

Инсулиноподобный фактор роста-1: нейрофизиологические аспекты

Гарматина О.Ю.

Государственное учреждение «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины», Киев, Украина; harmatina@ukr.net

Инсулиноподобные факторы роста (ИФР) играют важное значение в развитии и росте центральной нервной системы (ЦНС) и представлены практически во всех отделах головного мозга. ИФР оказывают разнообразное действие на нервные клетки, способствуют их выживанию и пролиферации. ИФР-1 также влияет на рост и созревание нервных клеток, увеличивает рост дендритов и аксонов, способствует синаптогенезу и миелинизации. ИФР-1 участвует в патогенезе заболеваний ЦНС. В обзоре освещены значение и роль ИФР-1 в головном мозге.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста-1, головной мозг.

ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ФАКТОР РОСТУ-1: НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Гарматина О.Ю.

Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ, Україна

Інсуліноподібні фактори росту (ІФР) відіграють важливе значення в розвитку і зростанні центральної нервової системи (ЦНС) і представлені практично у всіх відділах головного мозку. ІФР різноманітно впливають на нервові клітини, сприяють їх виживанню і проліферації. ІФР-1 також впливає на ріст і дозрівання нервових клітин, збільшує ріст дендритів і аксонів, сприяє синаптогенезу і мієлінізації. ІФР-1 бере участь у патогенезі захворювань ЦНС. В огляді висвітлені значення і роль ІФР-1 в головному мозку.

Ключові слова: інсуліноподібний фактор росту-1, головний мозок.

INSULIN LIKE GROWTH FACTOR-1: NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Harmatina OYu

SI "A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Insulin-like growth factors play the important value for the development and growth of the central nervous system, and are present in virtually all parts of the brain. IGF exert a variety of actions for neural cells, promoting the survival and proliferation. The IGF-1 also influence the growth and maturation of neural cells, augmenting dendritic, and axon growth, promotin synaptogenesis, and myelination. IGF-1 involved eo the pathogenesis of CNS disorders. The significance and the role of IGF-1 in the brain are showed in the review.

Keywords: Insulin-like growth factor-1, brain.

Система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) представляет собой гормональную сеть, включающую три лиганда, четыре рецептора, шесть высокоаффинных связывающих протеина [1-3]. Белки-лиганды (инсулин, ИФР-1 и ИФР-2) экспрессируются в различных тканях и имеют индивидуальные физиологические функции. Циркулирующие ИФР присутствуют в крови в виде комплекса с белками. ИФР-связывающие протеины (ИФРСП1-6) обладают высоким сродством к ИФР-1 и ИФР-2. Основная роль ИФРСП – модуляция биодоступности лигандов. ИФРСП усиливают или блокируют эффекты ИФР, защищают их при циркуляции и поставляют в ткани. Активность ИФРСП также регулируется. Из шести ИФРСП, ИФРСП -2, -4 и -5 имеют наибольший уровень экспрессии в головном мозге. В периферической системе и в мозге ИФРСП играют регулируемую роль посредством связывания ИФР, в плазме крови они связывают около 99% ИФР-1 [1]. Действия ИФР-1 также опосредуются специфическим мембранным рецептором ИФР-1R [2]. ИФР, их связывающие белки и рецепторы играют важную роль в процессах, регулирующих рост и развитие органов и систем организма. Обзор литературы посвящен значению ИФР-1 в головном мозге.

ИФР-1

Инсулиноподобный фактор роста-1 (соматомедин С, IGF-1) – плейотропный пептид с молекулярной массой 7.64 кДа, является важнейшим посредником действия гормона роста (ГР). ИФР-1 относится к белкам семейства инсулиноподобных факторов роста, выполняет разные метаболические функции, является регулятором клеточной пролиферации, дифференциации, апоптоза, развития организма, имеет инсулиноподобный метаболический эффект [3].

Циркулирующий ИФР-1 оказывает влияние на рост и пролиферацию тканей и клеток *in vivo* и *in vitro* [4]. ИФР-1 обнаружен во многих типах клеток и продуцируется большинством тканей организма. Синтез ИФР-1 происходит в костях, хрящах, мозге, мышцах и других тканях. Хотя его образование в клетках печени и других клетках (например, в фибробластах) зависит от таких факторов, как питание, физическая нагрузка, функция печени, уровень в крови половых гормонов и инсулина, секреция этого белка в основном регулируется ГР, а через систему обратной связи ИФР-1 воздействует на гипофиз и угнетает его секрецию [3, 4]. В крови ИФР-1

Гарматина О.Ю.

находится более продолжительное время по сравнению с ГР. Уровень сывороточного ИФР-1 достигает пика в пубертатном периоде и снижается с возрастом.

Ген ИФР-1 человека расположен на длинном плече хромосомы 12, представлен 6 экзонами и включает 90 тыс. пар оснований. Конститутивный уровень ИФР-1 определяется аллельными вариантами генов. В промоторе гена ИФР-1 идентифицирован полиморфизм — СА повторы, количество которых определяет уровень экспрессии этого гена. Полиморфизм ассоциирован с уровнем сывороточного ИФР-1, весом и ростом [5].

ИФР-1 в мозге: экспрессия и действие

Развитие мозга млекопитающих проходит определенные этапы, такие как нейруляция, нейрогенез, дифференцировка в нейроны и клетки глии, миграция клеток, рост дендритов и аксонов, естественная гибель клеток, синаптогенез и миелинизация. Действие ИФР-1/ИФР-1R сигнализации в мозге проявляется практически на каждом этапе развития ЦНС.

Уникальной особенностью системы ИФР в мозге, является наличие укороченной формы ИФР-1 (des-N-(1-3)-IGF-1), которая не имеет первых 3 аминокислот (Gly-Pro-Glu). Вероятно, эта особенность des-ИФР-1 позволяет не связываться с ИФРСП, что обеспечивает более высокую концентрацию его свободной формы, а также повышенную активность в качестве локального ауто- и/или паракринного регулятора клеточной пролиферации и выживания нормальных и трансформированных клеток мозга [6]. N-терминальный Gly-Pro-Glu трипептид (GPE трипептид), который образуется вместе с des-N-(1-3)-ИФР-1 в течение протеолитического расщепления ИФР-1, также может опосредовать нейропротекторные эффекты *in vivo* и *in vitro* [6, 7]. GPE трипептид имеет более локализованные сайты действия в головном мозге взрослых, включая участки гиппокампа СА1-2, пириформную кору, миндалины, кору головного мозга, сосудистые сплетения и кровеносные сосуды [8].

Экспрессия ИФР-1. В мозге экспрессия ИФР-1, -2 и ИФР-1R значительно выражена в ходе эмбрионального и раннего постнатального развития, затем наблюдается ее уменьшение в подростковом возрасте и при взрослении [9]. ИФР-1 продуцируется практически всеми типами клеток мозга. ИФР-1 и ИФР-1R экспрессируются в непосредственной близости друг от друга в различных областях головного мозга, предполагая паракринную и/или аутокринную

Інсуліноподібний фактор росту-1...

регуляцію [10]. ИФР-1 экспрессируется в эмбрионе грызунов, достигая максимума на второй неделе постнатального развития, и продолжает быть выраженным в головном мозге взрослых [11, 12]. Пик экспрессии ИФР-1 коррелирует с активной пролиферацией, развитием и ростом нейронов. При нормальном развитии преимущественная продукция ИФР-1 наблюдается в нейронах и в меньшей степени в глиальных клетках. Экспрессия ИФР-1 мРНК в нейронах происходит на протяжении всего развития. В постнатальном периоде ИФР-1 мРНК временно экспрессируется в больших проекционных нейронах мозжечка и сенсорных систем, клетках Пуркинье коры мозжечка, а также интернейронах гиппокампа и неокортекса [13]. В молодом и зрелом мозге, экспрессия гена ИФР-1 повышена в обонятельных луковицах, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке, стриатуме и неокортексе. Высокие уровни экспрессии ИФР-1Р обнаружены в развивающемся мозжечке, среднем мозге, обонятельных луковицах и в вентральной части заднего мозга [10]. Уровень экспрессии ИФР-1Р уменьшается до уровня взрослых вскоре после рождения, но остается относительно высоким в сосудистом сплетении, мозговых оболочках, стенке сосудов [14]. В зрелом мозге ИФР-1-связывающие сайты и ИФР-1Р мРНК обнаружены в сосудистом сплетении, перивентрикулярных областях и верхнем оливарном ядре [9]. В коре мозжечка ИФР-1Р экспрессируются в зернистых клетках и нейронах Пуркинье. Показано, что в СА1 области гиппокампа, верхнем оливарном комплексе, клетках Пуркинье мозжечка и слое 2 сенсомоторной коры экспрессия гена ИФР-1 с возрастом не изменяется. Кроме того, количественный дот-блот анализ коры головного мозга не показал ни одного значительного изменения экспрессии ИФР-1 гена на протяжении жизни. Несмотря на отсутствие изменений в экспрессии гена ИФР-1, экспрессия белка в коре головного мозга существенно снижается с возрастом. ИФР-1Р мРНК остается неизменной с возрастом, в то время как плотность ИФР-1Р в слоях коры II/III и V/VI в экспериментах на животных снижается более чем на 25%. Аналогичное возрастное снижение наблюдается в гиппокампе [15]. Таким образом очевидно, что возникающий дефицит ИФР-1 с возрастом предполагает снижение активности ИФР-1, а следовательно и его участие в механизмах старения головного мозга.

Гарматина О.Ю.

Действие. Глюкоза является основным источником энергии мозга. Показано, что низкий уровень глюкозы - причина интеллектуального дефицита у детей больных сахарным диабетом, что указывает на роль глюкозы в посредничестве когнитивных функций [16]. Уровень нейронного ИФР-1 в мозге больше, чем инсулина. Потребление глюкозы заметно снижается в мозге мышей ИФР-1 КО, указывая на его инсулиноподобное анаболическое действие [17]. ИФР-1 повышает транспорт глюкозы и защищает нейроны при низких уровнях глюкозы, ингибируя апоптоз [18]. ИФР-1 мощнее, чем инсулин стимулирует поглощение глюкозы клетками эндими, возможно, посредством регулирования GLUT1 транспортеров, указывая на важную роль ИФР-1 в регуляции потребления глюкозы мозгом [19]. Транслокация переносчиков глюкозы в плазме мембраны увеличивается после ИФР-1-опосредованной активации Акт. Таким образом, потребление глюкозы нейронами может быть одним из механизмов нейропротекторного действия ИФР-1.

Инсулиноподобные факторы роста участвуют в стабилизации мРНК тубулина, стимулируют ДНК, синтез РНК, образование аксонов, повышают пролиферацию олигодендроцитов, увеличивают выживаемость нейронов и глии, влияют на нейромышечный синаптогенез, а также играют важную роль в репарации нейронов.

Большинство данных свидетельствует о том, что гормон роста не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Известно, что гипофизэктомия приводит к снижению уровня гормона роста и ИФР-1 в плазме крови и сопровождается снижением концентрации ИФР-1 мРНК в мозге, уровни которых восстанавливаются введением гормона роста [20]. Также известно, что введение ИФР-1 защищает нейроны от гибели при ишемическом повреждении [21]. Таким образом, ИФР-1 из плазмы крови активно транспортируется через ГЭБ. ИФР-1 может оказывать влияние на функции мозга локально, экспрессируясь в тканях, и проникая через ГЭБ из периферической циркуляции [22]. Прохождение ГЭБ ИФР-1 из циркулирующей крови осуществляется ИФР-1Р и белком 1, связанным с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP1, рецептор аполипопротеина Е (АРОЕР)). Таким образом, ИФР-1 поступает в ликвор и достигает гипоталамуса и гиппокампа. С другой стороны, экспериментальные данные свидетельствуют о продукции ИФР-1 и инсулина в некоторых участках мозга. ИФР-1

Інсуліноподібний фактор росту-1...

также производится в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [23]. Поэтому, вероятно, оба ИФР-1, плазматический и сосудистого происхождения (возможно, под контролем регулирования ГР и/или ИФР-1), являются основными источниками ИФР-1 для головного мозга.

ИФР-1 играет важную роль в развитии нейронов и их функции [24]. Научный интерес к ИФР-1 в качестве фактора роста нейронов обусловлен *in vitro* исследованиями, демонстрирующими способность ИФР-1 к пролиферации нервных клеток, ингибированию апоптоза и гибели клеток в различных системах культур. *In vivo* и *in vitro* показано, что ИФР-1 увеличивает количество нейронов, астроцитов, олигодендроцитов в основном, за счет увеличения пролиферации их предшественников [25, 26]. ИФР-1 в сочетании с FGF-2 оказывает воздействие на репликацию ДНК предшественников олигодендроцитов, активируя G1-S фазу клеточного цикла и пролиферацию клеток [27]. ИФР-1 также непосредственно влияет на процесс дифференцировки нейронов и олигодендроцитов [26, 28].

Истинное значение роли ИФР-1 в содействии росту и развитию мозга стало очевидным после *in vivo* исследований с использованием мутантных моделей мышей. Различные модели трансгенных животных, экспрессирующие ИФР-1, подтвердили важность системы ИФР-1 в ЦНС. Сообщалось, например, что трансгенные мыши, избыточно экспрессирующие ГР, выросли до большого размера [29]. Трансгенные мыши с гиперэкспрессией ИФР-1 имеют на 85% повышенный уровень ИФР-1 в плазме и значительное увеличение веса мозга [30]. С другой стороны, трансгенные мыши с разрушенным геном ИФР-1Р (IGF-IR-/-) имеют уменьшенный размер мозга и изменение его структур, например, снижение миелинизации за счет уменьшения пролиферации и созревания олигодендроцитов, ослабление роста аксонов, заметное снижение плотности нервных клеток, что наблюдались в основном в спинном мозге и стволе головного мозга [31]. У этих животных отмечаются значительно более высокие уровни апоптотических клеток в головном мозге и спинальных ганглиях, что сопровождается низким уровнем сурвивина - антиапоптотического белка, а также уменьшением в размерах и нарушенной дифференциацией мозга и спинальных ганглиев. Низкая степень дифференцировки в данном случае коррелировала со сниженной экспрессией β -тубулина III класса - маркером

Гарматина О.Ю.

нейронов и высокими уровнями экспрессии нестина - раннего маркера клеток предшественников нейронов. В трансгенной модели с удалением гена ИФР-1 был выявлен дефицит популяции нейронов и олигодендроцитов в обонятельных луковицах, зубчатой извилине, полосатом теле, нейронах кохлеарного ганглия [32]. Эти анатомические различия наиболее вероятно вызваны низкой скоростью пролиферации клеток и менее эффективной дифференцировкой нейронов, которые связаны с отсутствием ИФР-1 в эмбриональном и постнатальном развитии. В дополнение к этим грубым структурным аномалиям головного мозга, у ИФР-1 нулевых мышей наблюдаются изменения метаболической функции мозга, такие как снижение потребления глюкозы [33].

В литературе в основном описаны данные влияния ИФР-1 на развитие мозга животных. Известны случаи мутации ИФР-1 гена и ИФР-1Р у людей. У этих пациентов наблюдались аномалии ЦНС, аналогичные у трансгенных животных, что указывает на важную роль ИФР-1 сигнализации в ЦНС человека.

Было выявлено три гомозиготные мутации гена ИФР-1. Эти мутации включают делецию 4 и 5 экзонов гена ИФР-1 и замещение одного нуклеотида (G \rightarrow A), что приводит к замене остатка валина в положении 44 на метионин или остатка аргинина в положении 36 на глутамин соответственно. Эти мутации приводят к тяжелому дефициту экспрессии ИФР-1 или к выраженному снижению его сродства к ИФР-1Р. Выявлена мутация с заменой нуклеотидов T \rightarrow A в экзоне 6 гена ИФР-1. У каждого из этих пациентов отмечались задержка внутриутробного роста, сниженный вес и рост при рождении, микроцефалия. В постнатальном периоде фиксировались отставание в росте, нарушения слуха и задержка умственного развития. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга этим пациентам были выявлены нормальная миелинизация и архитектура гиппокампа [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

Известно 8 случаев гетерозиготной мутации в гене ИФР-1Р. Данные о людях, родившихся с мутациями, ведущими к отсутствию экспрессии ИФР-1Р, не зафиксированы. Гетерозиготная мутация ИФР-1Р или моноаллельная ИФР-1Р экспрессия в результате делеции терминального сегмента 15Q приводят к снижению доступности ИФР-1Р и/или его аномальной функции, что сопровождается увеличением ИФР-1 в

Інсуліноподібний фактор росту-1...

сыворотке крови. У пациентов с мутацией гена ИФР-1P наблюдалась пренатальная и постнатальная задержка роста, микроцефалия, умственная отсталость легкой степени, нарушение обучения, изменение поведенческих характеристик [41, 42, 43, 44, 45]. Приведенные данные указывают на то, что ИФР-ИФР-1P сигнализация играет ключевую роль в развитии ЦНС человека.

В дополнение к нейротрофическим эффектам, циркулирующий ИФР-1 оказывает влияние на когнитивную функцию. При исследовании ИФР-1 в сыворотке крови людей и на моделях животных показана корреляция между ИФР-1 уровнями и функцией мозга. Когнитивные нарушения были обратимыми при длительном системном введении ИФР-1. Эти результаты показывают, что нейротрофическое действие ИФР-1 осуществляется через глутаматергические синапсы в гиппокампе, оказывая влияние на обучение и память. Другие эффекты ИФР-1 на клетки головного мозга включают протекцию при клеточном повреждении, нейрогенез, ангиогенез, клиренс амилоида и др. [46].

Нейропротекция. Экзогенный ИФР-1 способствует выживанию нейронов *in vitro* и *in vivo*. В клетках головного мозга, включая нейроны, ИФР-1 ингибирует апоптоз, индуцированный различными стимулами, например, такими как гипоксия и эксцитотоксичность, участвует в регуляции кальция и увеличении экспрессии протоонкогена *c-fos* [47, 48]. Активация ИФР-1P по PI3K-Akt и *ras-raf*-MEK-ERK путям после лиганд-индуцированной аутофосфорилизации также приводит к ингибированию апоптоза и росту выживаемости клетки [49, 50].

В клинике ИФР-1 применяют для оценки соматотропной функции гипофиза (при диагностике нарушений роста), мониторинга лечения карликовости и акромегалии, оценки обменных процессов, контроля заместительного лечения гормоном роста [51, 52]. Появились преклинические результаты возможного применения ИФР-1 для лечения ишемического повреждения головного мозга [53].

Заключение

Таким образом, результаты исследований на клеточных культурах, клинических образцах, трансгенных моделях животных указывают на то, что ИФР-сигнализация играет важную роль в росте и развитии ЦНС.
Гарматина О.Ю.

Нарушения в системе ИФР влияют на механизмы развития и функционирования различных структур головного мозга, что может способствовать развитию патологии ЦНС. Очевидно, что система ИФР, в частности ИФР-1, может рассматриваться в качестве терапевтической мишени при лечении нарушений развития и повреждений головного мозга, а также при различных неврологических заболеваниях.

Литература / References

1. D'Ercole AJ, Ye P, O'Kusky JR. Mutant mouse models of insulin-like growth factor actions in the central nervous system. *Neuropeptides*. 2002; 36(2-3):209-20.
2. Hwa V, Oh Y, Rosenfeld RG. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocr Rev*. 1999; 20:761-87.
3. Froesch ER, Zapf J. Insulin-like growth factors and insulin: Comparative aspects. *Diabetologia*. 1985; 28(8):485-93.
4. Bloor CA, Knight RA, Kedia RK, Spiteri MA, Allen JT. Differential mRNA expression of insulin-like growth factor-1 splice variants in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(2):265-72.
5. Rietveld I, Janssen JA, van Rossum EF, Houwing-Duistermaat JJ, Rivadeneira F, Hofman A, Pols HA, van Duijn CM, Lamberts SW. A polymorphic CA repeat in the IGF-I gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(2):195-203.
6. Sara VR, Carlsson-Skwirut C, Bergman T, Jornvall H, Roberts PJ, Crawford M, Hakansson LN, Civalero I, Nordberg A. Identification of Gly-Pro-Glu (GPE), the aminoterminal tripeptide of insulin-like growth factor 1 which is truncated in brain, as a novel neuroactive peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 165:766-71.
7. Cacciatore I, Cornacchia C, Baldassarre L, Fornasari E, Mollica A, Stefanucci A, Pinnen F. GPE and GPE analogues as promising neuroprotective agents. *Mini Rev Med Chem*. 2012; 12(1):13-23.
8. Saura J, Curatolo L, Williams CE, Gatti S, Benatti L, Peeters C, Guan J, Dragunow M, Post C, Faull RL, Gluckman PD, Skinner SJ. Neuroprotective effects of Gly-Pro-Glu, the N-

terminal tripeptide of IGF-1, in the hippocampus in vitro. *Neuroreport*. 1999; 10(1):161-4.

9. Bondy CA, Lee WH. Patterns of insulin-like growth factor and IGF receptor gene expression in the brain. Functional implications. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 692:33-43.

10. Bondy CA, Werner H, Roberts Jr CT, LeRoith D. Cellular pattern of type-I insulin-like growth factor receptor gene expression during maturation of the rat brain: comparison with insulin-like growth factors I and II. *Neuroscience*. 1992; 46:909-923.

11. Bondy CA, Werner H, Roberts Jr CT, LeRoith D. Cellular pattern of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and type I IGF receptor gene expression in early organogenesis: comparison with IGF-II gene expression. *Mol Endocrinol*. 1990; 4:1386-98.

12. Shemer J, Raizada MK, Masters BA, Ota A, LeRoith D. Insulin-like growth factor I receptors in neuronal and glial cells. Characterization and biological effects in primary culture. *J Biol Chem*. 1987; 262:7693-99.

13. Niblock MM, Brunso-Bechtold JK, Lynch CD, Ingram RL, McShane T, Sonntag WE. Distribution and levels of insulin-like growth factor I mRNA across the life span in the Brown Norway x Fischer 344 rat brain. *Brain Research* 1998; 804:79-86.

14. Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, Werther GA. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. *Endocr Rev*. 2005; 26:916-943.

15. Sonntag WE, Lynch CD, Bennett SA, Khan AS, Thornton PL, Cooney PT. Alterations in insulin-like growth factor-1 gene and protein expression and type 1 insulin-like growth factor receptors in the brains of ageing rats. *Neuroscience*. 1999; 88:269-79.

16. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: A 7-year prospective study. *J Pediatr*. 1999; 134:503-6.

17. Cheng HL, Steinway ML, Russell JW, Carlson S, Madathil SK, Chen J, Feldman EL. GTPases and phosphatidylinositol 3-kinase are critical for insulin-like growth factor-I-mediated Schwann cell motility. *J Biol Chem*. 2000; 275:27197-204.

18. Russo VC, Kobayashi K, Najdovska S, Baker NL, Werther GA. Neuronal protection from glucose deprivation via modulation of glucose transport and inhibition of apoptosis: A role for the insulin-like growth factor system. *Brain Res*. 2004; 1009:40-53.

19. Verleysdonk S, Hirschner W, Wellard J, Rapp M, de los Angeles Garcia M, Nualart F, Hamprecht B. Regulation by insulin and insulin-
Гарматина О.Ю.

like growth factor of 2-deoxyglucose uptake in primary ependymal cell cultures. *Neurochem Res*. 2004; 29:127-34.

20. Lopez-Fernandez J, Sanchez-franco F, Velasco B, Tolon RM, Pazos F, Cacicedo L. Growth hormone induces somatostatin and insulin-like growth factor I gene expression in the cerebral hemispheres of aging rats. *Endocrinology*. 1996; 137:4384-91.

21. Chang HC, Yang YR, Wang PS, Kuo CH, Wang RY. The neuroprotective effects of intramuscular insulin-like growth factor-I treatment in brain ischemic rats. *PLoS One*. 2013; 8(5):e64015.

22. Pan W, Kastin AJ. Neuroendocrinology. Interactions of IGF-1 with the blood-brain barrier in vivo and in situ. 2000; 72(3):171-8.

23. Delafontaine P, Bernstein KE, Alexander RW. Growth hormone, IGF-1 and ageing. Insulin-like growth factor I gene expression in vascular cells. *Hypertension*. 1991; 17:693-9.

24. Hepler JE, Lund PK. Molecular biology of the insulin like growth factors. Relevance to nervous system function. *Molecular Neurobiology* 1990; 4:93-127.

25. Arsenijevic Y, Weiss S, Schneider B, Aebischer P. Insulin-like growth factor-I is necessary for neural stem cell proliferation and demonstrates distinct actions of epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2. *J Neurosci*. 2001; 21:7194-202.

26. Hsieh J, Aimone JB, Kaspar BK, Kuwabara T, Nakashima K, Gage FH. IGF-I instructs multipotent adult neural progenitor cells to become oligodendrocytes. *J Cell Biol*. 2004; 164:111-22.

27. Jiang F, Frederick TJ, Wood TL. IGF-I synergizes with FGF-2 to stimulate oligodendrocyte progenitor entry into the cell cycle. *Dev Biol*. 2001; 232:414-23.

28. Arsenijevic Y, Weiss S. Insulin-like growth factor-I is a differentiation factor for postmitotic CNS stem cell-derived neuronal precursors: distinct actions from those of brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*. 1998; 18:2118-28.

29. Palmiter RD, Norstedt G, Gelinis RE, Hammer RE, Brinster RL. Metallothionein-human GH fusion genes stimulate growth of mice. *Science*. 1983; 222:809-14.

30. Mathews LS, Hammer RE, Behringer RR, D'Ercole AJ, Bell GI, Brinster RL, Palmiter RD. Growth enhancement of transgenic mice expressing human insulin-like growth factor I. *Endocrinology*. 1988; 123:2827-33.

31. Liu JP, Baker J, Perkins AS, Robertson EJ, Efstratiadis A. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*. 1993; 75:59–72.
32. Camarero G, Avendano C, Fernandez-Moreno C, Villar A, Contreras J, de Pablo F, Pichel JG, Varela-Nieto I. Delayed inner ear maturation and neuronal loss in postnatal Igf-1-deficient mice. *J Neurosci*. 2001; 21:7630–41.
33. Cheng CM, Reinhardt RR, Lee WH, Joncas G, Patel SC, Bondy CA. Insulin-like growth factor 1 regulates developing brain glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97:10236–41.
34. Camacho-Hubner C, Woods KA, Miraki-Moud F, Hindmarsh PC, Clark AJ, Hansson Y, Johnston A, Baxter RC, Savage MO. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on the growth hormone-IGF system of a patient with a partial IGF-I gene deletion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:1611–1616.
35. Woods KA, Camacho-Hubner C, Barter D, Clark AJL, Savage MO. Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature. *Acta Paediatr*. 1997; 86:39–45.
36. Denley A, Wang CC, Mcneil KA, Walenkamp MJ, van DH, Wit JM, Wallace JC, Norton RS, Karperien M, Forbes BE. Structural and functional characteristics of the Val44Met insulin-like growth factor I missense mutation: correlation with effects on growth and development. *Mol Endocrinol*. 2005; 19:711–21.
37. Walenkamp MJ, van der Kamp HJ, Pereira AM, Kant SG, van Duyvenvoorde HA, Kruithof MF, Breuning MH, Romijn JA, Karperien M, Wit JM. A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family with a missense mutation in the insulin-like growth factor I receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3062–70.
38. Netchine I, Azzi S, Houang M, Seurin D, Perin L, Ricort JM, Daubas C, Legay C, Mester J, Herich R, Godeau F, Le BY. Partial primary deficiency of insulin-like growth factor (IGF)-I activity associated with IGF1 mutation demonstrates its critical role in growth and brain development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94:3913–21.
39. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van DJ, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2855–64.
40. Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet*. 2003; 40:913–7.
41. Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, Ohtsuka Y, Hisatome I, Ninomoya H, Nanba E, Fukushima T, Takahashi S. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4679–87.
42. Kruis T, Klammt J, Galli-Tsinopoulou A, Wallborn T, Schlicke M, Muller E, Kratzsch J, Korner A, Odeh R, Kiess W, Pfaffle R. Heterozygous mutation within a kinase-conserved motif of the insulin-like growth factor I receptor causes intrauterine and postnatal growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:1137–42.
43. Raile K, Klammt J, Schneider A, Keller A, Laue S, Smith R, Pfaffle R, Kratzsch J, Keller E, Kiess W. Clinical and functional characteristics of the human Arg59Ter insulin-like growth factor I receptor (IGF1R) mutation: implications for a gene dosage effect of the human IGF1R. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2264–71.
44. Wallborn T, Wuller S, Klammt J, Kruis T, Kratzsch J, Schmidt G, Schlicke M, Muller E, van de Leur HS, Kiess W, Pfaffle R. A heterozygous mutation of the insulin-like growth factor-I receptor causes retention of the nascent protein in the endoplasmic reticulum and results in intrauterine and postnatal growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2316–24.
45. Hammer E, Kutsche K, Haag F, Ullrich K, Sudbrak R, Willig RP, Braulke T, Kubler B. Mono-allelic expression of the IGF-I receptor does not affect IGF responses in human fibroblasts. *Eur J Endocrinol*. 2004; 151:521–9.
46. Licht CM, van Turenhout LC, Deijen JB, Koppes LL, van Mechelen W, Twisk JW, Drent ML. The Association between IGF-1 Polymorphisms, IGF-1 Serum Levels, and Cognitive Functions in Healthy Adults: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Int J Endocrinol*. 2014; 2014:181327.
47. Clawson TF, Vannucci SJ, Wang GM, Seaman LB, Yang XL, Lee WH. Hypoxia-ischemia-induced apoptotic cell death correlates with IGF-I mRNA decrease in neonatal rat brain. *Biol Signals Recept*. 1999; 8(4-5):281-93.
48. Fernandez AM, Garcia-Estrada J, Garcia-Segura LM, Torres-Aleman I. Insulin-like growth factor I modulates c-Fos induction and astrocytosis in response to neurotoxic insult. *Neuroscience*. 1997; 76(1):117-22.

49. Subramaniam S, Shahani N, Strelau J, Laliberte C, Brandt R, Kaplan D, Unsicker K. Insulin-like growth factor 1 inhibits extracellular signal-regulated kinase to promote neuronal survival via the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase A/c-Raf pathway. *J Neurosci.* 2005; 25:2838–52.

50. Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)-I. *Cytokine Growth. Fact Rev.* 2006; 17: 305–23.

51. Subbarayan SK, Fleseriu M, Gordon MB, Brzana JA, Kennedy L, Faiman C, Hatipoglu BA, Prayson RA, Delashaw JB, Weil RJ, Hamrahian AH. Serum IGF-1 in the diagnosis of acromegaly and the profile of patients with

elevated IGF-1 but normal glucose-suppressed growth hormone. *Endocr Pract.* 2012; 18(6):817-25.

52. Isotton AL, Wender MC, Casagrande A, Rollin G, Czepielewski MA. Effects of oral and transdermal estrogen on IGF1, IGFBP3, IGFBP1, serum lipids, and glucose in patients with hypopituitarism during GH treatment: a randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(2):207-13.

Larphaveesarp A, Ferriero DM, Gonzalez FF.

Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment). *Brain Sci.* 2015; 5(2):165-77.

Дата надходження 2.06.15