аналізу для предикції рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 з корекцією на вік та стать у дітей із COVID-19 та MIS-C

Показник	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t	p
Константа			28,53	4,59	6,21	<0,001*
Вік	0,27	0,10	0,66	0,26	2,57	0,012*
Стать	-0,22	0,10	-6,15	2,96	-2,08	0,041*
ІФР-1	-0,38	0,11	-0,15	0,04	-3,59	0,001*

Примітка 1. β – стандартизований коефіцієнт регресії; B – нестандартизований коефіцієнт регресії; t – t-статистика; p – рівень статистичної значущості.

Примітка 2. * – статистично значущі відмінності (p<0,05).

теліну-1 залежно від коливань ІФР-1 у дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, було проведено множинний регресійний аналіз з метою визначення впливу ІФР-1 на рівень ендотеліну-1 як маркера ендотеліальної дисфункції. Для корекції впливу ІФР-1 на стать та вік дитини до регресійної моделі, окрім самого ІФР-1, було включено змінні «вік» та «стать».

За результатами множинного лінійного регресійного аналізу встановлено, що рівень ІФР-1 є незалежним предиктором рівня ендотеліну-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C після корекції на вік і стать. Зниження ІФР-1 асоціювалося зі статистично значущим підвищенням рівня ендотеліну-1 ($\beta=-0,38$; $p=0,001$) (таблиця 2).

Висновки з дослідження. Отже, зниження рівня ІФР-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C асоціюється з підви-

щенням рівня ендотеліну-1, що свідчить про залучення осі ГР–ІФР-1 до механізмів формування ендотеліальної дисфункції при SARS-CoV-2-інфекції. Встановлений патерн обґрунтовує доцільність комплексної оцінки гормонально-судинних маркерів у педіатричних пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та MIS-C, оскільки ні маркери ендотеліальної дисфункції, ні гормональні показники наразі не входять до обов'язкових компонентів стандартного обстеження дітей із гострою коронавірусною інфекцією та мультисистемним запальним синдромом. Водночас, з огляду на те, що COVID-19 та MIS-C мають системні наслідки, тривалість і зворотність яких залишаються недостатньо вивченими, подальше проспективне спостереження за когортою дітей, інфікованих SARS-CoV-2, є доцільним і науково обґрунтованим.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

ЛІТЕРАТУРА

- Hazrati E, Gholami M, Farahani RH, Ghorban K, Ghayomzadeh M, Rouzbahani NH. The effect of IGF-1 plasma concentration on COVID-19 severity. *Microb Pathog.* 2022;164:105416.
- Feizollahi P, Matin S, Roghani SA, Mostafaei S, Safarzadeh E, Taghadosi M. Evaluation serum levels of Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) and its association with clinical parameters in severe COVID-19. *Inflammopharmacology.* 2022;30(1):199–205.
- Kozak K, Hlushko K, Sarapuk I, Pavlyshyn H. Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 in Modulating Disease Severity in Children with COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome. *Infect Drug Resist.* 2026 Jan; Volume 19:1–15.
- Ilias I, Diamantopoulos A, Botoula E, Athanasiou N, Zacharis A, Tsiplis S, et al. Covid-19 and Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor 1: Study in Critically and Non-Critically Ill Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 16;12.
- Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ, et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;167(January):92–6.
- Turgunova L, Mekhantseva I, Laryushina Y, Alina A, Bacheva I, Zhumadilova Z, et al. The Association of Endothelin-1 with Early and Long-Term Mortality in COVID-19. *J Pers Med.* 2023;13(11):1558.

7. Prepelic CS, Pasăre MA, Grigoriu MG, Miftode IL, Miftode R Ștefan, Vătă A, et al. The Involvement of Endothelin-1 in Sepsis and Organ Dysfunction—A Novel Biomarker in Patient Assessment. *Biomedicines*. 2025 Oct 11;13(10):2480.
8. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Feb 7;63(1):41–52.
9. Banecki KMRM, Dora KA. Endothelin-1 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 10;24(14):11295.
10. Bach LA. Endothelial cells and the IGF system. *J Mol Endocrinol*. 2015 Feb;54(1):R1–13.
11. Nyul-Toth A, Shanmugarama S, Patai R, Gulej R, Faakye J, Nagy D, et al. Endothelial IGF-1R deficiency disrupts microvascular homeostasis, impairing skeletal muscle perfusion and endurance: implications for age-related sarcopenia. *GeroScience*. 2025 Apr 8;47(3):4187–204.
12. Zafirovic S, Obradovic M, Banjac K, Sudar-Milovanovic E, Pajcin A, Radovanovic J, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-induced changes in cardiac inducible nitric oxide synthase (iNOS) in obese rats. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2026 Jan 16;16.
13. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C, et al. Insulin-Like Growth Factor-1 as a Vascular Protective Factor. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2260–5.
14. Witkowska-Sędek E, Pyrzak B. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(4):469–75.
15. Lubrano C, Masi D, Risi R, Balena A, Watanabe M, Mariani S, et al. Is Growth Hormone Insufficiency the Missing Link Between Obesity, Male Gender, Age, and COVID-19 Severity? *Obesity*. 2020 Nov 25;28(11):2038–9.
16. Pulito-Cueto V, Genre F, López-Mejías R, Mora-Cuesta VM, Iturbe-Fernández D, Portilla V, et al. Endothelin-1 as a Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 9;24(2):1275.
17. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

Дата першого надходження статті до видання: 25.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0