

Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения

А.Г. Геннадиник, А.А. Нелаева

Эндокринологический диспансер, Тюмень
главный врач – проф., д.м.н. А.А. Нелаева

Резюме. Инсулиноподобный фактор роста-I (ИФР-I) является проводником биологического действия соматотропного гормона (СТГ), с другой стороны, ИФР-I имеет инсулиноподобное действие. Синтез ИФР-I в печени увеличивается под действием СТГ и инсулина. Повышенный уровень инсулина через механизм гипогликемии способствует повышению СТГ, обладающего контринсулярным действием. СТГ в свою очередь стимулирует продукцию ИФР-I, отменяющего гипергликемическое действие гормона роста. У больных диабетом наблюдается разобщение действия СТГ и ИФР-I. При сахарном диабете 1 типа (СД1) ИФР-I снижен из-за дефицита инсулина, а СТГ относительно повышен на фоне снижения соматостатина. Так как рост-стимулирующий эффект СТГ опосредуется ИФР-I, больные СД1 отстают в физическом и половом развитии. При сахарном диабете 2 типа (СД2) гиперинсулинемия обуславливает увеличение продукции ИФР-I, тогда как СТГ снижен из-за увеличения уровня соматостатина и лептинорезистентности, что способствует ожирению, гипогонадизму, нарушению репродукции. Сахароснижающее действие ИФР-I утрачивается из-за резистентности рецепторов мышечной ткани. СД2 сопряжен с повышенным риском злокачественных новообразований, поскольку ИФР-I стимулирует пролиферацию, а метаболические нарушения, связанные со снижением СТГ и гипергликемией, уменьшают способность клеток к репарации и супрессивную функцию иммунной системы. *Ключевые слова:* ИФР-I, сахарный диабет, гиперинсулинемия, неоплазия.

Resume. IGF-I is a conductor of biological action of somatotrophic hormone (SH), on the other hand IGF-I has insulin-like action. IGF-I synthesis in a liver is increased by SH and insulin action. The elevated insulin level through the hypoglycemic mechanism promotes the SH increase. Also SH stimulates production of IGF-I, cancelling hyperglycemic action of SH. Dysbalanced action of SH and IGF-I was observed in patients with diabetes. In patients with diabetes mellitus type I IGF-I is lowered because of insulin deficiency, but SH is relatively increased in case of decrease of somatostatin. As growth-stimulating effect of SH is mediated by IGF-I, patients with diabetes mellitus type I have a retardation of physical and sexual development. In patients with diabetes mellitus type II hyperinsulinemia causes an increase of production of IGF-I, whereas SH is relatively lowered because of the increase of somatostatin level and resistance of receptors to leptin, that promotes obesity, hypogonadism, reproduction disturbances. IGF-I ability to reduce glycemia is lost because of resistency of a muscular receptors. Diabetes mellitus type II is associated with the high risk of malignant neoplasms, because IGF-I stimulates cell proliferation, but the metabolic abnormalities connected with hyperglycemia and SH decrease reduce the ability of cells to a reparation and suppression functions of the immune system. *Key words:* IGF-I, diabetes mellitus, hyperinsulinemia, malignant neoplasms.

Инсулиноподобный фактор роста-I (ИФР-I) или соматомедин С – представитель семейства инсулиноподобных факторов роста, осуществляющих эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма.

История вопроса

В 1957 г. была сформулирована гипотеза, согласно которой проводником биологического действия соматотропного гормона (СТГ) в организме является циркулирующий в крови «сульфирующий фактор», содержание которого в крови увеличивается под действием СТГ. Несколько лет спустя в крови людей была обнаружена инсулиноподобная активность, которая не подавлялась антителами к инсулину. Позднее проводники биологического действия СТГ стали называться соматомединами [12, 13]. В периферических тканях именно ИФР-I обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона.

Очистка и исследование веществ, определяющих неподавляемую антителами инсулиноподобную активность крови, закончились выделением двух пептидов и установлением их аминокислотных последовательностей [21, 32, 33]. Они проявили высокое сходство с проинсулином и были названы инсулиноподобными ростовыми факторами в связи с их способностью стимулировать поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью аналогично инсулину.

Рецепторы и сигнальный поток

Выделены два вида инсулиноподобных факторов роста: ИФР-I и ИФР-II. Они представляют собой однопептидные полипептиды, состоящие из 70 и 67 аминокислотных остатков соответственно. Степень сходства между двумя этими гормонами достигает 62%, причем аминокислотные остатки в каждом из них на 50% идентичны таковым в инсулине.

Молекулярным ключом к изменению сигналов инсулиноподобных факторов являются рецепторы к ним

(ИФР1Р; ИФР2Р) и связанные с инсулиноподобными факторами протеины (ИФРП). ИФР1Р — это тирозинкиназный рецептор на поверхности клетки, который связывается как с ИФР-I, так и с ИФР-II. При этом инициируется сигнал через внутриклеточную сеть о клеточной пролиферации и выживании. ИФР2Р, так же как и ИФР1Р, связывается с ИФР-II, но, в отличие от ИФР1Р, не имеет тирозинкиназного домена и проявляет негативное влияние на пролиферацию, так как сокращает уровень свободного ИФР-II, доступного для связи с ИФР1Р [31].

Протеины, связанные с инсулиноподобными факторами роста, играют ключевую роль в биодоступности лигандов, так как конкурируют с ИФР1Р за ИФР-I. Связываясь с ИФР-I, ИФРП тем самым ингибируют сигналы пролиферации. По принципу обратной связи ИФРП увеличиваются, если происходит чрезмерная активация ИФР1Р. Как минимум у шести из этих протеинов аффинность к ИФР-I и ИФР-II такая же, как у ИФР1Р. ИФРП присутствуют в кровотоке и в межклеточной жидкости. Они могут как увеличивать, так и уменьшать сигналы ИФР-I. Эта особенность плохо изучена; возможно, она возникает из-за того, что, с одной стороны, ИФРП пролонгируют полупериод жизни инсулиноподобных факторов, с другой — конкурируют за рецепторы к свободным ИФР-I и ИФР-II.

Нормальная физиология ИФР-I

ИФР-I обладает двойной активностью — рост-стимулирующей и инсулиноподобной: он ускоряет синтез белка и замедляет его разрушение. Но, в отличие от инсулина, ИФР-I оказывает, как и СТГ, жиросжигающее действие. Увеличение уровня инсулина является стимулирующим сигналом для синтеза СТГ, который по принципу обратной связи ингибирует действие инсулина. По такому же сигнальному пути СТГ стимулирует инсулиноподобный фактор, сдерживающий и отменяющий гипергликемическое действие гормона роста, поскольку ИФР-I отчасти структурно гомологичен инсулину и имеет инсулиноподобный метаболический эффект, то есть уменьшает уровень глюкозы в циркуляции и снижает инсулинорезистентность.

Исследования, проведенные в Колорадском университете (США) и Университете Гетеборга (Швеция), показали, что ИФР вызывает рост периферийных нервов у животных. Были также проведены успешные эксперименты с ускорением роста других тканей. Кроме того, фактор роста 1 увеличивает количество двигательных нейронов в мышцах, повышая их дееспособность.

Было обнаружено, что ИФР-I способен стимулировать рост гипоплазматизированных крыс [36], что подтверждало представление об ИФР-I как о соматомедине — проводнике биологического действия гипоплазматического СТГ. СТГ стимулирует экспрессию гена ИФР-I в печени и жировой ткани [9]. Он увеличивает также образование мРНК ИФР-I в тимусе [17], хотя и в меньшей степени, чем в других органах. Как тканевой фактор роста ИФР-I вырабатывается также в мышцах, почках, адипоцитах, фибробластах, где

действуют аутокринные и паракринные механизмы. Активированные лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки могут секретировать ИФР-I и ИФР-II. Синтезированный как в печени, так и экстрагепатически ИФР-II регулируется только гормональным ростом.

Уровень ИФР-I в крови зависит от действия на печень не только соматотропного гормона, но и половых стероидов и тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина. При этом инсулин, андрогены, эстрогены повышают секрецию ИФР-I печенью, а глюкокортикоиды ее снижают. Это является одной из причин синергизма инсулина, соматотропина, половых и тиреоидных гормонов в отношении процессов роста и развития организма, роста и дифференцировки тканей, а также характерного тормозящего действия глюкокортикоидов на процессы линейного роста и полового созревания.

Оба ИФР участвуют в развитии плода; в постэмбриональном периоде основное значение в регуляции роста имеет ИФР-I. Он стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной. Физиологическая роль ИФР-II в развитии ребенка и у взрослых пока не выяснена.

ИФР-I, сахарный диабет 1 типа и стероид-индуцированное нарушение углеводного обмена

При изучении эндокринных нарушений у больных с соматотропиномой была установлена взаимосвязь между повышенными уровнями соматотропного гормона и нарушением углеводного обмена. Поскольку СТГ оказывает контринсулярное действие, предполагалось, что данный эффект опосредуется ИФР-I, способствующим увеличению инсулинорезистентности и гипергликемии.

Изучение этих гормонов у больных с декомпенсированным диабетом 1 типа выявило относительно высокий уровень СТГ, тогда как содержание ИФР-I в плазме оказалось пониженным [29]. Гормон роста играет доминирующую роль в экспрессии гена ИФР-I, но его стимулирующее влияние заметно сокращается при дефиците питания и гипoinsулинемии. Таким образом, у пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) низкий уровень ИФР-I обусловлен дефицитом инсулина. Логично было бы ожидать снижения СТГ у таких больных, поскольку низкий уровень соматомедина С подразумевает дефицит гормона роста; кроме того, стимулятором СТГ является низкий уровень глюкозы крови. Тем не менее найденный относительно повышенный уровень СТГ у больных СД1, может быть результатом снижения ИФР-I, так как последний действует на гипоталамус и аденогипофиз по принципу обратной связи, контролируя синтез соматотропина, соматостатина и секрецию СТГ. Высокий уровень ИФР-I приводит к возрастанию секреции соматостатина низкий — к ее снижению. Замедленное физическое и половое развитие детей, больных СД1, в пубертате также связано с расстройством регуляции по оси СТГ/ИФР-I, поскольку рост-стимулирующий эффект СТГ опосредуется ИФР-I.

В настоящее время многие исследователи констатируют снижение уровня ИФР-I в плазме у больных СД1 [10, 17, 20]. В работе Janssen J.A.M. и соавт. регистрируется обратная корреляция уровня ИФР-I с уровнем гликемии натощак у таких больных [23]. Современные исследования показали, что назначение ИФР-I животным с индуцированным СД1 в более раннем возрасте может уменьшить инсулит и прогрессирование СД [11, 16]. Подтверждено, что инъекции рекомбинантного ИФР-I могут сократить потребность в инсулине у пациентов с СД1 и снизить уровень гликемии, а значит, уменьшить риск сосудистых осложнений [29]. При изучении влияния ИФР-I на метаболизм белка и углеводный обмен у здоровых волонтеров, получавших глюкокортикостероиды (ГКС), было показано, что у волонтеров, получавших только ГКС (без сопутствующего назначения ИФР-I), увеличивался катаболизм белка и уменьшалась чувствительность к инсулину. В группе волонтеров, получавших ГКС одновременно с ИФР-I (в дозе 100 мкг/кг два раза в день), не наблюдалось нарушения углеводного обмена, кроме того, уменьшался белковый катаболизм, вызванный ГКС. Таким образом, в настоящее время ученые приходят к выводу о перспективности применения рекомбинантного ИФР-I для коррекции углеводного и белкового обменов.

ИФР-I у больных сахарным диабетом 2 типа

Если у больных с 1 типом диабета отмечается снижение ИФР-I, то при СД2 найдено относительное увеличение уровня ИФР-I по сравнению с контрольной группой аналогичного возраста.

Это можно объяснить биологической инертностью ИФР-I, связанного с ИФР-II. Поскольку биологическая активность ИФР-I и ИФР-II реализуется после их связи с ИФР-IR, резистентность к ИФР-I может быть обусловлена повышением ИФР-I-связывающих белков. У больных с СД2 и ожирением наблюдается резистентность мышечной ткани к ИФР-I: поглощение глюкозы мышечными клетками *in vitro* не усиливается в присутствии ИФР-I [39].

В исследовании Federici M., Porzio O. и соавт. показано, что низкая чувствительность к инсулину у больных с СД2 и ожирением имела обратную корреляцию с ИФР-I в плазме [17]. Кроме того, по сравнению с пациентами без ожирения у больных с СД2 и ожирением регистрировалась повышенная экспрессия гибридных рецепторов, а также прямая зависимость уровня гибридных рецепторов от индекса массы тела и гиперинсулинемии. Гибридные рецепторы, связываясь конкурентно с инсулином и одновременно с ИФР-I, препятствуют их связи с собственными рецепторами и реализации их биологического действия в инсулинозависимых тканях, то есть способствуют инсулинорезистентности.

В работах Kulkarni R.N. и соавт. показано, что раздельный нокаут рецепторов к инсулину или к ИФР-I на β -клетках не влияет на их массу, тогда как двойной нокаут обоих рецепторов вызывает уменьшение массы β -клеток по мере того, как уровни глюкозы возрастают [25, 26]. Известно, что при ожирении и гиподинамии

уровни глюкозы в крови остаются нормальными благодаря повышению секреции инсулина и увеличению массы β -клеток. Полные люди имеют β -клеточную массу, превышающую таковую у субъектов с нормальным весом примерно на 50%. Способность β -клеток к репликации и гипертрофии в ответ на инсулинорезистентность предотвращает развитие СД2, тогда как срыв компенсаторных механизмов патогенетически связан с уменьшением массы β -клеток и клиникой СД2 [34]. Поскольку состояние инсулинорезистентности сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, повышение уровня ИФР-I в плазме при СД2 может быть следствием стимулирующего влияния инсулина на синтез соматомедина С в печени. В данной ситуации ИФР-I патогенетически не связан с увеличением инсулинорезистентности, но является маркером данного состояния, равно как и гиперинсулинемией.

Продукция ИФР-I печенью подчинена как гормональным, так и нутрициальным факторам. А поскольку больные СД2 в большинстве имеют ожирение и гиперинсулинемию, у них ИФР-I сигнализирует путь, эволюционно возникший как регулятор клеточной пролиферации по отношению к пищевой доступности. В синтезе ИФР-I большую роль играет инсулин. Без него печень не получит необходимые аминокислоты и не запустится механизм синтеза факторов роста тканей.

Известно, что инсулин может регулировать продукцию ИФР-I, действуя на рецептор гормона роста или на пострецепторный сайт [20]. СТГ в норме оказывает стимулирующее влияние на экспрессию гена ИФР-I при условии достаточной секреции инсулина и нормальной восприимчивости к нему периферических тканей. Так, гипогликемия является стимулом к запуску контринсулярных гормонов, в том числе СТГ. У больных СД2 гиперинсулинемия не оказывает стимулирующего действия на экспрессию СТГ, так как инсулинорезистентность обуславливает увеличение глюкозы в крови. Кроме того, ИФР-I, уровень которого у больных СД2 повышен, по принципу обратной связи может подавлять продукцию СТГ. Такой гормональный профиль у больных с СД2 и абдоминальным ожирением также способствует отложению жира в депо, так как СТГ тормозит превращение глюкозы в жиры и вызывает липолиз.

В ряде исследований показано, что в регуляции секреции СТГ принимает участие лептин: при назначении лептиновой антисыворотки происходило снижение спонтанной секреции гормона роста. Работами последних лет доказано, что метаболические нарушения у больных с СД2 и абдоминальным ожирением характеризуются лептинорезистентностью, то есть нечувствительностью рецепторов аркуатных ядер гипоталамуса, продуцирующих нейропептид Y, к анорексигенному действию лептина. Являясь сигналом о пищевом и энергетическом благополучии, лептин подготавливает организм к воспроизводству, воздействуя на гипоталамические центры, обеспечивающие половое развитие, рост и репродуктивную функцию. Утрата лептином способности оказывать биологическое действие сопровождается переизбытком, ожирением, гиперинсулинемией,

уменьшением продукции гормона роста, гипогонадизмом, нарушением репродукции. Все вышесказанное объясняет причину снижения уровня СТГ и увеличения уровня ИФР-I у больных СД2.

ИФР-I, неоплазия и процессы старения

Учитывая внутренние каналы связи на многих уровнях между инсулином, СТГ, ИФР-I, вызывают интерес те факты, что после достижения половой зрелости начинается физиологическое снижение уровней гормона роста и ИФР-I, прогрессирующее пропорционально угасанию гормональной функции половых желез в результате запрограммированной гибели клеток, синтезирующих половые гормоны. Данная закономерность позволяет искать причины старения в целесообразности запрограммированного выключения репродуктивной функции, поскольку оно дает преимущество целой популяции, уменьшая возможность рождения потомства с геномными нарушениями, частота которых увеличивается по мере сокращения резервной способности клеток к делению. Нарушение репродуктивной функции в процессе старения влечет за собой нарушения в адаптационной и энергетической системах регуляции гомеостаза по единой модели, в основе которой повышение порога чувствительности соответствующих центров гипоталамуса к действию регулирующих сигналов [41].

Аналогично снижению чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему действию половых гормонов (в результате которого до начала окончательной десенсилизации рецепторов гонад существует период их гиперстимуляции) происходит повышение порога чувствительности АКТИВНОСТИ рилизинг-гормона к тормозящему действию глюкокортикоидов, соматотропного рилизинг-гормона к ингибирующему действию глюкозы в крови. Это инициирует связанные с относительным гиперкортизолизмом и увеличением продукции гормона роста инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, недостаточное торможение липолиза, возрастание уровня жирных кислот в крови, повышение порога чувствительности гипоталамического центра насыщения к тормозящему действию гипергликемии, лептина. Между тем при избытке в крови инсулина и жирных кислот в печени интенсифицируется синтез триглицеридов, что обеспечивает восстановление жирового депо. По мере нарастания инсулинорезистентности и гиперинсулинемии увеличивается чувствительность гипоталамуса, секретирующего соматотропин-рилизинг гормон, к ингибированию жирными кислотами [3]. Торможение секреции СТГ вкупе с вышеперечисленными гормональными нарушениями способствует прогрессированию ожирения, дислипидемии, катаболических процессов, вторичного иммунодефицита. Клинически это выражается в потере белковой массы, замещении ее на жировую ткань, снижении минеральной плотности костной ткани, нарушении углеводного и жирового обменов, накоплении вредных продуктов нарушенного обмена в кровеносных сосудах, нейронах головного мозга, сердечной мышце, в ухудшении элиминационной функции органов выведения и иммунной системы.

Снижение СТГ у больных с ожирением, гиперлипидемией, гиперинсулинемией сопряжено с повышением ИФР-I и других ростовых факторов, принимающих участие в ремоделировании сосудистой стенки и в механизмах стимуляции деления клеток многих типов. Маркером, отмечающим границу между дегенеративными процессами старения и болезнями старения с пролиферативной активностью, может служить разобщение действия СТГ и ИФР-I.

Не исключается, что биологическая целесообразность возрастного снижения уровня СТГ заключается в защите организма от прогрессирующих диабетогенных метаболических нарушений, а возрастное снижение экспрессии ИФР-I — от неопластических процессов. Уменьшение СТГ и ИФР-I пропорционально возрастному уменьшению способностей к элиминации балластных продуктов и эффективной регенерации клеточных структур, возможно, является физиологическим сигналом к уменьшению потребления пищи. В настоящее время доказано, что уменьшение калорийности питания не только является профилактикой болезней накопления, но и снижает риск онкозаболеваний не менее эффективно, чем применение препаратов-антиоксидантов [1].

ИФР-I играет ключевую роль в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза по отношению к энергетическому метаболизму и зависит от типа пищевого поведения [37]. Уменьшение потребления пищи приводит к уменьшению секреции инсулина, ИФР-I и прогрессирующему снижению мышечной массы. При этом способность СТГ индуцировать экспрессию гена ИФР-I существенно снижается. Гормон роста и ИФР-I стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток сосудистой стенки, ангиогенез в целом, репарацию нервной ткани, утилизацию глюкозы клетками мозга. Снижением продукции СТГ и ИФР-I обусловлены такие старческие изменения, как ухудшение внутриклеточного синтеза белка, дистрофические изменения кожи, потеря костной массы, когнитивные нарушения, иммунодепрессия, сосудистая недостаточность. Старение характеризуется нарушением репаративных процессов. Клетки, неспособные к репарации, получают команду к запрещению деления, а при критической массе повреждений — к массовому самоубийству клеток в жизненно важных органах.

С уменьшением способности организма к размножению и регенерации связано накопление повреждений на клеточном уровне. От характера клеточного ответа на возрастание уровня повреждений зависит «сценарий» старения: при ограничении потенциальных ресурсов для репарации организм должен или убить поврежденные клетки, или дать им возможность существовать, снимая запрет на деление.

Вероятность возникновения рака тем выше, чем выше число делящихся клеток и чем ниже активность клеточного иммунитета, макрофагов и систем репарации [3].

Вышеобозначенные эндокринные, метаболические, иммунные изменения, характерные для процесса нормального старения, потенциально могут способствовать канцерогенезу. У больных с СД2 и абдоминальным

ожирением эти изменения приобретают патологический характер, соответственно, увеличивается риск развития онкозаболеваний. В настоящее время доказано, что у лиц, страдающих СД, риск таких злокачественных новообразований, как рак печени, поджелудочной железы, колоректальный рак и рак тела матки значительно выше, чем в популяции в целом [22]. Относительно рака молочной железы, яичника, почечники исследователей расходятся.

По ряду данных, нарушенная толерантность к глюкозе более опасна как фактор онкологического риска, чем манифестный СД2 [35]. Частота злокачественных новообразований у больных с СД2 выше, чем при гестационном диабете; а у больных с гестационным диабетом она выше, чем при СД1 [6]. Такая закономерность отражает патогенетическую связь неопластических процессов со степенью гиперинсулинемии. Как подтвердило 5-летнее проспективное наблюдение, при одной и той же локализации карцином риск рецидивов и смерти повышен у больных с гиперинсулинемией [19]. Гиперинсулинемия способствует также злокачественному течению рака предстательной железы [27].

Вышеприведенные данные указывают на вероятность связи между риском возникновения злока-

чественных новообразований и экспрессией генов, ассоциированных с продукцией инсулина и чувствительностью к нему периферических рецепторов (например, генов рецепторов лептина, фактора некроза опухоли, ИЛ-6 и т.д.). Повышенная секреция инсулина у больных с СД2 и ожирением вызывает увеличение уровня ИФР-1, стимулирующего усиленное деление клеток. Важно учитывать также, что гиперинсулинизм в патогенезе СД2 сопровождается гипергликемией, образованием конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода [6]. Активные формы кислорода способны повреждать цитоплазматические и митохондриальные мембраны, влиять на утрату теломер, снижать интенсивность репарации ДНК и в связи с этим — на угасание способности клеток к воспроизводству [40].

Таким образом, управление метаболическими процессами, восстановление нормальной активности иммунной системы — доступные терапевтические стратегии, способные увеличить продолжительность жизни. Профилактика болезней накопления и регуляции в старшей возрастной группе может существенно снизить статистику смертности не только от острых сердечно-сосудистых событий, но и ряда онкозаболеваний.

Литература

- Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
- Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Коваленко И.Г., Васильев Д.А. Рецепторный статус опухолей у курящих и страдающих диабетом больных раком молочной железы // *Вопр. онкол.*, 2005; 51: 187–191.
- Дильман В.М. Четыре модели медицины. Ленинград: Медицина, 1987.
- Скулачев В.П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода // *Соровский образовательный журнал*, 2001; 7: 4–11.
- Anderson M.F., Aberg M.A.I. et al. Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain // *Developmental Brain Research*, 2002; 134: 115–122.
- Berstein L.M., Tsyrlina E.V., Vasilyev D.A. et al. The phenomenon of the switching of estrogen effects and joker function of glucose. Similarities and relation to age-associated pathology and approaches to correction // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005; 1057: 235–246.
- Clemmons D.R. Modifying IGF-I activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer // *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2007; 6(10): 821–833.
- Clemmons D.R., Moses A.C., Sommer A. et al. Rh/IGF-I/rhIGFBP-3 administration to patients with type 2 diabetes mellitus reduces insulin requirements while also lowering fasting glucose // *Growth. Horm. IGF Res.*, 2005; 15(4): 265–274.
- Clemmons D.R., Van Wyk J.J. Factors controlling blood concentration of somatomedin C. In: Daughady W.H., ed. *Clinics in endocrinology and metabolism*. London: Saunders 1984; 13: 113–143.
- Connors B., Lee W.-H., Wang G. et al. Aldose reductase and IGF-I gene expression in aortic and arteriolar smooth muscle during hypo- and hyperinsulinemic diabetes // *Microvascular Research* 1997; 53(1): 53–62.
- Cusi K., De Fronzo R.A. Treatment of NIDDM, IDDM and other insulin resistant states with IGF-I // *Diabetes Rev.*, 1995; 3: 206–236.
- Daughady W.H., Hall K., Salmon J.W.D., Van Den Brande J.D.L. et al. On the nomenclature of the somatomedins and insulin-like growth factors // *Endocrinology*. 1987; 121: 1911–1912.
- Daughady W.H., Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II, peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations // *Endocr. Rev.*, 1989; 10: 68–91.
- Dufour D. Clinical use of laboratory data: a practical guide. гопод Williams & Wilkins. — 1998.
- Dungan K., Buse J.B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide // *Clin. Diabetes.*, 2005; 23: 56–62.
- Dunger D.B., Cheetham T.D. Growth hormone insulin-like growth factor-I axis in insulin-dependent diabetes mellitus // *Hormone Research*, 1996; 46: 2–6.
- Federici M., Porzio O., Lauro D. et al. Increased abundance of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors in skeletal muscle of obese subjects is correlated with in vivo insulin sensitivity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83 (8): 2911–2915.
- Florini J.R., Ewton D.Z., Magri K.A. Hormones, growth factors and myogenic differentiation // *Annu. Rev. Physiol.*, 1991; 53: 201–216.
- Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study // *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 42–51.
- Holly J.M.P., Amiel S.A., Sandhu R.R. et al. The role of growth hormone in diabetes mellitus // *Endocrinol*, 1988; 118: 353–364.
- Humbel R.E. Insulin-like growth factors I and II // *Eur. J. Biochem.*, 1990; 190: 445–462.
- Janket S.J., Manson J.E., Sesso H. et al. A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women // *Diabetes Care*, 2003; 26: 1008–1015.
- Janssen J.A.M., Jacobs M.L., Derckx F.H.M. et al. Free and total insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 and their relationships to the presence of diabetic retinopathy and glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82(9): 2809–2815.
- Kawachi S., Takeda N., Sasaki A. et al. Circulating insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 are associated with early carotid atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25: 617–621.
- Kulkarni R.N. et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic b cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes // *Cell*, 1999; 96: 329–339.
- Kulkarni R.N. et al. Beta-cell-specific deletion of the Igf1 receptor leads to hyperinsulinemia and glucose intolerance but does not alter beta-cell mass // *Nat. Genet.*, 2002; 31: 111–115.
- Lehrer S., Diamond E.J., Stagger S. et al. Serum insulin level, disease stage, prostate specific antigen (PSA) and Gleason score in prostate cancer // *Brit. J. Cancer.*, 2002; 87: 726–728.
- LeRoith D. and Roberts Ch.T. The insulin-like growth factor system and cancer // *Cancer Letters* 2003; 195 (2): 127–137.
- Moses A.C., Young S.C.J., Morrow L.A. et al. Recombinant human insulin like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type diabetes // *Diabetes*, 1996; 45: 91–100.

30. Murphy L.J. Insulin-like growth factor-I: a treatment for type 2 diabetes revisited // *Endocrinology* 2006; 147(6): 2616–2618.
31. Pollak M.N., Schernhammer E.S., Hankinson S.E. Insulin-like growth factors and neoplasia // *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4: 505–518.
32. Rinderknecht E., Humbel R.E. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin // *J. Biol. Chem.*, 1978; 253: 2769–2776.
33. Rinderknecht E., Humbel R.E. Primary structure of human insulin-like growth factor-II // *FEBS Lett* 1978; 89: 283–289.
34. Ritzel R.A., Butler A.E., Rizza R.A. et al. Relationship between beta-cell mass and fasting blood glucose concentration in humans // *Diabetes Care*, 2006; 29: 717–718.
35. Saydah S.H., Loria C.M., Eberhardt M.S., Brancati F.L. Abnormal glucose tolerance and the risk of cancer death in the United States // *Amer. J. Epidemiol.*, 2003; 157: 1092–1100.
36. Schoenle E., Zapf J., Froesch E.R. Effects of insulin on glucose metabolism and glucose transport in fat cells of hormone-treated hypophysectomized rats: evidence that growth hormone restricts glucose transport // *Endocrinology* 1979; 105(5): 1237–1242.
37. Speakman J.R. Body size, energy metabolism and lifespan // *J. Experl. Biol.*, 2005; 208: 1717–1730.
38. Tietz Clinical guide to laboratory tests. 4-th ed. A.N.B. Wu, ed. USA: W.B. Saunders Company 2006; 1798.
39. Ueki K. et al. Total insulin and IGF-I resistance in pancreatic beta cells causes overt diabetes // *Nat. Genet.*, 2006; 38: 583–588.
40. Von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres // *Trends. Biocheml. Sciences*. 2002; 27: 339–344.
41. Zapf J., Schmid C., Froesch E.R. Biological and immunological properties of insulin-like growth factors (IGF) I and II // *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1984; 13(1): 3–30.

Геннадиник А.Г.	к.м.н., врач-эндокринолог, Эндокринологический диспансер, Тюмень 625006, г. Тюмень, ул. Харьковская, дом 48, кв. 101 Тел.: 89123890110 E-mail: genugend@gmail.com
Нелаева А.А.	д.м.н., профессор, зав. курсом эндокринологии кафедры госпитальной терапии ГОУ ВПО ТюмГМА Росздрава, главный врач ГЛПУ ТО «Эндокринологический диспансер» Тел.: 743920 E-mail: nelaeva@inbox.ru
