

АССОЦИАЦИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 СО СТАРЕНИЕМ И РАЗВИТИЕМ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2024-131-140

УДК: 616-092.11

Ильющенко А.К.^{ID*}, Мачехина Л.В.^{ID}, Мельницкая А.А.^{ID}, Стражеско И.Д.^{ID}

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку Ильющенко А.К. E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru

Резюме

Старение представляет собой биологический процесс, который затрагивает множество систем организма и сопровождается изменениями на молекулярном, клеточном и физиологическом уровнях. Одним из ключевых элементов в изучении старения является определение роли инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и инсулиноподобных связывающих белков (ИФРСБ). ИФР, в частности ИФР-1, играют важную роль в регуляции клеточного роста, метаболизма и апоптоза. ИФРСБ, в особенности ИФРСБ-3, регулируют биодоступность ИФР, связывая их и модулируя их взаимодействие с рецепторами. В данной статье рассматриваются преимущественно механизмы действия ИФР-1 и ИФРСБ-3, а также данные клинических исследований, изучающих их роль в процессе старения, долголетию и развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Для исследования связи ИФР и ИФРСБ с процессами старения был проведен поиск по базам статей Scopus и PubMed. Были отобраны фундаментальные и клинические исследования, опубликованные преимущественно в период с 2010 по 2024 год. Поиск проводился по ключевым словам «инсулиноподобные факторы роста», «инсулиноподобные связывающие белки», «старение», «возраст-ассоциированные заболевания».

Ключевые слова: инсулиноподобные факторы роста; инсулиноподобные связывающие белки; старение; возраст-ассоциированные заболевания.

Для цитирования: Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Мельницкая А.А., Стражеско И.Д. Ассоциации ИФР-1 и ИФРСБ-3 со старением и развитием возраст-ассоциированных заболеваний. Проблемы геронауки. 2024; 3(7): 131–140. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-131-140

ASSOCIATIONS OF IGF-1 AND IGFBP-3 WITH AGING AND THE DEVELOPMENT OF AGE-ASSOCIATED DISEASES

Ilyushchenko A.K.^{ID*}, Matchekhina L.V.^{ID}, Melnitskaia A.A.^{ID}, Strazhesko I.D.^{ID}

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

* Corresponding author Ilyushchenko A.K. E-mail: Ilyushchenko_ak@rgnkc.ru

Abstract

Aging is a complex biological process impacting various systems of the body, with changes occurring at molecular, cellular, and physiological levels. This review focuses on the role of insulin-like growth factors (IGFs) and insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) in aging process. IGF-1 is crucial for the regulation of cell growth, metabolism, and apoptosis, while IGFBP-3 modulates the bioavailability of IGFs by binding to them and influencing their receptor interactions. This article outlines the mechanisms of action of IGF-1 and IGFBP-3 and discusses clinical research findings on their significance in aging, longevity, and the development of age-associated diseases. A literature search was conducted using Scopus and PubMed databases, focusing on fundamental and clinical studies. The search utilized keywords such as «insulin-like growth factors», «insulin-like growth factor-binding proteins», «aging» and «age-associated diseases».

Keywords: insulin-like growth factors; insulin-like growth factor-binding proteins; aging, age-related disease.

For citation: Ilyushchenko A.K., Matchekhina L.V., Melnitskaia A.A., Strazhesko I.D. Associations of IGF-1 and IGFBP-3 with aging and the development of age-associated diseases. *Problems of Geroscience*. 2024; 3(7): 131–140. doi: 10.37586/2949-4745-3-2024-131-140

ВВЕДЕНИЕ

Белки семейства инсулиноподобных факторов роста (ИФР) являются белковыми анаболическими гормонами, структурно похожими на инсулин [1]. На долю ИФР-1 приходится около 90% циркулирующих ИФР человека, ИФР-1 является основным медиатором эффектов соматотропного гормона (СТГ). ИФР-2 участвует в регуляции клеточного роста и метаболизма, хотя его роль менее изучена. ИФР-1 продуцируется преимущественно в печени под влиянием СТГ, регуляция оси СТГ/ИФР осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. Белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста (ИФРСБ) представляют собой группу белков, которые модулируют активность ИФР-1. На сегодняшний день известно шесть различных ИФРСБ, каждый из которых обладает своими уникальными функциями и механизмами регуляции. ИФРСБ могут продлевать период циркуляции ИФР-1 в крови, предотвращая его распад, а также регулировать его доступность для рецепторов. ИФРСБ-3 является основным связывающим белком для ИФР-1 [2]. Регуляция оси ИФР/ИФРСБ представлена на рисунке 1.

С возрастом уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 меняются, что влияет на их молярное соотношение и, соответственно, на биологические эффекты. Высокие уровни ИФРСБ-3 могут снижать биодоступность ИФР-1, ограничивая его способность стимулировать клеточный рост и метаболические процессы. ИФР-1 циркулирует в тройном комплексе с ИФРСБ-3 и кислотолабильной субъединицей (ALS) [4, 5]. Этот комплекс

представляет собой форму хранения ИФР-1. Было установлено, что ALS представляет собой гликозилированный белок, его роль заключается в увеличении молекулярной массы комплекса ИФР-1/ИФРСБ-3, что приводит к увеличению периода полувыведения ИФР-1 [6, 7]. Несмотря на значительные достижения в понимании ролей ИФР-1, ИФРСБ-3 и их молярного соотношения, многие их эффекты в старении и развитии возраст-ассоциированных заболеваний остаются не до конца изученными.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИФР-1 И ИФРСБ-3

Экспрессия генов, кодирующих ИФР и ИФРСБ, регулируется множеством факторов, а уровни ИФР и ИФРСБ изменяются в зависимости от возраста, пола, статуса питания и наличия заболеваний [8]. ИФР и ИФРСБ могут подвергаться различным посттрансляционным модификациям, таким как фосфорилирование и гликозилирование, что влияет на их активность и стабильность. Эти модификации могут быть критически значимыми для их биологической функции и взаимодействия с рецепторами. Помимо транспортировки ИФР в кровотоке, ИФРСБ играют важную роль в интраклеточной среде в качестве регуляторов внутриклеточной передачи сигнала ИФР-1R. Действие ИФРСБ на поверхности клетки заключается в высокоаффинном связывании ИФР-1 или ИФР-2, предотвращающем доступ к рецептору [9]. ИФР и ИФРСБ играют ключевую роль в регуляции

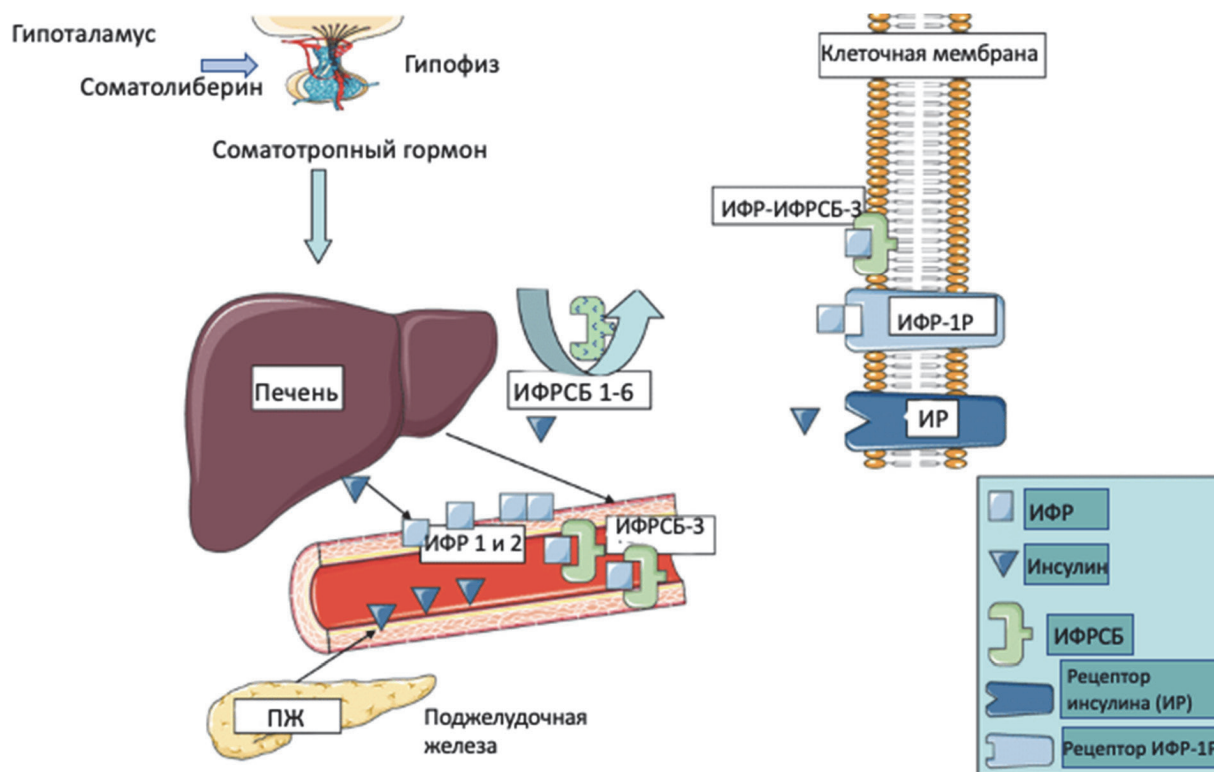


Рисунок 1. Регуляция оси ИФР/ИФРСБ, адаптировано из [3]

Комментарий к рисунку: СТГ поступает в печень, где стимулирует производство ИФР. ИФР-1 и ИФР-2 поступают в кровоток, где они в основном связаны с ИФРСБ. ИФР-1 может связываться со своим специфическим рецептором (ИФР-1Р), активируя внутриклеточные сигнальные пути. Также ИФР-1 может оказывать действие, связываясь с рецепторами инсулина. Рисунок по лицензии CC BY из Lauszus F. Fetal Growth and Renovascular Function. A Review on Pathophysiology in type 1 Diabetic Pregnancy, 2019. doi:10.13140/RG.2.2.18215.19360.

клеточного роста и метаболизма через активацию различных сигнальных путей, таких как PI3K/Akt и MAPK [10]. PI3K (фосфатидилинозитид-3-киназа) и Akt (также известная как протеинкиназа B) являются ключевыми компонентами одного из основных сигнальных путей, который регулирует множество клеточных процессов, включая рост, выживание, метаболизм и синтез белка. MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы) представляют собой семейство серин-треониновых протеинкиназ, которые играют важную роль в передаче сигналов от клеточной поверхности к ядру. Нарушения в регуляции этих сигнальных путей могут приводить к различным патологическим состояниям, связанным со старением, появлению возраст-ассоциированных заболеваний.

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ИФР И ИФРСБ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3 неодинаковы в течение жизни, что существенно влияет на их биологические эффекты [11]. Уровень ИФР-1 у плода начинает повышаться с 18 недель гестации и продолжает увеличиваться до 40 недель. Это увеличение связано с интенсивным ростом и развитием плода в утробе матери. В детском возрасте продолжается процесс увеличения концентрации ИФР-1 и ИФРСБ-3 до периода полового созревания, в который уровни достигают максимальных значений [12]. После завершения полового созревания уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 начинают

снижаться. Это снижение продолжается на протяжении всей жизни человека и может влиять на процессы старения и возникновение возраст-ассоциированных заболеваний. Уровни ALS в меньшей степени зависят от возраста, чем ИФР-1 и ИФРСБ-3 [13]. Это может указывать на то, что ALS играет роль поддержания стабильности оси ИФР/ИФРСБ. Изменения концентраций ИФР-1 и ИФРСБ-3 на разных этапах жизни человека играют ключевую роль в регуляции роста, развития и скорости метаболических процессов. Высокие уровни ИФР и ИФРСБ в период гестации и полового созревания способствуют интенсивному росту и развитию, тогда как их снижение в зрелом возрасте может способствовать процессам старения и возникновению возраст-ассоциированных заболеваний. Тем не менее снижение активности оси СТГ/ИФР-1 может служить защитной реакцией для уменьшения риска онкологических заболеваний [14]. Понимание этих механизмов позволяет разрабатывать новые подходы к лечению и профилактике различных возраст-ассоциированных заболеваний с учетом оптимального уровня активности данной оси в конкретном клиническом случае.

СЛОЖНОСТИ ТРАНСЛЯЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

Ось СТГ/ИФР-1/ИФРСБ-3 играет ключевую роль в регуляции роста и метаболизма как у человека,

так и у млекопитающих. У млекопитающих ИФР-1 и ИФР-2 связываются с 6 структурно связанными белками (ИФРСБ-1 — ИФРСБ-6), что делает регуляцию оси схожей с регуляцией у человека [15]. У других видов количество ИФРСБ может варьироваться; например, у кур отсутствуют ИФРСБ-4 и -6, тогда как у рыб может быть до 4 изоформ каждого ИФРСБ в процессе дупликации генома [16, 17]. Многие беспозвоночные имеют большее количество инсулиноподобных пептидов, например, геном *Caenorhabditiselegans* содержит около 40 ИФРСБ, а геном *Drosophilamelanogaster* содержит 8 ИФРСБ. Несмотря на то что основные механизмы регуляции схожи с таковыми у человека, существуют важные различия. Животные модели, такие как мыши и крысы, широко используются для изучения оси ИФР/ИФРСБ из-за их генетической и физиологической схожести с человеком. Однако генетические мутации и полиморфизмы в генах, связанных с ИФР, могут существенно влиять на биологические эффекты. Например, полиморфизмы гена рецептора ИФР-1Р связаны с различными физиологическими изменениями и продолжительностью жизни у различных видов животных [18]. Карликовые мыши и крысы, у которых снижена активность оси СТГ/ИФР-1, живут дольше своих обычных сородичей [19]. Это связано с тем, что снижение активности ИФР-1 приводит к снижению скорости метаболизма и уменьшению риска возрастных заболеваний, таких как онкологические заболевания и сахарный диабет. Также влияние эпигенетических механизмов может различаться, что приводит к разной экспрессии генов ИФР и ИФРСБ и, соответственно, к различиям в биологических эффектах оси ИФР у человека и животных. Животные модели не всегда адекватно отражают патогенез человеческих заболеваний. Например, многие модели рака у животных не полностью воспроизводят сложность и гетерогенность опухолей человека [20]. Создание генетически модифицированных животных моделей с нокаутом или сверхэкспрессией генов ИФР и ИФРСБ позволяет детально изучать их функции и взаимодействия. Эти модели могут предоставить ценные данные для понимания механизмов заболеваний, связанных с дисрегуляцией оси ИФР/ИФРСБ у человека. Тем не менее трансляция результатов подобных исследований затруднена в связи с невозможностью проведения подобных исследований в клинической практике. Необходимы дополнительные исследования, учитывающие межвидовые различия и сложность человеческой биологии, чтобы обеспечить точные и эффективные терапевтические интервенции.

ИФР-1 И ДОЛГОЛЕТИЕ

Данные о роли системы СТГ/ИФР/ИФРСБ в регуляции продолжительности жизни человека противоречивы [21]. В исследовании Paolisso описано повышенное соотношение ИФР-1/ИФРСБ-3 в плазме у здоровых долгожителей по сравнению с пожилыми людьми [22]. Соотношение ИФР-1/ИФРСБ-3 у долгожителей (участников в возрасте более 100 лет)

в плазме было выше, чем у пожилых участников (75–99 лет). Были также получены данные о различиях в чувствительности к действию инсулина у пожилых людей и долгожителей. Исследователи предположили, что сохраненное действие инсулина у долгожителей может вызывать более оптимальную выработку ИФР-1, в то время как концентрация ИФРСБ-3 при этом снижается. *In vitro* было показано, что ИФР-1 может связываться с рецептором инсулина, но со сродством всего 1–5% по сравнению с инсулином [23]. Среди других возможных молекулярных механизмов ИФР-1 может улучшать действие инсулина за счет взаимодействия между путем передачи сигнала инсулина и путем передачи сигнала ИФР-1 [24, 25]. Наконец, в некоторых исследованиях сообщалось о появлении гибридных рецепторов инсулина/ИФР-1 [26, 27]. Эти рецепторы имеют большее сродство к ИФР-1, чем к инсулину, и поэтому для активации требуются более низкие уровни свободного ИФР-1, чем для инсулиновых рецепторов. *In vivo* наиболее убедительные данные о влиянии ИФР-1 на действие инсулина были получены в исследованиях по изучению метаболических эффектов введения рекомбинантного человеческого ИФР-1 (рКИФР-1). В исследовании Hussain продемонстрировано, что 5-дневная инфузия рКИФР-1 увеличивала как концентрацию, так и чувствительность к инсулину у здоровых добровольцев [28]. Инсулин повышает биодоступность ИФР-1, поскольку он увеличивает концентрацию ИФР-1, не влияя на концентрацию ИФРСБ-3 в плазме [29]. Таким образом, конечным эффектом является увеличение молярного соотношения ИФР-1/ИФРСБ-3 в плазме.

Не во всех исследованиях старения человека были получены схожие результаты, в исследовании Agai описаны относительно низкие уровни ИФР-1 в сыворотке крови японских долгожителей [30]. Результаты могут указывать на то, что даже в очень пожилом возрасте продолжается возраст-ассоциированное снижение ИФР-1. Тем не менее долгожители данного исследования с более низким уровнем ИФР-1 имели хуже когнитивный статус. В регуляции оси ИФР играют роль как генетические, так и эпигенетические факторы. В Лейденском исследовании долголетия участвовала 421 семья, состоящая как минимум из двух долгоживущих братьев и сестер европеоидной расы, их потомков и партнеров в качестве контрольной группы. В этих группах глюкоза и инсулин в сыворотке были биомаркерами здорового старения (низкие уровни глюкозы и инсулина считались здоровыми) [31, 32]. У долгожителей с самым низким соотношением циркулирующих ИФР-1/ИФРСБ-3 наблюдалась лучшая выживаемость. Потомки демонстрировали лучшую чувствительность к инсулину по сравнению с их партнерами, в то время как в обеих группах наблюдались одинаковые уровни ИФР-1 и ИФРСБ-3 в сыворотке крови натошак. Перекрестное взаимодействие между инсулином и ИФР-1 в печени играет важную роль в регуляции метаболических процессов и клеточного роста. В Лейденском исследовании долгожителей разделили на группы в соответствии с их уровнями

ИФР-1, ИФРСБ-3 и молярным соотношением ИФР-1/ИФРСБ-3. В данном исследовании также оценивалось функциональное состояние по шкалам инструментальной активности повседневной жизни (IADL). По сравнению с другими группами долгожители с самым высоким соотношением ИФР-1/ИФРСБ-3 имели более высокие баллы по IADL. Результаты свидетельствуют о том, что ось ИФР-1/ИФРСБ-3 связана с повышением выживаемости и лучшим функциональным состоянием у долгожителей из Лейденского исследования. В исследовании Milman, напротив, было показано, что низкие уровни ИФР-1 предсказывают лучшую выживаемость у долгожителей [33]. Противоречивые результаты оценки уровня ИФР-1/ИФРСБ-3 у долгожителей, вероятно, отражают сложность системы ИФР-1 и этнические различия в участвующих популяциях. Кроме того, долгожители часто сравнивают с контрольной группой более молодого возраста. Таким образом, в большинстве исследований было невозможно сделать вывод, связаны ли различия ИФР-1 между обеими группами с разной продолжительностью жизни или отражают физиологическое возрастное снижение ИФР-1.

Потомки долгожителей представляют собой еще одну интересную модель для определения важных факторов, влияющих на человеческое долголетие и здоровое старение. Данные мировых исследований позволяют предположить, что потомки долгожителей здоровее представителей тех же демографических когорт и биологически (эпигенетически) моложе своего хронологического возраста [34, 35]. Эти исследования показывают, что родственники долгожителей имеют более высокую вероятность жить дольше и реже иметь возраст-ассоциированные заболевания [36, 37]. Изучение потомков долгожителей имеет важное преимущество, заключающееся в наличии подходящей демографически подобранной контрольной группы. В нескольких исследованиях ось ИФР-1/инсулин была охарактеризована у потомков долгожителей и соответствующей контрольной группы. В исследовании Vitale оценили биологическую активность циркулирующего ИФР-1, измеренную с помощью анализа активации киназного рецептора ИФР-1 у долгожителей, потомков долгожителей и потомков контрольной группы. У долгожителей и их потомков была относительно более низкая биологическая активность циркулирующего ИФР-1 по сравнению с контрольной группой. Интересно, что биоактивность ИФР-1 у потомков долгожителей обратно пропорциональна чувствительности к инсулину [34]. В исследовании Suh оценивали уровни ИФР-1 в сыворотке у потомков евреев-ашкенази долгожителей и у контрольной группы того же возраста [38]. У потомков женщин-долгожителей уровень ИФР-1 в сыворотке был на 35% выше, чем у контрольной группы. Исследователи предположили, что разница может представлять собой компенсаторную реакцию на снижение передачи сигналов рецептора ИФР-1.

В подтверждение потенциальной роли системы СТГ/ИФР-1/инсулин в долголетии человека проведено

множество генетических исследований. Было идентифицировано несколько генетических локусов, связанных с циркулирующими уровнями ИФР-1 и ИФРСБ-3, потенциально способными влиять на старение [39]. Полногеномный анализ, проведенный среди долгожителей и представителей более молодой популяции (моложе 60 лет), показал четкую связь между генетическими вариациями генов, участвующих в регуляции оси инсулин/ИФР-1, и продолжительностью жизни человека [40]. В проспективном исследовании Heemst женщины с генетическим профилем, ассоциированным со снижением сигнальной активности оси инсулин/ИФР-1, имели большую продолжительность жизни [41]. ИФРСБ-3 играет важную роль в регуляции старения. В полногеномном исследовании среди китайских долгожителей полиморфизм гена ИФРСБ-3 ассоциируется с долголетием [42]. Снижение уровня ИФРСБ-3 способствует активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR под воздействием ИФР-1 в процессе старения клеток, что предполагает, что ИФРСБ-3 может играть ключевую роль в старении и служить важным маркером старения.

АССОЦИАЦИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Множество клинических исследований подтверждает влияние оси ИФР/ИФРСБ на прогрессирование онкологических заболеваний (рис. 2). Активация оси ИФР/ИФРСБ стимулирует рост клеток, пролиферацию, выживание и метастазирование через активацию основных молекулярных путей [44].

Клинические исследования также показали, что сниженные уровни ИФРСБ-3 связаны с высокой вероятностью возникновения онкологических заболеваний, и именно снижение уровня ИФРСБ-3, а не увеличение ИФР-1, может запускать развитие данной группы заболеваний [45]. ИФРСБ-3 взаимодействует с ретиноидным X-рецептором (RXR α), который играет роль в регуляции других ядерных рецепторов, таких как рецептор ретиноевой кислоты (RAR), рецептор витамина D (VDR) и рецептор, активируемый пролифераторомпероксисом (PPAR γ) [46]. Это взаимодействие делает ИФРСБ-3 потенциальным регулятором транскрипции, влияющим на рост и дифференцировку клеток. ИФРСБ-3 может индуцировать апоптоз через каспазы-8 и -9, а также через взаимодействие с рецепторами TME219 и LRP1. В некоторых системах он действует совместно с другими агентами, такими как химиотерапевтические препараты. Существуют данные о том, что ИФРСБ-3 участвует в репарации двуцепочечных разрывов ДНК, взаимодействуя с EGFR и ДНК-зависимой протеинкиназой [47, 48].

Таким образом, ИФРСБ-3 играет многофункциональную роль в различных биологических процессах, репарации ДНК и аутофагии.

ИФРСБ-3 участвует в развитии различных типов рака, таких как рак легких, плоскоклеточный рак

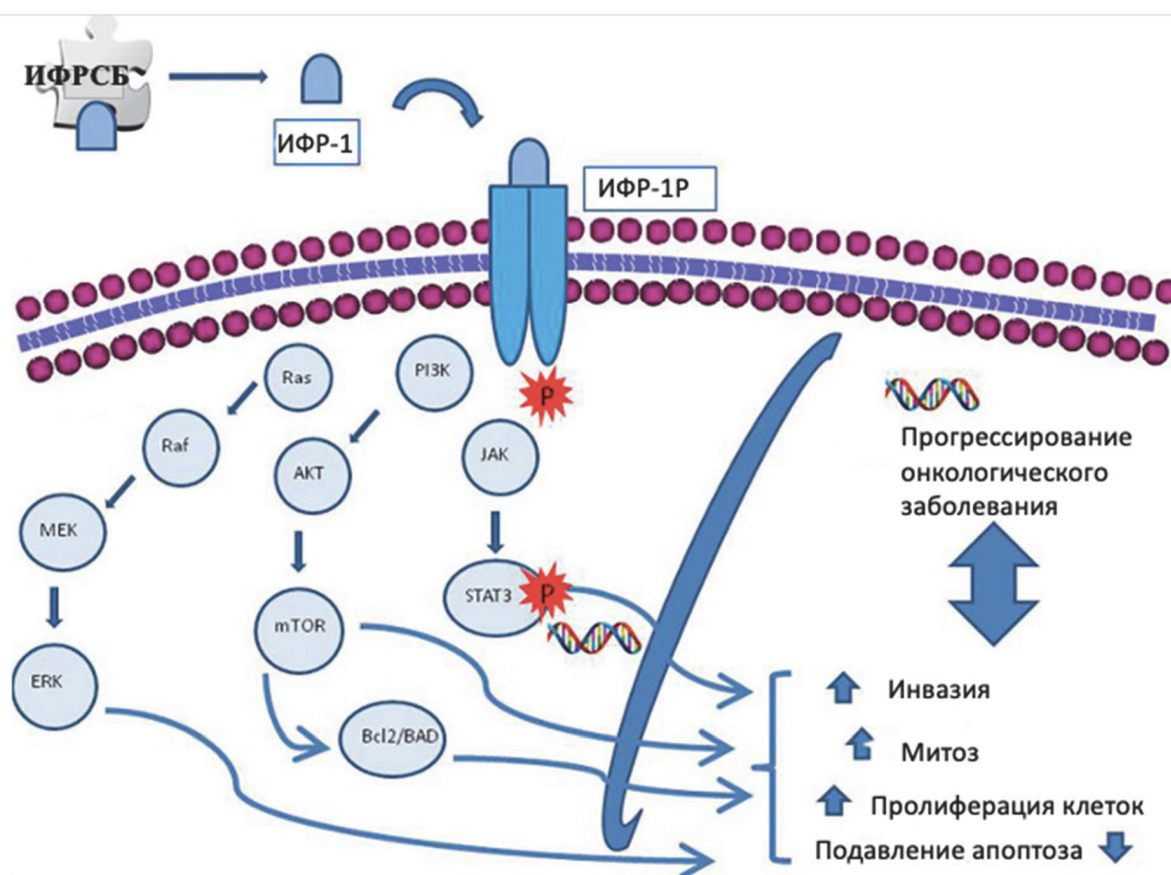


Рисунок 2. Роль оси ИФР/ИФРСБ в прогрессировании онкологических процессов. Рисунок по лицензии CC BY из Ianza A, Sirico M, Bernocchi O, et al. Role of the IGF-1 Axis in Overcoming Resistance in Breast Cancer. Front Cell Dev Biol. 2021;9:641449. doi:10.3389/fcell.2021.641449

Комментарий к рисунку:

- PI3K (фосфатидилинозитид-3-киназа) — фермент, который участвует в сигнальной передаче, регулирующей рост, метаболизм и выживание клеток.
- JAK (тирозинкиназа) участвует в передаче сигналов от рецепторов цитокинов к ядру клетки, инициируя сигнальные пути роста и иммунного ответа.
- STAT3 (сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT) участвует в регуляции экспрессии генов, связанных с ростом клеток и воспалительными процессами.
- RAF (представитель семейства серин-треониновых протеинкиназ) активирует каскад сигнальных белков, ответственных за рост и дифференцировку клеток.
- MEK — промежуточная киназа в MAPK пути (митоген-активируемые протеинкиназы).
- ERK (киназа, регулируемая внеклеточными сигналами) участвует в регуляции роста клеток и их выживания через активацию генов в ядре клетки.
- AKT (протеинкиназа B) — центральный компонент в пути PI3K, регулирует метаболизм, рост и выживание клеток.
- mTOR (киназа, мишень рапамицина) регулирует клеточный метаболизм, рост и пролиферацию.
- BCL2 — антиапоптотический белок, предотвращающий клеточную смерть.
- BAD — проапоптотический белок, который активирует апоптоз.

головы и шеи, рак груди, плоскоклеточная карцинома полости рта, хондросаркома, аденокарцинома предстательной железы. Клинические исследования показали, что сниженный уровень ИФРСБ-3 связан с высокой вероятностью возникновения мелкоклеточного рака легких. ИФРСБ ингибирует ангиогенез опухоли и рост при немелкоклеточном раке легких и плоскоклеточной карциноме головы и шеи [49]. Снижение уровня ИФРСБ-3 приводит к высвобождению ингибитора сигнального пути Wnt (сигнального пути, регулирующего гомеостаз тканей) и увеличению экспрессии Cullin-7 (белка, играющего роль в регуляции убиквитин-протеасомной системы) [50]. Эти функции ИФРСБ-3 делают его важной мишенью для

исследований и потенциальной терапевтической интервенции онкологических заболеваний.

АССОЦИИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Исследования взаимосвязи ИФР и ИФРСБ с когнитивными функциями привлекают все больше внимания ученых. ИФР-1 и ИФР-2 играют важную роль в поддержании нейропластичности и когнитивного здоровья, ИФРСБ-3 также участвует в регуляции этих процессов. Используя данные британской когорты, авторы исследования Salzmann изучали ассоциации ИФР-1, ИФР-2 и ИФРСБ-3 (измеренные в возрасте

53 и 60–64 лет) с когнитивными показателями в возрасте 60–64 лет и 69 лет (тест на запоминание слов (WLT) и визуальный поиск букв (VLS) и когнитивным состоянием в возрасте 69–71 года (когнитивный экзамен Эдденбрука III (ACE-III), а также оценивали показатели нейровизуализации [51]. Более высокие уровни ИФР-1 и ИФР-2 в возрасте 53 лет были связаны с более высокими показателями ACE-III, соотношение ИФР-1/ИФРСБ-3 в возрасте 60–64 лет было отрицательно ассоциировано с показателями VLS в возрасте 69 лет. Подобные результаты авторы объясняют тем, что ИФРСБ-3 влияет на когнитивные функции независимо от ИФР-1, была показана роль ИФРСБ в пролиферации и выживании клеток мозга [9, 17]. Оценка уровней ИФР-1, ИФРСБ-3 и их соотношения в крови может быть полезна для мониторинга когнитивного статуса и прогнозирования риска когнитивных нарушений. В исследовании Wennberg изучались связи между показателями в сыворотке ИФР-1, ИФРСБ-3 и соотношения ИФР-1/ИФРСБ-3 с когнитивными функциями у 1320 участников в возрасте 50–95 лет без когнитивных нарушений, включенных в исследование старения клиники Майо [52]. Среди женщин более высокие уровни соотношения ИФР-1 и ИФРСБ-3 были связаны с лучшими показателями внимания, визуально-пространственной и глобальной когнитивной сфер. ИФРСБ-3 проявляет пролиферативные и антипролиферативные эффекты как через ось ИФР-1/ИФРСБ-3, так и независимо от ИФР-1, его роль в функционировании и познании еще не полностью выяснена.

АССОЦИИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

ИФР-1, полипептидный гормон, структурно и функционально похожий на инсулин, проявляет ряд эффектов, которые могут потенциально снижать

риск сахарного диабета 2 типа (СД2) [53, 54]. ИФР-1 увеличивает поглощение глюкозы, а функциональная инактивация рецептора ИФР-1 в скелетных мышцах мышц приводит к развитию резистентности к инсулину и диабету [55]. В исследовании Rajpathak получили данные о положительной связи между циркулирующим уровнем ИФРСБ-3 и риском СД2 у женщин в Соединенных Штатах [56]. В проспективном исследовании высокий уровень ИФРСБ-3 был положительно связан с риском СД2. Кроме того, наблюдалось снижение риска СД2 у лиц с более низким соотношением ИФР-1/ИФРСБ-3, тогда как связь между ИФР-1 и риском СД2 не была статистически значимой. Эти данные указывают на роль ИФРСБ-3 в риске развития СД2, которая не зависит от ИФР-1. Таким образом, мониторинг уровней данных маркеров может быть полезен для оценки риска СД2 и разработки новых терапевтических стратегий, направленных на профилактику и лечение нарушений углеводного обмена.

АССОЦИИИ ИФР-1 И ИФРСБ-3 С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОСТНО- МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Доказано многофакторное анаболическое влияние оси ИФР/ИФРСБ на костную систему (рис. 3). Ось ИФР/ИФРСБ может оказывать влияние на костную ткань за счет эффектов циркулирующего ИФР-1 как в свободной форме, так и в комплексе с ИФРСБ, в том числе в тройном комплексе с ALS. Кроме того, анаболический эффект может достигаться за счет места продуцируемого ИФР-1 в костной ткани. ИФР-1 действует на костную ткань как аутокринно, так и паракринно, стимулируя рост и ремоделирование структурных компонентов кости [58].

Существуют данные о том, что высокий уровень ИФРСБ-3 может быть ассоциирован с уменьшением

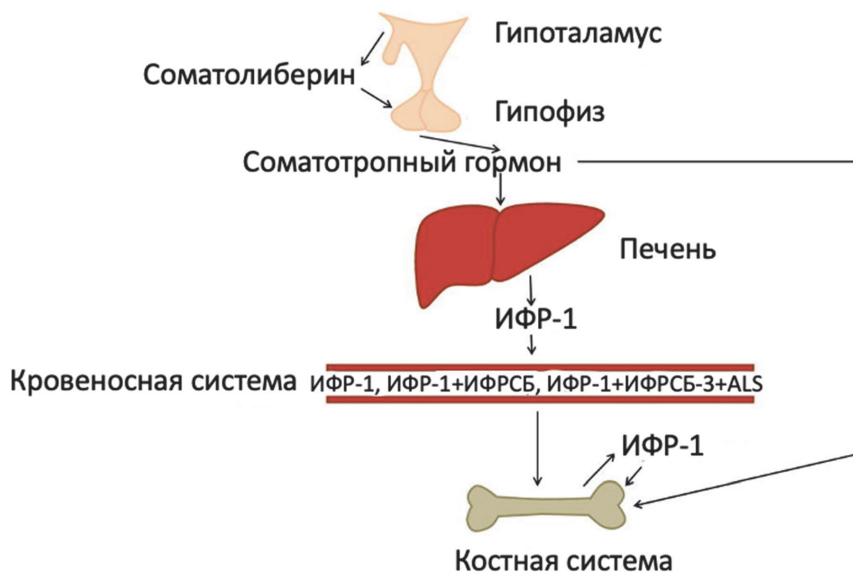


Рисунок 3. Влияние оси ИФР/ИФРСБ на костную систему. Рисунок по лицензии CC BY из Lindsey RC, Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. Mol Cell Endocrinol. 2016;432:44-55. doi:10.1016/j.mce.2015.09.017.

мышечной массы. В исследовании Elloimi пришли к выводу, что ИФРСБ-3 может ухудшать миогенез и усиливать деградацию мышечного белка, что является основной характеристикой мышечного истощения, путем ингибирования сигнального пути ИФР-1 [59]. В исследовании Shi были выявлены более высокие уровни ИФРСБ-3 у женщин с остеопорозом по сравнению со здоровой контрольной группой [60]. Будущие исследования должны фокусироваться на углубленном изучении молекулярных механизмов, через которые ИФРСБ-3 влияет на мышечный и костный метаболизм, для разработки новых терапевтических подходов, направленных на профилактику и лечение возраст-ассоциированных заболеваний, таких как саркопения и остеопороз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение уровней ИФР-1 связано с уменьшением способности к регенерации и пролиферации тканей, что может способствовать развитию хронических возраст-ассоциированных заболеваний. Понимание роли ИФР и ИФРСБ в процессах старения открывает новые перспективы для разработки методов ранней диагностики и лечения возрастных патологий. Дальнейшие исследования также могут способствовать улучшению стратегий по профилактике возрастных изменений и повышению продолжительности здоровой жизни. Однако существуют трудности, связанные с использованием ИФР-1 как биомаркера старения, включая вариабельность уровней ИФР-1 в зависимости от генетических факторов, образа жизни и наличия хронических заболеваний. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных уровней ИФР-1 и ИФРСБ-3, при которых достигается баланс между замедлением процессов старения и минимизацией рисков развития онкологических заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке программы «Приоритет 2030».

Acknowledgments. This work was carried out with financial support from the Priority 2030 programme.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

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

Участие авторов. Ильющенко А.К. — разработка дизайна статьи, сбор и интерпретация данных, написание итоговой версии статьи.

Мачехина Л.В. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных, написание текста статьи.

Мельницкая А.А. — сбор и интерпретация данных.

Стражеско И.Д. — разработка дизайна статьи, интерпретация данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ORCID АВТОРОВ:

Ильющенко А.К. — 0000-0002-3544-5347

Мачехина Л.В. — 0000-0002-2028-3939

Мельницкая А.А. — 0009-0009-0858-2053

Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dorandish S., Devos J., Clegg B., et al. Biochemical determinants of the IGFBP-3-hyaluronan interaction. *FEBS Open Bio.* 2020;10(8):1668-1684. doi: 10.1002/2211-5463.12919
2. Shen Y., Zhang J., Zhao Y., et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2015;174(4):419-427. doi: 10.1007/s00431-014-2406-3
3. Lauszus F. Fetal Growth and Renovascular Function. A Review on Pathophysiology in type 1 Diabetic Pregnancy, 2019. doi: 10.13140/RG.2.2.18215.19360
4. Lepenies J., Wu Z., Stewart P.M., Strasburger C.J., Quinkler M. IGF-1, IGFBP-3 and ALS in adult patients with chronic kidney disease. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20(2):93-100. doi: 10.1016/j.ghir.2009.10.002
5. Baxter R.C. Endocrine and cellular physiology and pathology of the insulin-like growth factor acid-labile subunit. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20(7):414-425. doi: 10.1038/s41574-024-00970-4
6. Arosio M., Garrone S., Bruzzi P., Faglia G., Minuto F., Barreca A. Diagnostic value of the acid-labile subunit in acromegaly: evaluation in comparison with insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein-1, -2, and -3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1091-1098. doi: 10.1210/jcem.86.3.7288
7. Baxter R.C. Characterization of the acid-labile subunit of the growth hormone-dependent insulin-like growth factor binding protein complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):265-272. doi: 10.1210/jcem-67-2-265
8. Baxter R.C. Signaling Pathways of the Insulin-like Growth Factor Binding Proteins. *Endocr Rev.* 2023;44(5):753-778. doi: 10.1210/edrev/bnad008
9. Mani A.M., Fenwick M.A., Cheng Z., Sharma M.K., Singh D., Wathes D.C. IGF1 induces up-regulation of steroidogenic and apoptotic regulatory genes via activation of phosphatidylinositol-dependent kinase/AKT in bovine granulosa cells. *Reproduction.* 2010;139(1):139-151. doi: 10.1530/REP-09-0050
10. Ghafouri-Fard S., Abak A., Mohaqiq M., Shoorei H., Taheri M. The Interplay Between Non-coding RNAs and Insulin-Like Growth Factor Signaling in the Pathogenesis of Neoplasia. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:634512. doi: 10.3389/fcell.2021.634512
11. Rudd B.T., Rayner P.H., Thomas P.H. Observations on the role of GH/IGF-1 and sex hormone binding globulin (SHBG) in the pubertal development of growth hormone deficient (GHD) children. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1986;279:164-169. doi: 10.1530/acta.0.112s164
12. Adams M.L. Differences Between Younger and Older US Adults With Multiple Chronic Conditions. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E76. doi: 10.5888/pcd14.160613
13. Juul A., Møller S., Mosfeldt-Laursen E., et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4408-4415. doi: 10.1210/jcem.83.12.5311
14. Majchrzak-Baczmańska D., Malinowski A. Does IGF-1 play a role in the biology of endometrial cancer? *Ginekolog Pol.* 2016;87(8):598-604. doi: 10.5603/GP.2016.0052
15. Nicholls A.R., Holt R.I. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1. *Front Horm Res.* 2016;47:101-114. doi: 10.1159/000445173

16. Allard J.B., Duan C. IGF-binding proteins: why do they exist and why are there so many? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:117. doi: 10.3389/fendo.2018.00117
17. Mazerbourg S., Monget P. Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins and IGFBP Proteases: A Dynamic System Regulating the Ovarian Folliculogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:134. doi: 10.3389/fendo.2018.00134
18. Song F., Zhou X.X., Hu Y., Li G., Wang Y. The Roles of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein Family in Development and Diseases. *Adv Ther*. 2021;38(2):885-903. doi: 10.1007/s12325-020-01581-x
19. Ruiz-Torres A., Soares de Melo Kirzner M. Ageing and longevity are related to growth hormone/insulin-like growth factor-1 secretion. *Gerontology*. 2002;48(6):401-407. doi: 10.1159/000065507
20. Cai Q., Dozmorov M., Oh Y. IGFBP-3/IGFBP-3 Receptor System as an Anti-Tumor and Anti-Metastatic Signaling in Cancer. *Cells*. 2020;9(5):1261. doi: 10.3390/cells9051261
21. Vitale, Giovanni & Pellegrino, Giuseppe & Voller, Maria & Hofland, Leo. (2019). ROLE of IGF-1 System in the Modulation of Longevity: Controversies and New Insights From a Centenarians' Perspective. *Frontiers in Endocrinology*. 10. 27. doi: 10.3389/fendo.2019.00027
22. Paolisso G., Ammendola S., Del Buono A., et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2204-2209. doi: 10.1210/jcem.82.7.4087
23. Orskov H. Somatostatin, growth hormone, insulin-like growth factor-1, and diabetes: friends or foes? *Metabolism*. 1996;45(8 Suppl 1):91-95. doi: 10.1016/s0026-0495(96)90094-3
24. Moses A.C., Young S.C., Morrow L.A., et al. 1996 Recombinant human insulin like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type diabetes. *Diabetes*. 45:91-100
25. Skolnik E.Y., Lee C.H., Batzer A., et al. 1993 The SH2/SH3 domain containing protein GRB2 interacts with tyrosine-phosphorylated IRS1 and Shc: implications for insulin control of signalling. *EMBO J*. 12:1929-1936
26. Moxham C.P., Duronio V., Jacobs S. Insulin-like growth factor I receptor beta-subunit heterogeneity. Evidence for hybrid tetramers composed of insulin-like growth factor I and insulin receptor heterodimers. *J Biol Chem*. 1989;264(22):13238-13244
27. Guevara-Aguirre J., Bautista C., Torres C., et al. Insights from the clinical phenotype of subjects with Laron syndrome in Ecuador. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(1):59-70. doi: 10.1007/s11154-020-09602-4
28. Hussain M.A., Schmitz O., Mengel A., et al. 1993. Insulin like growth factor I stimulates lipid oxidation, reduces protein oxidation, and enhances insulin sensitivity in humans. *J Clin Invest*. 92:2249-2256
29. Brismar K., Fernquist-Forbes E., Wahren J., et al. 1994 Effect of insulin on the hepatic production of insulin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3 and IGF-I in insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 79:872-878
30. Arai Y., Hirose N., Yamamura K., et al. Serum insulin-like growth factor-1 in centenarians: implications of IGF-1 as a rapid turnover protein. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. (2001) 56:M79-82. doi: 10.1093/gerona/56.2.M79
31. Deelen J., van den Akker E.B., Trompet S., et al. Employing biomarkers of healthy ageing for leveraging genetic studies into human longevity. *Exp Gerontol*. (2016) 82:166-74. doi: 10.1016/j.exger.2016.06.013
32. van der Spoel E., Rosing M.P., Houwing-Duistermaat J.J., et al. Association analysis of insulin-like growth factor-1 axis parameters with survival and functional status in nonagenarians of the Leiden Longevity Study. *Aging* (2015) 7:596-63. doi: 10.18632/aging.100841
33. Milman S., Atzmon G., Huffman D.M., et al. Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity. *Aging Cell*. 2014;13(4):769-771. doi: 10.1111/ace.12213
34. Vitale G., Brugi M., Ogliari G., et al. Low circulating IGF-I bioactivity is associated with human longevity: findings in centenarians' offspring. *Aging* (2012) 4:580-89. doi: 10.18632/aging.100484
35. Horvath S., Pirazzini C., Bacalini M.G., et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging* (2015) 7:1159-70. doi: 10.18632/aging.100861
36. Bucci L., Ostan R., Cevenini E., et al. Centenarians' offspring as a model of healthy aging: a reappraisal of the data on Italian subjects and a comprehensive overview. *Aging (Albany, NY)*. (2016) 8:1-11. doi: 10.18632/aging.100912
37. Caselli G., Pozzi L., Vaupel J.W., et al. Family clustering in Sardinian longevity: a genealogical approach. *Exp Gerontol*. (2006) 41:727-36. doi: 10.1016/j.exger.2006.05.009
38. Suh Y., Atzmon G., Cho M.O., et al. Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2008) 105:3438-42. doi: 10.1073/pnas.0705467105
39. Teumer A., Qi Q., Nethander M., et al. Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits. *Aging Cell*. 2017 Aug;16(4):898. doi: 10.1111/ace.12612
40. Deelen J., Uh H.W., Monajemi R., et al. Gene set analysis of GWAS data for human longevity highlights the relevance of the insulin/IGF-1 signaling and telomere maintenance pathways. *Age* (2013) 35:235-49. doi: 10.1007/s11357-011-9340-3
41. van Heemst D., Beekman M., Mooijaart S.P., et al. Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell* (2005) 4:79-85. doi: 10.1111/j.1474-9728.2005.00148.x
42. He Y.H., Lu X., Yang L.Q., et al. Association of the insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) polymorphism with longevity in Chinese nonagenarians and centenarians. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(11):944-956. doi: 10.18632/aging.100703
43. Ianza A., Sirico M., Bernocchi O., et al. Role of the IGF-1 Axis in Overcoming Resistance in Breast Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:641449. doi: 10.3389/fcell.2021.641449
44. Ragavi R., Muthukumar P., Nandagopal S., et al. Epigenetics regulation of prostate cancer: Biomarker and therapeutic potential. *Urol Oncol*. 2023;41(8):340-353. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.03.005
45. Song, F., Zhou, XX., Hu, Y. et al. The Roles of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein Family in Development and Diseases. *Adv Ther* 38, 885-903 (2021). doi: 10.1007/s12325-020-01581-x
46. Schedlich L.J., Graham L.D., O'Han M.K., et al. Molecular basis of the interaction between IGFBP-3 and retinoid X receptor: role in modulation of RAR-signaling. *Arch Biochem Biophys*. 2007;465(2):359-369. doi: 10.1016/j.abb.2007.06.013
47. de Silva H.C., Lin M.Z., Phillips L., et al. IGFBP-3 interacts with NNO and SFPQ in PARP-dependent DNA damage repair in triple-negative breast cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(10):2015-2030. doi: 10.1007/s00018-019-03033-4
48. Zeng Q., Mousa M., Nadukkandy A.S., et al. Understanding tumour endothelial cell heterogeneity and function from single-cell omics. *Nat Rev Cancer*. 2023;23(8):544-564. doi: 10.1038/s41568-023-00591-5
49. Choi Y.J., Park G.M., Rho J.K., et al. Role of IGF-binding protein 3 in the resistance of EGFR mutant lung cancer cells to EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3):e0213984. doi: 10.1371/journal.pone.0213984
50. Baxter R.C. Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): Novel ligands mediate unexpected functions. *J Cell Commun Signal*. 2013;7(3):179-189. doi: 10.1007/s12079-013-0203-9
51. Salzman A., James S.N., Williams D.M., et al. Investigating the Relationship Between IGF-I, IGF-II, and IGFBP-3 Concentrations and Later-Life Cognition and Brain Volume. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(6):1617-1629. doi: 10.1210/clinem/dgab121
52. Wennberg A.M., Hagen C.E., Machulda M.M., et al. The association between peripheral total IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 and functional and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurobiol Aging*. 2018;66:68-74. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.017
53. Drogan D., Schulze M.B., Boeing H., et al. Insulin-Like Growth Factor 1 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 3 in Relation to the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the EPIC-Potsdam Study. *Am J Epidemiol*. 2016;183(6):553-560. doi: 10.1093/aje/kwv188
54. Stuard W.L., Titone R., Robertson D.M. Tear Levels of IGFBP-3: A Potential Biomarker for Diabetic Nerve Changes

in the Cornea. *Eye Contact Lens*. 2020;46(5):319-325. doi: 10.1097/ICL.0000000000000700

55. Fernández A.M., Kim J.K., Yakar S., et al. Functional inactivation of the IGF-I and insulin receptors in skeletal muscle causes type 2 diabetes. *Genes Dev*. 2001;1515:1926-1934

56. Rajpathak S.N., He M., Sun Q., et al. Insulin-like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes*. 2012;61(9):2248-2254. doi: 10.2337/db11-1488

57. Lindsey R.C., Mohan S. Skeletal effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I therapy. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;432:44-55. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.017

58. Khade D.M., Bhad W.A., Chavan S.J., Muley A., Shekokar S. Reliability of salivary biomarkers as skeletal maturity indicators: A systematic review. *Int Orthod*. 2023;21(1):100716. doi: 10.1016/j.ortho.2022.100716

59. Elloumi M., El Elj N., Zaouali M., et al. IGFBP-3, a sensitive marker of physical training and overtraining. *Br J Sports Med*. 2005;39(9):604-610. doi: 10.1136/bjsm.2004.014183

60. Shi X., Jiang J., Hong R., et al. Circulating IGFBP-3 and Interleukin 6 as Predictors of Osteoporosis in Postmenopausal Women: A Cross-Sectional Study. *Mediators Inflamm*. 2023;2023:2613766. doi: 10.1155/2023/2613766