

Інсуліноподібний фактор росту 1 за умов судинної патології головного мозку

О.Ю. Гарматіна

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ;
e-mail: harmatina@ukr.net

Система інсуліноподібних факторів росту (ІФР) займає важливе місце в розвитку і рості центральної нервової системи (ЦНС). Експресія генів інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) і рецепторів ІФР-1 представлена практично у всіх відділах головного мозку і значною мірою сконцентрована в церебральних судинах. ІФР-1 бере участь у нейрогенезі, ангиогенезі, стимуляції проліферації клітин та репарації у відповідь на пошкодження центральної і периферичної нервової системи. ІФР-1 здійснює антиоксидантний, протизапальний та протекторний вплив на ЦНС. В огляді обговорюються значення і роль ІФР-1 в судинній патології головного мозку, зокрема, при аневризмах, ішемічному інсульті, аневризмальному субарахноїдальному крововиливі, а також у нейропротекції.

Ключові слова: інсуліноподібний фактор росту 1; церебральні судини; аневризми; інсульт; субарахноїдальний крововилив.

ВСТУП

Судинна патологія головного мозку відноситься до найбільш серйозних медико-соціальних проблем, що зумовлено її значною часткою в структурі захворюваності, інвалідності та смертності населення. Цереброваскулярні захворювання входять до числа головних причин смертності населення, тому з'ясування механізмів розвитку патології судин головного мозку має важливе значення для розробки ефективного лікування та нових терапевтичних підходів.

Інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1, соматомедин С, IGF-1) відноситься до системи інсуліноподібних факторів росту, яка являє собою гормональну мережу і включає три ліганди, чотири рецептори (ІФР-Р), шість високоафінних зв'язуючих протеїнів (ІФРЗП). Ліганди (інсулін, ІФР-1 і ІФР-2) експресуються в різних тканинах і мають індивідуальні фізіологічні функції. У крові ІФР циркулюють у вигляді комплексів з протеїнами, які його зв'язують (ІФРЗП1-6),

підсилюють або блокують їх ефекти, змінюють біологічну доступність, захищають при циркуляції і поставляють в тканини. Найбільший рівень експресії в головному мозку мають ІФРЗП-2, -4 і -5. У плазмі крові ІФРЗП зв'язують близько 99% ІФР-1 [1, 2]. ІФР, їх зв'язуючі білки і рецептори відіграють важливу роль у процесах, що регулюють ріст і розвиток центральної нервової системи (ЦНС), в нейропротекції, в патофізіології неврологічних захворювань і розглядаються як потенційні терапевтичні мішені.

ІФР-1 – плейотропний пептид з молекулярною масою 7,64 кДа, є важливим посередником дії гормону росту (ГР). ІФР-1 виконує різні метаболічні функції, регулює розвиток організму, клітинну проліферацію, диференціацію, апоптоз [3]. Він задіяний у таких функціях мозку, як енергетичний гомеостаз, нейрогенез, диференціювання, пластичність і виживання клітин ЦНС при дії патологічних факторів [4]. В огляді літератури обговорюються значення і роль ІФР-1 у судинній патології головного мозку.

© О.Ю. Гарматіна

Ген ІФР-1. Ген ІФР-1 людини розташований на довгому плечі хромосоми 12, представлений 6 екзонами, включає 90 тис. пар основ. У промоторі гена ІФР-1 ідентифікований поліморфізм – СА-повтори, кількість яких говорить про рівень експресії цього гена. Вміст ІФР-1 визначається алельними варіантами генів. Поліморфізм ІФР-1 асоційований з його вмістом у сироватці крові, масою і зростом [5].

Показано зв'язок поліморфізму гена ІФР-1 з різними захворюваннями. ІФР-1 бере участь у патогенезі серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, атеросклерозу, пухлин головного мозку, хвороби Альцгеймера, шизофренії, ішемічного інсульту, аміотрофічного латерального склерозу, множинного склерозу, в механізмах старіння тощо [3, 6–8]. Беручи участь у механізмах, які контролюють клітинний цикл і апоптоз, ІФР-1 також займає важливе місце в онкології [9]. Різде зниження його вмісту відмічається при дефіциті ГР і голудуванні. Це пов'язано зі збільшеним ризиком смертності при ішемічній хворобі серця і інсульті [10], а високий вміст – з підвищеним ризиком розвитку деяких видів раку і хвороби Паркінсона [11, 12]. Найбільш часті алелі гена ІФР-1 (19 і 20 СА-повторів) асоційовані з максимальним вмістом ІФР-1 у сироватці крові. Їх відсутність призводить до значного зниження цього показника і може вказувати на ризик раптової зупинки серця [13].

ІФР-1 в мозку. Розвиток мозку ссавців проходить такі певні етапи, як нейруляція, нейрогенез, диференціювання в нейрони і клітини глії, міграція клітин, ріст дендритів і аксонів, природна загибель клітин, синаптогенез і мієлінізація. Дія сигналізації ІФР-1-ІФР-1Р у мозку виявляється практично на кожному етапі розвитку ЦНС [3].

Наявність скороченої форми ІФР-1 (des-N-(1-3)-IGF-1) є унікальною особливістю системи ІФР в мозку – вона не має перших 3 амінокислот (Gly-Pro-Glu). Ймовірно, ця

особливість des-ІФР-1 не дає змоги йому зв'язуватися з ІФРЗП, що забезпечує більш високу концентрацію його вільної форми, а також підвищену активність як локального ауто- і/або паракринного регулятора клітинної проліферації і виживання нормальних і трансформованих клітин мозку [14]. N-термінальний Gly-Pro-Glu (GPE) трипептид, який утворюється разом з des-N-(1-3)-ІФР-1 протягом протеолітичного розщеплення ІФР-1, також може опосередковувати нейропротекторні ефекти *in vivo* та *in vitro* [14, 15].

У мозку експресія ІФР-1, -2 і ІФР-1Р значно виражена під час ембріонального і раннього постнатального розвитку, потім спостерігається їх зменшення в підлітковому і дорослому віці [16]. ІФР-1 продукується практично всіма типами клітин мозку. ІФР-1 і ІФР-1Р експресуються в безпосередній близькості один від одного в різних ділянках головного мозку, припускаючи паракринну та/або аутокринну регуляцію [17]. ІФР-1 експресується в ембріоні гризунів, сягаючи максимуму на другому тижні постнатального розвитку і продовжує бути вираженим у головному мозку дорослих. Пік його експресії корелює з активною проліферацією, розвитком і ростом нейронів [18].

ІФР-1 і церебральні судини. Експресія генів ІФР-1 і ІФР-1Р представлена практично у всіх відділах головного мозку і значною мірою сконцентрована в церебральних судинах [19]. ІФР-1Р є в гладеньком'язових і ендотеліальних клітинах артеріальних судин. ГР, висока експресія ІФР-1 в судинах відіграють важливу регуляторну роль в ангиогенезі, стимулюють проліферацію ендотеліальних клітин і беруть участь у репарації кровоносних судин [20]. ІФР-1 також потенціує дію деяких факторів росту судин [21].

В експериментах на тваринах показано, що з віком вміст ГР і ІФР-1 в плазмі крові зменшується, що супроводжується зниженням синтезу білка ІФР-1 і еластичності судин [22, 23]. Зміна вмісту ІФР-1 в головному

мозку може бути пов'язана з модифікацією щільності його мікросудин. Дослідження *in vitro* підтверджують гіпотезу про те, що ГР і ІФР-1 регулюють ріст судин, а зниження їх секреції сприяє церебральній судинній недостатності, яка розвивається з віком. При дослідженні *in vivo* у старих тварин на фоні введення ГР істотно збільшувався ріст судин, що вказує на його участь і/або ІФР-1 в вікових змінах судинної регуляції [23]. Показано, що високий вміст ІФР-1 спостерігається саме в мікросудинах і загальна його концентрація в мозку знижується з віком на 30–40%, що зумовлено зменшенням щільності судин. Синтез ІФР-1 судинами може мати важливе значення в регуляції функції мозку. Враховуючи, що між функцією мозку і церебральними судинами існують певні взаємозв'язки, ймовірно, є і механізми, що відповідають за зниження функції судин, наприклад, наявність ІФР-1 як потенційного посередника між функціями нейронів і судин.

ІФР-1 і патологія судин. Артеріальні аневризми. Показана участь ІФР-1 у формуванні артеріальних ектазій і аневризм. Він може відігравати певну роль у розвитку аневризм у пацієнтів з пухлиною гіпофіза. Описані випадки поєднання пухлини гіпофіза і формування аневризм артерій головного мозку, торакоабдомінальної частини аорти, наявність яких корелює зі збільшеним вмістом ГР і ІФР-1 у сироватці крові. Це може вказувати на ризик розвитку внутрішньочерепних аневризм, тому нейрорадіологічна оцінка стану церебральних судин у такому разі може розглядатися одним з етапів діагностичного обстеження пацієнтів [24, 25].

Формування аневризм супроводжується порушенням метаболізму колагену в стінці артерій. Відомо, що ІФР-1 впливає на його біосинтез. Деградація колагену в стінці аневризми характеризується збільшенням колагенолітичної активності. Концентрація ІФР-1 в стінці аневризм знижується, що вказує на потенційну роль цього чинника у механізмах

регулювання метаболізму цього білка [26, 27]. Інший можливий механізм формування аневризм і ектазій артерій – підвищена чутливість ендотеліальних і гладеньком'язових клітин до дії ГР під впливом ІФР-1 [28].

Ішемічний інсульт. Найбільш поширена причина інвалідності в неврології – інсульт, який може бути ішемічним та геморагічним. Він супроводжується сенсомоторними і когнітивними порушеннями, є провідною причиною смертності і важкої тривалої непрацездатності у всьому світі. Показана участь ІФР-1 у механізмах ішемічного інсульту.

ІФР, який виробляється макрофагами, підвищує поглинання клітинами і деградацію ліпопротеїнів низької щільності [29]. Порушення регуляції ІФР-1 сприяє розвитку таких судинних захворювань, як атеросклероз і рестеноз [30]. Показано, що у дітей з дефіцитом ГР високий ризик розвитку атеросклерозу і смертності від серцево-судинних захворювань у ранньому віці [31]. В утворенні атеросклеротичної бляшки беруть участь багато чинників і ІФР один з них [32]. З іншого боку, ІФР-1 надає протизапальну дію, знижуючи експресію прозапальних цитокінів і пригнічує оксидативний стрес, що в свою чергу зменшує прогресування атеросклерозу [33].

Між вмістом ІФР-1 у плазмі і ризиком розвитку ішемічного інсульту існує зворотне співвідношення [34]. У плазмі крові після ішемічного інсульту у підлітків і дорослих цей показник значно знижується. При цьому більш низький вміст ІФР-1 пов'язаний з несприятливим прогнозом і підвищеним ризиком смерті [35]. Вміст ІФР-1 в сироватці знижуються з віком, при відсутності фізичних навантажень і при метаболічному синдромі [6]. Навіть після корекції цих факторів, низький вміст ІФР-1 у сироватці крові є чинником підвищеного ризику інсульту [34].

ІФР-1 і нейропротекція. ІФР-1 здійснює нейропротекторну дію на речовину головного мозку при різних патологічних впливах,

зокрема, регулюючи клітинну проліферацію та пригнічуючи клітинний апоптоз і некроз [8]. Він проникає в головний мозок і потенційно може забезпечити швидке та ефективно лікування, щоб запобігти хронічним наслідкам інсульту. Нейропротекторні властивості ІФР-1 при гострому ішемічному інсульті проявляються за рахунок розширювання судин, протизапального та антитромбоцитарного ефектів, а також поліпшення функціонального зв'язку і метаболізму нейронів, регуляції нейромедіаторів і ремієлінізації, що було показано при профілактиці когнітивних порушень у літніх людей, а також при поліпшенні функції при гострому ішемічному інсульті в досліджах на тваринах [36].

Екзогенний ІФР-1 сприяє виживанню нейронів *in vitro* та *in vivo*. У клітинах головного мозку, включаючи нейрони, він інгібує апоптоз, індукований різними стимулами, наприклад, такими, як гіпоксія і екситотоксичність, беручи участь у регуляції кальцію і збільшенні експресії протоонкогена *c-fos* [37, 38]. Активація ІФР-1Р по РІЗК-Akt і *gas-raf*-MEK-ERK шляхах після лігандіндукованої аутофосфорилляції також призводить до інгібування апоптозу і зростання виживання клітин [39, 40].

Ослаблення ІФР-1 сигналізації в ЦНС при патологічних процесах пов'язана і з мітохондріальною дисфункцією [41]. Він сприяє виживанню нейронів за рахунок зниження каспазозалежного апоптозу, що проявляється у збільшенні мітохондріального мембранного потенціалу, зниженні споживання кисню і збільшенні синтезу АТФ, які в свою чергу мінімізують викид цитохрому *c* у цитоплазму [42].

Протекторний ефект ІФР-1 при ішемічному інсульті також пов'язаний з активацією нейрогенерациі [43] і модуляцією нейропластичності через вплив на ріст нейронів, синаптогенез, збудження нейронів і викид нейромедіаторів [44].

In vitro показано, що ІФР-1 бере участь у протекції сенсорних і моторних нейронів

при екситотоксичності та оксидативному стресі [3]. Ендотеліальні клітини судин, які формують гематоенцефалічний бар'єр, після ішемії збільшують секрецію ІФР-1, що зменшує ушкодження нейронів [45]. Астроцити – головний клітинний елемент мозку, який робить важливий внесок у гомеостаз нейронів. ІФР-1 бере участь у їх відповіді на оксидативний стрес як частина загальної реакції, що охоплює всі види клітин мозку. Інгібування ІФР-1 і ІФР-1Р в астроцитах показало, що експресія першого є важливим ключовим моментом у їх виживанні, а також у захисті нейронів в умовах оксидативного стресу за допомогою взаємодії факторів стовбурових клітин, які секретуються астроцитами, з ІФР-1. У останніх ІФР-1 зменшує також вміст прооксидантного тіоредоксинвзаємодіючого білка 1 і активних форм кисню [46].

В експериментах *in vivo* показано, що у щурів після інсульту збільшення ендогенної експресії ІФР-1 супроводжується клітинною проліферацією, ангіогенезом, мієлінізацією, нейрогенезом і зменшенням об'єму зони інфаркту [3, 47, 48]. Нейрогенез поряд з ангіогенезом бере участь у функціональному відновленні після інсульту. Ішемічний інсульт стимулює нейрогенез через різні фактори росту (FGF-2, IGF-1, BDNF, VEGF), а також хемокіни (SDF-1, MCP-1). Ангіогенез, викликаний інсультом, також регулюється багатьма факторами, такими, як eNOS, CSE, VEGF / VEGFR2, Ang-1 / Tie2 та ін. Останні дослідження показали, що при інсульті, можливо, існує взаємозв'язок нейрогенезу і ангіогенезу [49].

ІФР-1 може ефективно застосовуватися при лікуванні м'язової атрофії, яка викликається інсультом, що супроводжується збільшенням експресії ІФР-1 в ЦНС, зниженням апоптозу клітин кори головного мозку, зростанням активації кортикальної Akt і поліпшенням показників рухової функції [48]. При цьому його захисний ефект не залежить від маркерів запалення, як системних (С реактивний білок і фібриноген), так і локальних (ICAM-1) [50].

ІФР-1 і субарахноїдальний крововилив.

Нетравматичний крововилив у субарахноїдальний простір головного мозку (субарахноїдальний крововилив – САК) найчастіше виникає внаслідок розриву артеріальних аневризм. Гострий аневризмальний субарахноїдальний крововилив (АСАК) є захворюванням, важкість якого зумовлена неврологічним дефіцитом, серцево-судинними, ендокринологічними та психологічними порушеннями. Нейроендокринний дефіцит також впливає на відновлення і реабілітацію після АСАК. Ендокринні порушення, ймовірно, розвиваються через близькість гіпоталамуса і гіпофіза до чутливих судинних структур, які можуть постраждати при гострому АСАК. Гідроцефалія, локальні крововиливи, мікроінфаркти, венозний застій, спазм судин і хірургічні маніпуляції також є можливою причиною дисфункції гіпофіза і/або гіпоталамуса [51].

Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи показана в гострій і пізній фазах АСАК [51-54]. Дефіцит ГР є найбільш поширеною нестачею гормонів гіпофіза у пацієнтів з АСАК [54], що може вплинути на якість життя [55]. При ішемічному інсульті та в патологічних клітинних процесах при АСАК ІФР-1 має потенційний вплив на ріст нейронів, їх загибель, апоптоз і нейромодуляцію [40, 41, 56]. Всі ці механізми також можуть брати участь і в гострій фазі АСАК [56]. Дослідники припускають, що низький вміст ІФР-1 у пацієнтів з ішемічним [10, 35, 57] і геморагічним інсультами вказує на несприятливий прогноз [10].

АСАК впливає на якість життя пацієнта. Він може бути причиною різних тривалих неврологічних дефіцитів, порушень психіки, сну, концентрації уваги, тривоги, депресії, може викликати втому, пригніченість [58]. Ці симптоми, ймовірно, пов'язані з ішемією, яка викликана АСАК, а також з дефіцитом функції гіпофіза [55]. Механізм цих змін повністю не зрозумілий,

але цілком допускає пошкодження судин гіпофіза при інсультах.

У критичному періоді захворювання вміст ІФР-1 в сироватці крові може істотно знижуватися [59]. Основна частина пацієнтів з АСАК має концентрацію ІФР-1 в крові значно нижчу від вікових значень [40, 41, 57]. Це, мабуть, відображає недостатність вироблення ГР гіпофізом або зниження його синтезу печінкою. Враховуючи, що ІФР-1 бере участь у судинних ефектах, він, можливо, буде задіяний і у патофізіологічних процесах, пов'язаних з АСАК [58].

Таким чином, захворювання церебральних судин являють собою важливу проблему. Вивчення механізмів розвитку цереброваскулярної патології має значення для розробки ефективного лікування та нових терапевтичних підходів. Дані досліджень на клітинних культурах, клінічних зразках, трансгенних моделях тварин вказують на те, що ІФР-сигналізація, зокрема ІФР-1, відіграє головну роль у ангиогенезі і судинній регуляції. Порушення в системі ІФР впливають на механізми розвитку та функціонування різних структур головного мозку і судин, що може сприяти розвитку патології ЦНС і церебральних судин. Нейропротекторні стратегії, які сприяють виживанню нейронів при патологічних станах, спрямовані переважно на ослаблення гострого пошкодження. ІФР-1 широко експресується в мозку (нейрони, глія), судинах, впливає на розвиток, захист і виживання клітин при дії патологічних факторів. ІФР-1, маючи нейропротекторні властивості, забезпечує комплексний підхід, послаблюючи клітинну загибель і сприяючи репарації. Очевидно, що система ІФР, зокрема ІФР-1, може розглядатися як терапевтична мішень при лікуванні різних неврологічних захворювань, в тому числі, судинної патології головного мозку. Подальші дослідження, можливо, будуть спрямовані на вивчення терапевтичного потенціалу системи ІФР у модуляції патологічних процесів.

О.Ю. Гарматина

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1 В УСЛОВИЯХ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Система инсулиноподобных факторов роста (ИФР) занимает важное место в развитии и росте центральной нервной системы (ЦНС). Экспрессия генов инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и рецепторов ИФР-1 представлена практически во всех отделах головного мозга и в значительной степени сконцентрирована в церебральных сосудах. ИФР-1 участвует в нейрогенезе, ангиогенезе, стимуляции пролиферации клеток и репарации в ответ на повреждение центральной и периферической нервной системы. ИФР-1 оказывает антиоксидантное, противовоспалительное и протекторное действие на ЦНС. В обзоре обсуждаются значение и роль ИФР-1 в сосудистой патологии головного мозга, в частности, при аневризмах, ишемическом инсульте, аневризмальном субарахноидальном кровоизлиянии, а также в нейропротекции.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста 1; церебральные сосуды; аневризмы; инсульт; субарахноидальное кровоизлияние.

O.Yu. Harmatina

INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 UNDER CONDITIONS OF THE BRAIN VASCULAR DISEASES

The system insulin-like growth factors (IGF) occupies an important place in the development and growth of the central nervous system (CNS). Gene expression of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and IGF-1 receptor are represented in all parts of the brain and are heavily concentrated in the cerebral vessels. IGF-1 is involved in neuro-, angiogenesis, in the stimulation of cell proliferation, and repair responses to damage for both the central and peripheral nervous system. IGF-1 exerts antioxidant, anti-inflammatory and protective effects on the CNS. The review discusses the importance and the role of IGF-1 in vascular diseases of the brain, in particular, aneurysms, the ischemic stroke, the aneurysmal subarachnoid hemorrhage, as well as neuroprotection.

Key words: insulin-like growth factor 1; cerebral blood vessels; aneurysms, stroke; subarachnoid hemorrhage.

State Institution "Institute of Neurosurgery named after acad. A.P.Romodanov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

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. *Endocrinol Rev*. 1999;20:761–87.
3. Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, Werther GA. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain. *Endocrinol Rev*. 2005;26:916–43.
4. Benarroch EE. Insulin-like growth factors in the brain and their potential clinical implications. *Neurol*. 2012;79:2148–53.
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. Åberg D, Jood K, Blomstrand C, Jern C, Nilsson M, Isgaard J, Aberg ND. Serum IGF-I levels correlate to improvement of functional outcome after ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):E1055–64.
7. van Bunderen CC, van Nieuwpoort IC, van Schoor NM, Deeg DJ, Lips P, Drent ML. The association of serum insulin-like growth factor-I with mortality, cardiovascular disease, and cancer in the elderly: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4616–24.
8. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*, 2003;13:113–70.
9. Zamykal M, Martens T, Matschke J, Günther HS, Kathagen A, Schulte A, Peters R, Westphal M, Lamszus K. Inhibition of intracerebral glioblastoma growth by targeting the insulin-like growth factor 1 receptor involves different context-dependent mechanisms. *Neuro Oncol*. 2015;17(8):1076–85.
10. van Rijn MJ, Slooter AJ, Bos MJ, Catarino CF, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM, van Duijn CM. Insulin-like growth factor I promoter polymorphism, risk of stroke, and survival after stroke: The rotterdam study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2006;77:24–7.
11. Anisimov VN, Bartke A. The key role of growth hormone-insulin-IGF-1 signaling in aging and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013; 87(3):201–23.
12. Godau J, Herfurth M, Kattner B, Gasser T, Berg D. Increased serum insulin-like growth factor 1 in early idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2010;81:536–8.
13. Knapp J, Teschendorf P, Vogel P, Bruckner T, Böttiger BW, Popp E. Effects of intracerebroventricular application of insulin-like growth factor 1 and its N-terminal tripeptide on cerebral recovery following cardiac arrest in rats. *Resuscitation*. 2013;84(5):684–9.
14. 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.
15. Cacciatori 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.
16. 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.
 17. 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;46:909–23.
 18. 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.
 19. Sonntag WE, Lynch CD, Bennett SA, Khan AS, Thornton PL, Cooney PT, Ingram RL, McShane T, Brunso-Bechtold JK. Alterations in insulin-like growth factor-I gene and protein expression and type I insulin-like growth factor receptors in the brains of ageing rats. *Neuroscience*. 1999;88:269–79.
 20. Cun X, Xie J, Lin S, Fu N, Deng S, Xie Q, Zhong J, Lin Y. Gene profile of soluble growth factors involved in angiogenesis, in an adipose-derived stromal cell/endothelial cell co-culture, 3D gel model. *Cell Prolif*. 2015;48(4):405–12.
 21. Sato Y, Okamura K, Morimoto A, Hamanaka R, Hamaguchi K, Shimada T, Ono M, Kohno K, Sakata T, Kuwano M. Indispensable role of tissue-type plasminogen activator in growth factor-dependent tube formation of human microvascular endothelial cells in vitro. *Exp Cell Res*. 1993;204:223–9.
 22. Foster JA, Rich CB, Miller M, Benedict MR, Richman RA, Florini JR. Effect of age and IGF-I administration on elastin gene expression in rat aorta. *J Gerontol*. 1990;45:B113–8.
 23. Sonntag WE, Lynch CD, Cooney PT, Hutchins PM. Decreases in cerebral microvasculature with age are associated with the decline in growth hormone and insulin-like growth factor I. *Endocrinology*. 1997;138:3515–20.
 24. Kulseng B, Myhre HO. Is insulin growth factor-1 (IGF-1) playing a role for aneurysm formation in patients with pituitary gland tumor? *Int Angiol*. 2006;25(4):433–5.
 25. Manara R, Maffei P, Citton V, Rizzati S, Bommarito G, Ermani M, Albano I, Della Puppa A, Carollo C, Pavesi G, Scanarini M, Ceccato F, Siculo N, Mantero F, Scaroni C, Martini C. Increased rate of intracranial saccular aneurysms in acromegaly: an MR angiography study and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1292–300.
 26. Lindholt JS¹, Martin-Ventura JL, Urbonavicius S, Ramos-Mozo P, Flyvbjerg A, Egidio J, Henneberg EW, Frystyk J. Insulin-like growth factor I - a novel biomarker of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42(5):560–2.
 27. Panek B, Gacko M, Pałka J. Metalloproteinases, insulin-like growth factor-I and its binding proteins in aortic aneurysm. *Int J Exp Pathol*. 2004;85(3):159–64.
 28. Akturk IF¹, Biyik I, Yalcin AA, Isiksacan N, Celik O, Ozturk D, Erturk M. Impact of insulin like growth factor-1 in development of coronary artery ectasia. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;14(4):244–9.
 29. Hochberg Z, Hertz P, Maor G, Oiknine J, Aviram M. Growth hormone and insulin-like growth factor I increase macrophage uptake and degradation of low-density lipoprotein. *Endocrinology*. 1992;131:430–5.
 30. Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The Insulin-Like Growth Factor Axis A Review of Atherosclerosis and Restenosis. *Circul Res*. 2000;86:125–30.
 31. Binay C, Simsek E, Yildirim A, Kosger P, Demiral M, Kılıç Z. Growth hormone and the risk of atherosclerosis in growth hormone-deficient children. *Growth Horm IGF Res*. 2015;25(6):294–7.
 32. Bennet MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1995;95:2266–74.
 33. Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y, Song YH, Titterton J, Delafontaine P. IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2684–90.
 34. Johnsen SP, Hundborg HH, Sorensen HT, Orskov H, Tjønneland A, Overvad K, Jørgensen JO. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5937–41.
 35. Tang JH, Ma LL, Yu TX, Zheng J, Zhang HJ, Liang Hm, Shao P. Insulin-like growth factor-1 as a prognostic marker in patients with acute ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2014;9:e99186.
 36. Lioutas VA, Alfaro-Martinez F, Bedoya F, Chung CC, Pimentel DA, Novak V. Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2015;6(4):264–75.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)- I. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17:305–23.

41. Ribeiro M, Rosenstock TR, Oliveira AM, Oliveira CR, Rego AC. Insulin and IGF-1 improve mitochondrial function in a PI-3K/Akt-dependent manner and reduce mitochondrial generation of reactive oxygen species in Huntington's disease knock-in striatal cells. *Free Radic Biol Med.* 2014;74:129–44.
42. Puche JE, Castilla-Cortazar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *J Transl Med.* 2012;10:1–29.
43. Kooijman R, Sarre S, Michotte Y, De Keyser J. Insulin-Like Growth Factor I: A Potential Neuroprotective Compound for the Treatment of Acute Ischemic Stroke? *Stroke.* 2009;40:e83–8.
44. Madathil SK, Saatman KE. IGF-1/IGF-R Signaling in Traumatic Brain Injury: Impact on Cell Survival, Neurogenesis, and Behavioral Outcome. *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects.* Boca Raton (FL): CRC Press. 2015, Chapter 7.
45. Wang J, Tang Y, Zhang W, Zhao H, Wang R, Yan Y, Xu L, Li P. Insulin-like growth factor-1 secreted by brain microvascular endothelial cells attenuates neuron injury upon ischemia. *FEBS J.* 2013;280:3658–68.
46. Genis L, Davila D, Fernandez S, Pozo-Rodríguez A, Martínez-Murillo R, Torres-Aleman I. Astrocytes require insulin-like growth factor I to protect neurons against oxidative injury. *F1000Research.* 2014, 3.
47. Dempsey RJ, Sailor KA, Bowen KK, Tureyen K, Vemuganti R. Stroke-induced progenitor cell proliferation in adult spontaneously hypertensive rat brain: Effect of exogenous IGF-1 and GDNF. *J Neurochem.* 2003;87:586–97.
48. Chang HC, Yang YR, Wang PS, Kuo CH, Wang RY. The neuroprotective effects of intramuscular insulin-like growth factor-1 treatment in brain ischemic rats. *PLoS ONE.* 2013;8:e64015.
49. Ruan L, Wang B, ZhuGe Q, Jin K. Coupling of neurogenesis and angiogenesis after ischemic stroke. *Brain Res.* 2015;1623:166–73.
50. Ruidavets JB, Luc G, Machez E, Genoux AL, Kee F, Arveiler D, Morange P, Woodside JV, Amouyel P, Evans A, Ducimetière P, Bingham A, Ferrières J, Perret B. Effects of insulin-like growth factor 1 in preventing acute coronary syndromes: The PRIME study. *Atherosclerosis.* 2011;218:464–9.
51. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:1429–38.
52. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, Scaroni C, De Marinis L, Benavenga S, Degli Uberti EC, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: Screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:320–6.
53. Brandt L, Saveland H, Valdemarsson S, Sjöholm H, Reinsturp P. Fatigue after aneurysmal subarachnoid hemorrhage evaluated by pituitary function and 3D-CBF. *Acta Neurol Scand.* 2004;109:91–6.
54. Tanriverdi F, Dagli AT, Karaca Z, Unluhircarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimir F. High risk of pituitary dysfunction due to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after the event. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67:931–7.
55. Kreitschmann-Andermahr I, Poll E, Hutter BO, Reineke A, Kristes S, Gilsbach JM, Saller B. Quality of life and psychiatric sequelae following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Does neuroendocrine dysfunction play a role? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:833–7.
56. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:1341–53.
57. Bondanelli M, Ambrosio MR, Onofri A, Bergonzoni A, Lavezzi S, Zatelli MC, Valle D, Basaglia N, Degli Uberti EC. Predictive value of circulating insulin-like growth factor I levels in ischemic stroke outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3928–34.
58. Visser-Meily JM, Rhebergen ML, Rinkel GJ, van Zandvoort MJ, Post MW. Long-term health-related quality of life after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship with psychological symptoms and personality characteristics. *Stroke.* 2009;40:1526–9.
59. Baxter RC, Hawker FH, To C, Steward PM, Holman SR. Thirty-day monitoring of insulin-like growth factors and their binding proteins in intensive care unit patients. *Growth Horm IGF Res.* 1998;8:455–63.

Матеріал надійшов до редакції 11.12.2015