

УДК: 616.98:578.834.1-053.2:612.621:612.13

DOI: 10.24061/2413-4260.XVI.2.60.2026.7

К. В. КозакТернопільський національний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України
(Тернопіль, Україна)ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК СОМАТОТРОПНОЇ
ОСІ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИНТАЗИ
ОКСИДУ АЗОТУ У ДІТЕЙ ІЗ COVID-19
ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ
СИНДРОМОМ**Резюме.**

Вплив гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) на ендотеліальну синтазу оксиду азоту (eNOS) розглядають як один із важливих механізмів підтримання судинного гомеостазу і функціонального стану серцево-судинної системи. У дітей із COVID-19, особливо при мультисистемному запальному синдромі (MIS-C), можливе поєднання ендотеліальної дисфункції та порушень соматотропної осі, однак ці взаємодії залишаються недостатньо вивченими.

Мета дослідження: встановити особливості взаємозв'язку між рівнями ГР, ІФР-1 та значеннями eNOS у дітей із COVID-19 та MIS-C.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження охоплено 90 дітей віком від 1 місяця до 17 років, серед яких 63 пацієнти з COVID-19, 15 дітей із MIS-C та 12 дітей контрольної групи без ознак інфікування SARS-CoV-2. Визначення ГР, ІФР-1 та eNOS проводили з використанням імуноферментних тест-систем – hGH AccuBind ELISA Kit (Cat. No: 1725-300; Monobind Inc., USA), Human IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) ELISA Kit (Cat. No: E-EL-H0086; Elabscience, USA), Human NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial) ELISA Kit (Cat. No: E-EL-H0755E-EL-H0755; Elabscience, USA). Дослідження схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 р.). Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics та GraphPad Prism. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Науково-дослідна робота «Клінічні фенотипи та патогенетичні механізми перебігу COVID-19 і мультисистемного запального синдрому у дітей та стратифікація ризику постковідних порушень у дітей з коморбідною патологією», УДК: 616.98:578.834.1-053.2:616-078:616-036.8, № держ. реєстрації 0126U000023, терміни виконання 2026-2028 рр.

Результати дослідження. Зниження рівнів ГР та ІФР-1 асоціювалося з нижчими значеннями eNOS, що підтверджувалося достовірними позитивними кореляційними зв'язками між цими показниками ($p < 0,05$): $r_{ГР-eNOS} = 0,27$; $r_{ІФР-1-eNOS} = 0,21$. Низький рівень ІФР-1 супроводжувався достовірно нижчими значеннями eNOS у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем ІФР-1 ($p = 0,008$): 411,70 (300,90; 499,80) нг/мл і 478,80 (413,60; 622,70) нг/мл відповідно. За результатами множинного лінійного регресійного аналізу предикторів рівня eNOS модель, що включала ГР, не досягла статистичної значущості (adjusted $R^2 = 0,022$; $p = 0,250$), хоча ГР продемонстрував слабкий незалежний позитивний зв'язок із рівнем eNOS ($\beta = 0,23$; $B = 30,55$; $p = 0,048$). Натомість модель, що включала ІФР-1, показала, що підвищення концентрації ІФР-1 асоціювалося зі зростанням рівня eNOS ($\beta = 0,50$; $B = 1,94$; $p < 0,001$), а сама модель була статистично значущою (adjusted $R^2 = 0,187$; $p < 0,001$).

Висновки. Незалежна асоціація ІФР-1 із рівнем eNOS після корекції на вік, стать, пубертатний статус та клінічну групу свідчить про його потенційне значення як ендокринного чинника регуляції ендотеліальної функції у дітей із COVID-19 та MIS-C.

Ключові слова: гормон росту; ІФР-1; eNOS; COVID-19; MIS-C; діти.

Вступ

Вплив гормону росту (ГР) та інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) на ендотеліальну синтазу оксиду азоту (eNOS) розглядають як один із важливих механізмів підтримання судинного гомеостазу та функціонального стану серцево-судинної системи [1-4]. Одним із провідних шляхів реалізації судинних ефектів ГР є стимуляція системної та локальної продукції ІФР-1, який безпосередньо впливає на ендотеліальні клітини та ендотеліальні клітини-попередники (endothelial progenitor cells, EPC) [5]. ІФР-1, зв'язуючись із рецептором IGF-1R, активує внутрішньоклітинний сигнальний каскад фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) та протеїнкінази Akt. Активована Akt безпосередньо фосфорилує eNOS за сериновими залишками, що супроводжується підвищенням ферментативної активності eNOS та посиленням продукції оксиду азоту (NO) [2, 6]. Окрім цього, ІФР-1 здатний збільшувати експресію гена eNOS та загальний вміст білка eNOS у клітинах, що додатково посилює його вазопротекторний ефект [2, 7].

Разом із тим низка досліджень свідчить, що ГР може впливати на судинну систему і безпосередньо, незалежно від ІФР-1, через взаємодію з рецепторами гормону росту (growth hormone receptor, GHR), локалізованими на ендотеліальних клітинах [8, 9]. Утворення комплексу ГР–GHR активує сигнальний шлях JAK2/STAT5, який забезпечує геномні ефекти гормону росту та потенційно залучений до регуляції eNOS. Крім того, ГР також здатний активувати PI3K/Akt-шлях, який є одним із ключових механізмів стимуляції eNOS та синтезу NO [8].

Клінічні дослідження показали, що терапія рекомбінантним ГР у пацієнтів із дефіцитом гормону росту супроводжується відновленням біодоступності NO, зменшенням артеріальної жорсткості та загального серцево-судинного ризику [10-11]. Отже, система ГР/ІФР-1 розглядається як важливий регулятор ендотеліальної функції.

Попри це, більшість наявних даних отримано в дослідженнях за участю дорослих пацієнтів або в експериментальних моделях in vitro. У педіатричній популяції зазначені взаємозв'язки вивчені недостатньо,

особливо в умовах інфекції, спричиненої SARS-CoV-2. Відомо, що коронавірусна хвороба (COVID-19) характеризується мультитаргетним ураженням організму з розвитком ендотеліальної дисфункції, системного запалення та ендокринних порушень. Одним із можливих проявів останніх є дисфункція соматотропної осі зі зниженням рівня ІФР-1 [12]. Особливу увагу привертає мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), при якому вираженість ендотеліального ушкодження та системної запальної відповіді може бути ще більшою.

Мета дослідження

Метою дослідження було встановити особливості взаємозв'язку між показниками соматотропної осі, зокрема рівнями ГР та ІФР-1, і значеннями eNOS у дітей із COVID-19 та MIS-C.

Матеріали і методи

Дослідженням охоплено 90 дітей, серед яких 63 пацієнти з коронавірусною хворобою (COVID-19),

15 дітей із мультисистемним запальним синдромом у дітей (MIS-C) та 12 дітей контрольної групи без ознак інфікування SARS-CoV-2. Інфекцію SARS-CoV-2 підтверджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), тестування на антиген SARS-CoV-2 або позитивного серологічного дослідження. Діагноз MIS-C встановлювали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [13].

Вік обстежених дітей коливався від 1 місяця до 17 років, середній вік становив $6,94 \pm 5,61$ років. Статистично значущих відмінностей за віком між трьома групами спостереження не встановлено ($p > 0,05$) (табл. 1).

За статевим складом до дослідження було включено 55 хлопчиків (61,11%) та 35 дівчаток (38,89%). Серед пацієнтів із MIS-C статистично значущо переважали хлопчики ($p < 0,05$) (табл. 1).

За стадією статевого розвитку за Таннером достовірних відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,05$). Загалом було 54 дітей препубертатного віку (60,0%) та 36 дітей пубертатного віку (40,0%) (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Показник	COVID-19	MIS-C	Контроль	p
Вік, роки (Mean \pm SD)	6,31 \pm 5,77	7,54 \pm 4,85	9,50 \pm 5,16	$p > 0,05$
Стать, n (%)				$\chi^2=6,18$; $p=0,045^*$
Чоловіча	37 (58,73)	13 (86,67)	5 (41,67)	
Жіноча	26 (41,27)	2 (13,33)	7 (58,33)	
Пубертатний статус, n (%)				$\chi^2=3,96$; $p=0,138$
Препубертат	42 (66,67)	7 (46,67)	5 (41,67)	
Пубертат	21 (33,33)	8 (53,33)	7 (58,33)	

Примітка. * – статистично значущий результат.

Визначення гормону росту, ІФР-1 та eNOS проводили з використанням імуноферментних тест-систем – hGH AccuBind ELISA Kit (Cat. No: 1725-300; Monobind Inc., USA), Human IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) ELISA Kit (Cat. No: E-EL-H0086; Elabscience, USA), Human NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial) ELISA Kit (Cat. No: E-EL-H0755E-EL-H0755; Elabscience USA)

До дослідження включали дітей за наявності письмової інформованої згоди, отриманої від батьків або законних представників. Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації та схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 року).

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics та GraphPad Prism. Кількісні показники з нормальним розподілом представлено у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (Mean \pm SD), а при ненормальному розподілі – як медіану та міжквартильний інтервал (Me (Lq; Uq)).

Порівняння двох незалежних груп при ненормальному розподілі здійснювали за допомогою критерію Манна-Уїтні, трьох груп – критерію Краскала-Уолліса. Кореляційний аналіз проводили за методом Спірмена. Частотні показники представлено як абсолютну кіль-

кість (n) та відсоткове значення (%). Порівняння двох груп за якісними ознаками виконували з використанням двостороннього точного критерію Фішера, трьох груп – критерію χ^2 Пірсона. Для визначення впливу потенційних предикторів на рівень eNOS застосовували множинний лінійний регресійний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Дисертаційне дослідження виконується у межах науково-дослідної роботи на тему: «Клінічні фенотипи та патогенетичні механізми перебігу COVID-19 і мультисистемного запального синдрому у дітей та стратифікація ризику постковідних порушень у дітей з коморбідною патологією», УДК: 616.98:578.834.1-053.2:616-078:616-036.8, № держ. реєстрації 0126U000023, терміни виконання – 2026-2028 роки.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати попередньо проведеного дослідження засвідчили, що рівень гормону росту у дітей усіх груп відповідав референтним значенням [12]. У групі дітей із COVID-19 медіана показника становила 1,53 (0,26; 3,59) нг/мл, у групі дітей із MIS-C – 0,29 (0,10; 0,88) нг/мл, тоді як у контрольній групі – 1,73 (0,64; 3,63) нг/мл. Найнижчі значення гормону росту визначалися у дітей із MIS-C, а міжгрупові відмінності були статистично значущими ($H=9,57$; $p=0,008$).

Рівень ІФР-1 у дітей із COVID-19 був у 1,88 рази нижчим порівняно з контрольною групою та становив

135,97 (101,96; 194,45) нг/мл та 72,34 (39,15; 96,01) нг/мл відповідно ($p < 0,05$). У дітей із MIS-C зниження ІФР-1 було ще більш вираженим – у 5,60 разів відносно контролю, до 24,29 (16,41; 38,83) нг/мл ($p < 0,05$). Загалом міжгрупові відмінності були високодостовірними ($H=29,34$; $p < 0,001$). Водночас у 27 дітей (30,0%) рівень ІФР-1 знаходився нижче референтних значень; усі ці пацієнти були інфіковані вірусом SARS-CoV-2.

Зниження рівня ГР та особливо ІФР-1 може мати значення не лише як прояв ендокринної дисрегуляції з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної системи, але й як чинник порушення протівірусного імунітету. Як ГР, так і ІФР-1 беруть участь у проліферації та диференціації Т- і В-лімфоцитів, підтримують функціонування тимусу, посилюють активність натуральних кілерів, макрофагів і фагоцитів, а також регулюють продукції цитокінів [14-16]. Водночас низькі рівні ГР та ІФР-1 розглядають як важливі біомаркери серцево-судинної захворюваності, оскільки вони асоціюються з підвищеним кардіометаболічним ризиком, порушенням су-

динного гомеостазу та розвитком ендотеліальної дисфункції [17-19].

Рівень eNOS як маркера ендотеліальної дисфункції у дітей із COVID-19 (484,90 (415,70; 626,00) пг/мл) та MIS-C (328,32 (289,23; 405,80) пг/мл) також був достовірно нижчим порівняно з неінфікованими дітьми контрольної групи (691,75 (594,80; 909,15) нг/мл) ($H=25,14$; $p < 0,001^*$). Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень, які засвідчили зниження експресії eNOS та біодоступності оксиду азоту при SARS-CoV-2-інфекції [20-22].

У проведеному дослідженні встановлено, що зниження рівнів ГР та ІФР-1 асоціювалося з нижчими значеннями eNOS, що підтверджувалося достовірним позитивним кореляційним зв'язком між цими показниками ($p < 0,05$) (Рис. 1). Виявлений позитивний зв'язок ГР та ІФР-1 із рівнем eNOS узгоджується з експериментальними даними, згідно з якими соматотропна вісь бере участь у регуляції ендотеліальної функції через активацію сигнального шляху PI3K/Akt/eNOS та підвищення біодоступності оксиду азоту [8].

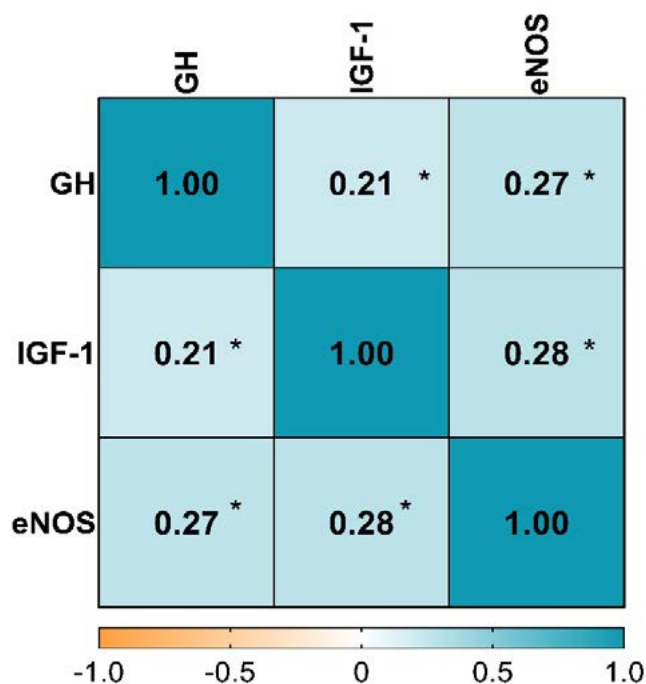


Рис. 1. Взаємозв'язок між рівнем показників соматотропної осі (ГР (GH) та ІФР-1(IGF-1)) та рівнем eNOS (* – статистично значущий результат)

Зважаючи на те, що знижений рівень ІФР-1 реєструвався у осіб, інфікованих SARS-CoV-2, проведено аналіз рівня eNOS у групах пацієнтів із COVID-19 та MIS-C залежно від рівня ІФР-1. Встановлено, що низький рівень ІФР-1 асоціювався із достовірно нижчими значеннями eNOS у дітей, інфікованих SARS-CoV-2 ($p=0,008$) (Рис. 2).

З метою встановлення ролі соматотропної осі у формуванні ендотеліальної відповіді, зокрема впливу на рівень eNOS у дітей із COVID-19 та MIS-C, проведено множинний регресійний аналіз. Залежною змінною був рівень eNOS. Як потенційні предиктори розглядали вік дитини, стать, пубертатний статус, клінічну групу (COVID-19, MIS-C, контроль) та рівні ГР і ІФР-1. Зва-

жаючи на інтерколінеарність між рівнями ГР та ІФР-1, їх включали до різних моделей: модель 1 – із ГР, модель 2 – з ІФР-1. Це дозволило оцінити незалежний внесок кожного з біомаркерів у детермінацію рівня eNOS у педіатричній популяції.

Модель із включенням гормону росту не досягала рівня статистичної значущості ($R=0,286$; $R^2=0,082$; $\text{adjusted } R^2=0,022$; $p=0,250$). Водночас ГР продемонстрував слабкий незалежний статистично значущий позитивний зв'язок із рівнем eNOS ($\beta=0,23$; $B=30,55$; $p=0,048$). Інші змінні, включені до моделі, зокрема вік ($p=0,809$), стать ($p=0,598$), клінічна група ($p=0,144$) та пубертатний статус ($p=0,651$), статистично значущого впливу не мали (Таблиця 2).

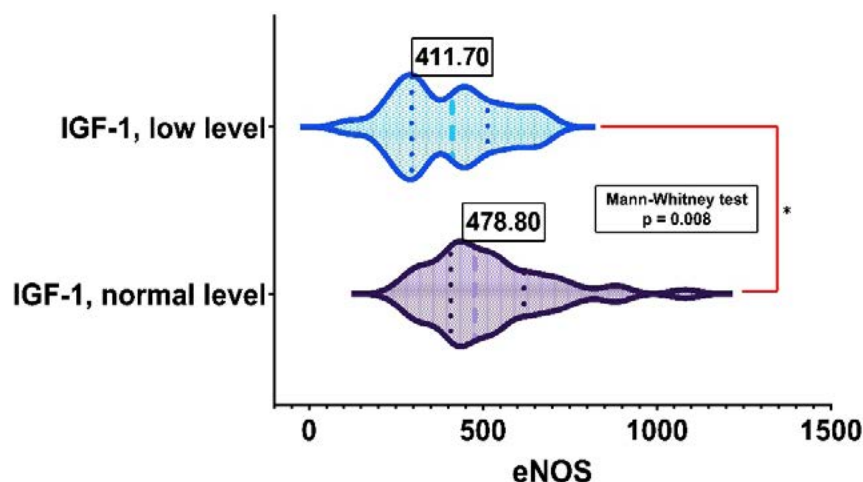


Рис. 2. Рівень eNOS у дітей із низьким (low) та нормальним (normal) рівнем ІФР-1 (IGF-1) (* – статистично значущий результат)

Таблиця 2

Результати множинного лінійного регресійного аналізу предикторів рівня eNOS: модель 1 із включенням гормону росту

Предиктор	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t	p
Константа			393,83	78,94	4,99	<0,001*
Вік, роки	0,07	0,28	2,41	9,94	0,24	0,809
Стать (чол. / жін.)	0,06	0,11	24,66	46,54	0,53	0,598
Пубертатний статус	-0,13	0,28	-51,67	113,60	-0,45	0,651
Клінічна група (COVID-19 / MIS-C / Контроль)	0,17	0,11	20,24	13,71	1,48	0,144
Гормон росту, нг/мл	0,23	0,11	30,55	15,18	2,01	0,048*

Примітка. * – статистично значущий результат.

Відсутність статистичної значущості моделі із включенням ГР за наявності позитивного зв'язку між рівнями ГР та eNOS може свідчити про обмеженість одноментного визначення рівня ГР при SARS-CoV-2-інфекції у дітей, оскільки гормон росту характеризується пульсативною секрецією, а одноразове вимірювання не завжди відображає його біологічний вплив на ендотеліальну функцію [23]. Водночас виявлений статистично значущий зв'язок між рівнем ГР та eNOS підтверджує потенційну роль ГР у підтриманні ендотеліальної функції через безпосередній вплив на судинний ендотелій та активацію сигнальних шляхів PI3K/Акт [24].

Модель із включенням ІФР-1 була статистично значущою ($R=0,487$; $R^2=0,237$; adjusted $R^2=0,187$; $p<0,001$), що свідчить про здатність включених предикторів пояснювати 18,7% варіабельності рівня eNOS. За результатами регресійного аналізу, підвищення концентрації ІФР-1 асоціювалося зі зростанням рівня eNOS ($\beta=0,50$; $B=1,94$; $p<0,001$), тобто зниження рівня ІФР-1 при COVID-19 та MIS-C призводило до нижчого рівня eNOS. Водночас і у цій моделі, клінічні предиктори, такі як вік, стать, пубертатний статус, клінічна група не були статистично значущими предикторами рівня eNOS ($p>0,05$) (Таблиця 3).

Таблиця 3

Результати множинного лінійного регресійного аналізу предикторів рівня eNOS: модель 2 із включенням ІФР-1

Предиктор	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t	p
Константа			411,11	67,98	6,05	<0,001*
Вік, роки	0,01	0,26	0,10	9,00	0,01	0,991
Стать (чол. / жін.)	-0,02	0,10	-8,58	43,27	-0,20	0,843
Пубертатний статус	-0,25	0,26	-102,77	104,32	-0,99	0,328
Клінічна група (COVID-19 / MIS-C / Контроль)	0,04	0,10	5,43	12,72	0,43	0,671
ІФР-1, нг/мл	0,50	0,11	1,94	0,43	4,50	<0,001*

Примітка. * – статистично значущий результат.

Порівняння двох моделей дозволило встановити, що ІФР-1 має тісніший зв'язок із рівнем eNOS, порівняно із ГР, адже регресійна модель із включенням ІФР-1 характеризувалася майже утричі вищою поясню-

вальною здатністю ($R^2=0,237$ проти 0,082) та статистичною значущістю. Це підтверджує доцільність визначення саме ІФР-1 як маркера функціонального стану соматотропної осі, оскільки він є більш стабільним,

має довший період напіврозпаду та меншу схильність до змін під дією інших біологічних факторів [23, 25].

Відсутність статистично значущих клінічних детермінант в обох предиктивних моделях підкреслює провідну роль ендокринних чинників у формуванні рівня eNOS у дітей із COVID-19 та MIS-C і дозволяє розглядати насамперед ІФР-1 як незалежний біологічний маркер ендотеліальної дисфункції при SARS-CoV-2-асоційованих станах у педіатричній популяції.

Висновки

Отже, периферична ланка соматотропної осі, представлена ІФР-1, відіграє важливу роль у підтриманні ендотеліальної функції у дітей із SARS-CoV-2-асоційованими захворюваннями. Встановлена незалежна асоціація ІФР-1 із рівнем eNOS після корекції на вік, стать, пубертатний статус та клінічну групу свідчить про його потенційну роль як ендокринного чинника регуляції ендотеліальної функції у дітей із COVID-19 та MIS-C.

Література:

1. 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;16:1716392. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1716392>
2. Macvanin M, Gluvic Z, Radovanovic J, Essack M, Gao X, Isenovic ER. New insights on the cardiovascular effects of IGF-1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1142644. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1142644>
3. Naderi-Meshkin H, Setyaningsih WAW. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences. *Front Biosci*. 2024;29(6):223. DOI: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2906223>
4. Herman R, Janez A, Mikhaelidis DP, Poredos P, Blinc A, Sabovic M, et al. Growth Hormone, Atherosclerosis and Peripheral Arterial Disease: Exploring the Spectrum from Acromegaly to Growth Hormone Deficiency. *Curr Vasc Pharmacol*. 2024;22(1):28-35. DOI: <https://doi.org/10.2174/0115701611269162231106042956>
5. Fernández-Garza LE, Guillen-Silva F, Sotelo-Ibarra MA, Domínguez-Mendoza AE, Barrera-Barrera SA, Barrera-Saldaña HA. Growth hormone and aging: a clinical review. *Front Aging*. 2025;6:1549453. DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2025.1549453>
6. Grzywa-Czuba R, Trojanek JB, Michałkiewicz J, Kubiszewska I, Obrycki Ł, Wierzbicka-Rucińska A, et al. Association between Expression of Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1), IGF-1 Receptor (IGF-1R), and Hypertension-Mediated Organ Damage (HMOD) Parameters in Leukocytes and Plasma of Children/Adolescents with Primary Hypertension. *J Pers Med*. 2024;14(3):255. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm14030255>
7. Stankovics L, Ungvari A, Fekete M, Nyul-Toth A, Mukli P, Patai R, et al. The vasoprotective role of IGF-1 signaling in the cerebral microcirculation: prevention of cerebral microhemorrhages in aging. *GeroScience*. 2024;47(1):445-55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01343-5>
8. Caicedo D, Devesa P, Alvarez C V, Devesa J. Why Should Growth Hormone (GH) Be Considered a Promising Therapeutic Agent for Arteriogenesis? Insights from the GHAS Trial. *Cells*. 2020;9(4):807. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9040807>
9. Xie X, Ren W. The Research Progress of Growth Hormone and Cardiovascular Disease. *Int J Front Med*. 2024;6(3):43-55. DOI: <https://doi.org/10.25236/IJFM.2024.060308>
10. Kościuszko M, Buczyńska A, Hryniewicka J, Jankowska D, Adamska A, Siewko K, et al. Early Cardiovascular and Metabolic Benefits of rhGH Therapy in Adult Patients with Severe Growth Hormone Deficiency: Impact on Oxidative Stress Parameters. *Int J Mol Sci*. 2025;26(12):5434. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26125434>
11. Tresguerres JÁF, Fernández-Tresguerres I, Viña J, Rancan L, Paredes SD, Linillos-Pradillo B, et al. Effects of GH on the Aging Process in Several Organs: Mechanisms of Action. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14):7848. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147848>
12. 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;19:1-15. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S568388>
13. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. WHO [Internet]. 2020[cited 2026 Apr 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
14. Baykan EK, Baykan AR, Utlu M, Deve E, Yildiz F, Birdal C, et al. Growth hormone level in COVID-19 patients. *North Clin Istanbul*. 2022;9(5):470-5. DOI: <https://doi.org/10.14744/nci.2021.90094>
15. Gujral J, Kidd BA, Becker C, Golden E, Lee H, Kim-Schulze S, et al. Acute Effects of Growth Hormone on the Cellular Immunologic Landscape in Pediatric Patients. *Cureus*. 2024;16(4): e57383. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.57383>
16. 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;28(11):2038-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.23000>
17. Bagheri M, Salari S. Unveiling the Cardiovascular Impact of Growth Hormone: Insights into Physiology, Pathology, and Therapy. *Physiol Pharmacol*. 2025;29(1):25-34. DOI: <https://doi.org/10.61186/phypha.29.1.25>
18. Gupta S, Dayal D, Rohit MK, Gawalkar AA, Raj KM, Attri SV, et al. Comprehensive assessment of cardiovascular disease risk in children with short stature due to isolated growth hormone deficiency: a case-control study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(8):1059-68. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0693>

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на мультисистемний характер впливу ГР та ІФР-1, а також встановлену їх роль у патогенезі ендотеліальної дисфункції при COVID-19 та MIS-C, перспективним напрямом є включення визначення рівня ІФР-1 до програми обстеження дітей із MIS-C. Водночас проведення проспективного моніторингу дітей із низьким рівнем ІФР-1 після перенесеної SARS-CoV-2-інфекції дозволить своєчасно виявляти віддалені серцево-судинні наслідки у даної категорії пацієнтів, а також розробити можливості корекції виявлених гормонально-ендотеліальних порушень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Використання штучного інтелекту. При проведенні дослідження та підготовці рукопису штучний інтелект не використовувався.

Джерела фінансування: самофінансування.

19. Drozd M, Bruns A-F, Yuldasheva NY, Maqbool A, Viswambharan H, Skromna A, et al. Endothelial insulin-like growth factor-1 signalling regulates vascular barrier function and atherogenesis. *Cardiovasc Res.* 2025;121(7):1108-20. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf055>
20. Six I, Guillaume N, Jacob V, Mentaverri R, Kamel S, Boullier A, et al. The Endothelium and COVID-19: An Increasingly Clear Link Brief Title: Endotheliopathy in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6196. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23116196>
21. Guimarães LMF, Rossini CVT, Lameu C. Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide.* 2021;111-112:64-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2021.04.003>
22. Xu S, Ilyas I, Weng J. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695-709. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0>
23. Yuen KCJ, Hjortebjerg R, Ganeshalingam AA, Clemmons DR, Frystyk J. Growth hormone/insulin-like growth factor I axis in health and disease states: an update on the role of intra-portal insulin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1456195. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1456195>
24. Cai J, Shi S, Wang Y, Zhang X, Wei X, Wu Y, Shi Y, Li B, Hou D. Growth Hormone Alleviates Atherosclerosis Through Regulating the Activity of PI3K/AKT Pathway: Insights From Single-Cell Sequence and Mechanism Exploration. *Int J Genomics.* 2025;2025(1):9710652. DOI: <https://doi.org/10.1155/ijog/9710652>
25. Huang R, Shi J, Wei R, Li J. Challenges of insulin-like growth factor-1 testing. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2024;61(5):388-403. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408363.2024.2306804>

ASSOCIATION BETWEEN THE SOMATOTROPIC AXIS AND ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN CHILDREN WITH COVID-19 AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME

K. Kozak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)

Abstract.

The influence of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) on endothelial nitric oxide synthase (eNOS) represents a key mechanism in maintaining vascular homeostasis and cardiovascular functional status. Endothelial dysfunction may coincide with somatotrophic axis disturbances in children with COVID-19, particularly those with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), yet these interactions remain poorly characterized.

The aim of this study is to determine the association between GH and IGF-1 levels and eNOS concentrations in children with COVID-19 and MIS-C.

Materials and methods. Ninety children aged 1 month to 17 years were enrolled: 63 with COVID-19, 15 with MIS-C, and 12 controls without evidence of SARS-CoV-2 infection. GH, IGF-1, and eNOS concentrations were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay kits: hGH AccuBind ELISA Kit (Cat. No. 1725-300; Monobind Inc., USA), Human IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) ELISA Kit (Cat. No. E-EL-H0086; Elabscience, USA), and Human NOS3/eNOS (Nitric Oxide Synthase 3, Endothelial) ELISA Kit (Cat. No. E-EL-H0755E-EL-H0755; Elabscience, USA). Approved by the Bioethics Committee of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 71, October 25, 2022), the study was conducted following ethical standards. Statistical analysis, performed using IBM SPSS Statistics and GraphPad Prism software, considered differences statistically significant at $p < 0.05$. This research formed part of the project «Clinical phenotypes and pathogenetic mechanisms of COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children, and risk stratification of post-COVID disorders in children with comorbid pathology» (state registration No. 0126U000023; 2026-2028).

Results. Decreased GH and IGF-1 levels correlated with lower eNOS values, as evidenced by significant positive correlations between these parameters ($p < 0.05$): $r_{GH-eNOS} = 0.27$; $r_{IGF-1-eNOS} = 0.21$. Children infected with SARS-CoV-2 exhibiting low IGF-1 levels demonstrated significantly lower eNOS values relative to those with normal IGF-1 levels ($p = 0.008$): 411.70 (300.90; 499.80) ng/mL versus 478.80 (413.60; 622.70) ng/mL, respectively. Multiple linear regression analysis of eNOS predictors revealed that the GH-inclusive model failed to reach statistical significance (adjusted $R^2 = 0.022$; $p = 0.250$), despite GH showing a weak independent positive association with eNOS levels ($\beta = 0.23$; $B = 30.55$; $p = 0.048$); by contrast, the IGF-1-inclusive model indicated that increased IGF-1 concentration was associated with higher eNOS levels ($\beta = 0.50$; $B = 1.94$; $p < 0.001$) and achieved statistical significance (adjusted $R^2 = 0.187$; $p < 0.001$).

Conclusions. Following adjustment for age, sex, pubertal status, and clinical group, the independent association of IGF-1 with eNOS levels suggests its potential significance as an endocrine factor regulating endothelial function in children with COVID-19 and MIS-C.

Keywords: Growth Hormone; IGF-1; eNOS; COVID-19; MIS-C; Children.

Контактна інформація:

Козак Катерина Валеріївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, Україна)
e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Scopus Author ID: 57211213734

Web of Science ResearcherID: JMB-4823-2023

Contact information:

Kateryna Kozak – Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pediatrics No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

e-mail: kozakk@tdmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>

Scopus Author ID: 57211213734

Web of Science ResearcherID: JMB-4823-2023



Отримано: 28 квітня 2026 р.
Прийнято до публікації: 28 травня 2026 р.
Опубліковано: 29 червня 2026 р.