

IGF-СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ В СЕРДЦЕ В НОРМЕ И ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Обзор

© 2024 Д.А. Адашева¹, Д.В. Серебряная^{1,2*}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра биохимии, 119234 Москва, Россия; электронная почта: dariaserebryanaya@gmail.com

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997 Москва, Россия

Поступила в редакцию 27.02.2024

После доработки 11.06.2024

Принята к публикации 22.06.2024

Поддержание функционирования сердечно-сосудистой системы является важнейшей задачей организма. Нормальное протекание физиологических процессов в клетках миокарда на молекулярном уровне контролируется множественными факторами и определяется балансом воздействия кардиоподдерживающих и патологических механизмов. Система инсулиноподобных факторов роста (IGF-система, IGF-сигнальный путь) является ключевой в регуляции роста и развития различных клеток и тканей. В миокарде IGF-система обеспечивает как кардиопротекторное действие, так и участвует в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящей обзорной статье суммированы данные об участии компонентов IGF-сигнального пути в реализации функционирования миокарда в норме и при развитии различных патологических состояний, а также проведен анализ степени выраженности этих эффектов в различных условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания, кардиомиоциты, инсулиноподобные факторы роста IGF-I и IGF-II, IGF-связывающие белки (IGFBP), кардиопротекторное действие, IGFBP-4, RAPP-A.

DOI: 10.31857/S0320972524080031 EDN: KEBNKY

ВВЕДЕНИЕ

Сердце представляет собой важнейший орган, отвечающий за транспорт крови по кровеносным сосудам и обеспечение клеток и тканей организма кислородом и питательными веществами. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и инвалидности по всему миру [1]. В условиях высокого распространения ССЗ в мире важную роль приобретает

понимание механизмов, опосредующих как развитие патологического фенотипа клеток сердечной ткани, так и обеспечение кардиопротекторного действия, направленного на сохранение жизнеспособности клеток миокарда.

Клетки миокарда, как и любые другие клетки сердечно-сосудистой системы, обнаруживают изменения в окружающей среде и вырабатывают соответствующие реакции благодаря системам передачи сигналов или клеточной сигнализации.

Принятые сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АКТ – серин-треониновая протеинкиназа B; ERK – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; IGF – инсулиноподобный фактор роста; IGF-I и IGF-II – гомологичные белки семейства IGF; IGF-1R и IGF-2R – рецепторы инсулиноподобных факторов роста I и II; IGFBP – белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста; IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-5, IGFBP-6 – гомологичные белки семейства IGFBP; INSR – инсулиновый рецептор; MMP – матриксные металлопротеиназы; MMP-2, MMP-7, MMP-9 – гомологичные белки семейства MMP; NLS – последовательность ядерной локализации; RAPP – ассоциированный с беременностью белок плазмы; RAPP-A, RAPP-A2 – изоформы A и A2 белка RAPP.

* Адресат для корреспонденции.

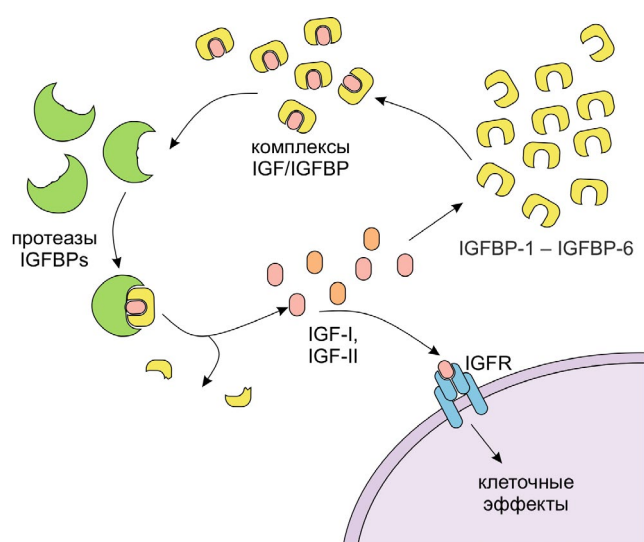


Рис. 1. Основные компоненты IGF-системы. IGF-I и IGF-II – инсулиноподобные факторы роста I и II семейства IGF; IGFBP-1–IGFBP-6 – IGF-связывающие белки 1–6; IGFR – рецептор IGF. Описание в тексте

Активация механизмов клеточной сигнализации в ответ на тот или иной стимул приводит к развитию адаптивного клеточного ответа, а нарушения в их функционировании могут вызывать развитие различных патологических состояний.

Система инсулиноподобных факторов роста (IGF, insulin-like growth factor; IGF-система; IGF-сигнальный каскад; IGF-сигнальная система; IGF-сигнальный путь) играет ключевую роль в регуляции роста, пролиферации и жизнеспособности клеток [2]. Экспрессия белков, входящих в состав IGF-системы, обнаружена практически во всех органах и тканях организма, причём в период эмбрионального развития экспрессия данных белков в большинстве случаев существенно выше, чем в постнатальный период и во взрослом состоянии [3].

IGF-сигнальная система включает в себя: 2 инсулиноподобных фактора роста I и II (IGF-I и IGF-II) и инсулин, которые выступают в роли лигандов; клеточные рецепторы, расположенные на поверхности клеток-мишеней, с которыми лиганды специфически взаимодействуют – рецептор IGF-I (IGF-1R, insulin-like growth factor-I-receptor), рецептор IGF-II (IGF-2R), рецептор маннозо-6-фосфат/IGF-II (M6P/IGF-2R), рецептор инсулина (INSR) и гибридный рецептор IR/IGF-1R; 6 высокоаффинных лиганд-связывающих белков (insulin-like growth factor binding protein; IGFBP-1–IGFBP-6), которые связывают IGF с высоким сродством; а также протеазы, которые расщепляют лиганд-связывающие белки, регулируя тем самым биодоступность IGF для их специфических рецепторов, расположенных на поверхности клеток организма (рис. 1) [2, 4, 5]. Также в состав IGF-

сигнального пути входят белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигналов дистальнее IGF-1R. Так, семейство белков IRS (insulin receptor substrate) активируют такие сигнальные каскады, как, например, RAF/MAPK или PI3K/AKT, что стимулирует клеточную пролиферацию и повышает жизнеспособность клеток.

В сердечной ткани, как практически во всех тканях организма, компоненты IGF-сигнального пути необходимы для гиперплазии и роста сердца в период эмбрионального развития. В частности, IGF-I и IGF-II были идентифицированы как наиболее важные агенты, стимулирующие пролиферацию кардиомиоцитов в этот период.

Кроме этого, IGF в сердечной ткани выполняют защитные функции благодаря своим кардиопротекторным свойствам, реализующимся через их антиапоптотическое действие. Исследования, проведённые *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировали, что IGF-I обладает выраженным кардиопротекторным эффектом [6–9]. IGF-I также является агентом, запускающим митотическое деление клеток, и антиапоптотическим фактором не только в сердечной ткани, но и в клетках сосудов, включая гладкомышечные и эндотелиальные клетки [10], и выполняет регуляторные функции в иммунной системе. Так, например, антитела к IGF-1R были обнаружены у пациентов с болезнью Грейвса (аутоиммунное заболевание щитовидной железы, выражающееся в ее гиперфункции). У пациентов с этим заболеванием существенно увеличивается частота IGF-1R-экспрессирующих В- и Т-лимфоцитов. Потенциальное участие IGF-I и IGF-1R в патогенезе аутоиммунных нарушений делает этот сигнальный путь одной из терапевтических мишеней для лечения подобных заболеваний [11]. Результаты ряда исследований позволяют предположить, что IGF-I, по-видимому, также обладает атеропротекторным действием, тем самым являясь перспективным терапевтическим агентом для возможной терапии ССЗ, вызванных атеросклеротическими изменениями сосудов [12].

В то же время активация и/или ингибирование функционирования IGF-системы в сердце могут быть ассоциированы с возникновением патологических состояний в сердечно-сосудистой системе. Так, низкие концентрации IGF-I в сыворотке крови коррелируют с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [13, 14], а повышенный уровень протеолитических фрагментов одного из IGFBP-связывающих белков, IGFBP-4, ассоциирован с увеличением риска возникновения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с ИБС, острой сердечной недостаточностью [15], а также с увеличением риска наступления смерти в связи с осложнениями ССЗ у больных диабетом 1-го типа [16, 17].

Недавно в нашей лаборатории было показано, что концентрация протеолитических фрагментов IGFBP-4 повышается при таких патологических состояниях сердечной мышцы, как гипертрофические изменения в кардиомиоцитах [18]. Уровни IGF-I и IGFBP-2 в плазме крови могут являться мощными прогностическими факторами риска развития ОКС [19]. Кроме этого, IGFBP-2 является важным биомаркером дисфункции левого желудочка при дилатационной кардиомиопатии [20].

Таким образом, несмотря на то что передача сигнала через IGF-сигнальный путь в миокарде приводит к активации кардиопротекторных и атеропротекторных механизмов, способствующих повышению жизнеспособности кардиомиоцитов, в некоторых исследованиях также показано, что IGF-сигнальная система активируется при различных патологических процессах, протекающих в миокарде, например, таких как гипертрофия и атеросклеротическое поражение сосудов. К настоящему моменту времени существует довольно большое количество обзорных статей, описывающих индивидуальные эффекты IGF в сердечной ткани как в норме, так и при отдельных патологиях, однако сравнительный анализ литературных данных о разнонаправленных эффектах IGF в сердечной ткани проведён не был. В настоящей обзорной статье суммированы основные известные на сегодняшний день эффекты IGF и других компонентов IGF-системы на функционирование клеток миокарда и проведён анализ степени их выраженности в норме и при сердечно-сосудистых патологиях. Учитывая важность IGF как участника нормального функционирования сердца и его потенциал как терапевтического агента при лечении ССЗ, данная обзорная статья может быть полезна широкому кругу исследователей, работающих в различных областях биомедицинской науки.

КОМПОНЕНТЫ IGF-СИСТЕМЫ В СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ

Как уже упоминалось выше, инсулиноподобные факторы роста оказывают широкий спектр эффектов на такие клеточные процессы в тканях организма, как клеточный рост, поддержание жизнеспособности клеток, а также их дифференцировку. Ключевым регуляторным механизмом активации IGF-сигнального пути в тканях организма является обеспечение биодоступности IGF для их клеточных рецепторов. Регуляция данного процесса осуществляется, с одной стороны, за счёт высвобождения лигандов (IGF), а с другой – за счёт их связывания с лиганд-связывающими белками (IGFBP).

Инсулиноподобные факторы роста. Ген, кодирующий IGF-I, у человека располагается на длинном плече 12-й хромосомы [21, 22]. В его состав входит 6 экзонов, 4 из которых подвергаются альтернативному сплайсингу, в результате чего синтезируются различные предшественники IGF-I [23, 24]. Экспрессия IGF-I регулируется на уровне процессов транскрипции, процессинга РНК и трансляции. В результате синтезируется белковый предшественник IGF-I, который впоследствии превращается в функционально активную форму IGF-I в результате специфического протеолиза [23, 24]. Функционально активная форма IGF-I представляет собой одноцепочечный пептид с молекулярной массой 7,5 кДа, состоящий из 70 а.о. и содержащий 3 дисульфидных связи между шестью аминокислотными остатками цистеина [23]. Большая часть IGF-I, содержащегося в крови, вырабатывается клетками печени, однако также показано, что IGF-I синтезируется и в других органах, осуществляя аутокринное или паракринное действие на различные клетки. Регуляция синтеза IGF-I в печени является многофакторной, и доминирующую роль в усилении экспрессии IGF-I играет гормон роста (GH), вырабатываемый гипофизом.

При проведении экспериментов по нарушению экспрессии IGF-I в различных тканях были получены противоречивые результаты. Так, в случае нарушенной экспрессии IGF-I в печени никаких значимых отклонений в развитии мышечной массы не наблюдалось. Возможно, это связано с компенсацией уровня экспрессии IGF-I посредством IGF-I, секретируемого клетками мышечной ткани [25]. Однако при проведении генетического нокаута *IGF1* в клетках скелетной мускулатуры у мышечной массы, что указывает на IGF-I, как на важнейшего участника поддержания нормального состояния скелетной мускулатуры [26]. При нарушенной экспрессии IGF-I в головном мозге у мышечной массы и крыс наблюдаются нарушения соматического и дендритного роста нейронов, когнитивных функций, памяти и терморегуляции [27, 28]. Помимо этого, IGF-I играет важную роль в тканях почек, лёгких и поджелудочной железы [29].

В сердечной ткани IGF-I играет важную роль, регулируя постнатальный рост сердца и оказывая антиапоптотическое действие через активацию как канонических, так и неканонических сигнальных путей в сердце взрослого человека (PI3K/AKT- и ERK-сигнальные пути и передача сигнала, опосредованная G-белками соответственно) [30]. Эксперименты по гиперэкспрессии IGF-I, проведённые в сердечной ткани мыши при индуцированной липополисахаридом сократительной дисфункции кардиомиоцитов, продемон-

стрировали поддерживающий эффект IGF-I на их жизнеспособность. Подобное действие IGF-I, по всей видимости, вызвано его антиоксидантными свойствами в сердечной ткани, так как гиперэкспрессия IGF-I приводит к снижению накопления активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, повреждённых белковых молекул, и, помимо этого, к ингибированию апоптотических процессов в кардиомиоцитах [31]. Антиапоптотическое действие IGF-I было также показано в кардиомиоцитах эмбрионов рыб рода *Danio* с нарушенной экспрессией *tbx5* – гена, кодирующего фактор транскрипции, участвующий в регуляции процессов развития [32].

Ген *IGF2* кодирует секретируемый одноцепочечный белок, состоящий из 67 а.о., структурно и функционально сходный с IGF-I [33, 34]. Уровень циркулирующего IGF-II резко снижается у мышей после рождения. Экспрессия IGF-II обнаруживается как в печени, так и в других тканях [35]. Несмотря на то что IGF-II важен на эмбриональных стадиях развития и не обнаруживается в плазме крови взрослых мышей, недавние исследования показывают, что локальная экспрессия IGF-II в постнатальном периоде развития важна, например, для развития костной ткани [36], а также для активации процессов нейrogenеза в гиппокампе, что играет важную роль в консолидации памяти [37]. Мыши с генетическим нокаутом *IGF2* демонстрируют задержку роста во время развития, но в послеродовом периоде рост происходит без изменений [38]. В то же время при повышенной экспрессии IGF-II у мышей наблюдается, например, повышение массы тела и снижение количества циркулирующих в крови глюкозы и холестерина [39], гиперплазия клеток тканей печени [40]. Установлено, что у трансгенных мышей с повышенной экспрессией IGF-II в гладкомышечной ткани наблюдаются структурные аномалии сердца, что приводит к брадикардии и гипотензии, ведущим к сердечной недостаточности [41].

IGF-II является основным фактором, запускающим митотическое деление кардиомиоцитов во время роста плода [42–44]. Показано, что уровни мРНК IGF-II в эмбриональной ткани желудочков намного выше, чем уровни IGF-I, а также, что экспрессия IGF-II в сердечной ткани снижается после рождения [44]. IGF-II запускает пролиферацию кардиомиоцитов плода, взаимодействуя с рецептором IGF-1R и инсулиновым рецептором. Дальнейшая передача сигнала от IGF приводит к активации путей ERK/MAPK (mitogen-activated protein kinase) и PI3K (фосфоинозитид-3 киназа)/AKT (серин-треониновая протеинкиназа B). Активированный AKT способствует локализации в цитоплазме и инактивации FOXO-факторов, негативных регуляторов пролиферации миокарда [45],

что и является фактором, запускающим пролиферацию кардиомиоцитов.

Несмотря на то что IGF-I и IGF-II экспрессируются кардиомиоцитами [46], основным источником инсулиноподобных факторов роста в процессе развития сердца является эпикард. Как IGF-I, так и IGF-II экспрессируются в эпикарде между 11,5 и 17,5 неделями развития эмбриона мыши. Эпикардальная секреция IGF-II и дальнейшая передача сигнала через сигнальный путь ERK необходима для инициации процессов пролиферации кардиомиоцитов до момента установления коронарного кровообращения [42]. Изначально эпикардальная секреция IGF-II индуцируется циркулирующим в крови эритропоэтином (ЭПО). Показано, что при обработке культивируемых клеток ЭПО экспрессия IGF-II повышается [47]. Brade et al. [47] предполагают, что именно печень является источником экспрессии ЭПО, необходимой для индукции IGF-II в эпикарде. Начиная с 10-й недели эмбрионального развития, экспрессия эпикардального IGF-II перестаёт быть ЭПО-зависимой и начинает регулироваться под действием поступающих глюкозы и кислорода, связанным с транспортной функцией плаценты [48, 49].

Рецепторы IGF-системы. Для реализации сигнальной функции IGF связываются с несколькими рецепторами, заякоренными в мембране, основными из которых являются IGF-1R, IGF-2R и INSR. Аффинность вышеупомянутых рецепторов в отношении IGF-I, IGF-II и инсулина сильно различается. Так, IGF-1R связывает IGF-I и IGF-II с высоким сродством. IGF-2R взаимодействует с IGF-II с высоким сродством, однако его аффинность по отношению к IGF-I существенно ниже. Кроме этого, было показано, что и IGF-I, и IGF-II способны активировать INSR. При этом IGF-I и IGF-II связываются с INSR в 100 раз хуже, чем его классический лиганд, инсулин. IGF-1R принадлежит к семейству тирозинкиназных рецепторов и представляет собой гетеротетрамер ($\alpha_2\beta_2$), имеющий молекулярную массу ~400 кДа. Две α -субъединицы IGF-1R находятся во внеклеточном пространстве и отвечают за связывание лиганда, две β -субъединицы «заякоривают» молекулу рецептора в мембране, а внутриклеточные домены β -субъединиц обладают тирозинкиназной активностью. После связывания лиганда происходит аутофосфорилирование рецептора и фосфорилирование остатков тирозина, серина и треонина последующих участников сигнальных каскадов. Таким образом, происходит передача сигнала от IGF-I внутрь клетки. Кроме этого, было продемонстрировано, что IGF-1R обнаруживается в ядерной фракции клеток после лизиса, что позволяет говорить о присутствии этого рецептора в ядерной мембране. Также IGF-1R обнаруживается в мембране

Т-трубочек в неонатальных кардиомиоцитах. Такое распределение IGF-1R в клетке, по всей видимости, позволяет этому рецептору регулировать процессы, протекающие в различных клеточных органеллах [30]. Помимо IGF-1R, IGF-I способен связываться с INSR. INSR и IGF-1R имеют сходное гетеротетрамёрное строение и похожие пути передачи сигнала внутрь клетки. Сходство IGF-1R и INSR настолько велико, что может происходить формирование гибридных рецепторов, включающих субъединицы каждого из них (IGF-1R/INSR). В качестве лигандов для гибридных рецепторов также могут выступать молекулы IGF-II [50]. В отличие от IGF-1R, рецепторы IGF-2R не имеют тирозинкиназных доменов. При взаимодействии IGF-II с IGF-2R происходит эндоцитоз лиганд-рецепторного комплекса. Таким образом, IGF-2R способен уменьшать количество свободного IGF-II и тем самым негативно влиять на активность сигнального каскада IGF в целом [50]. Тем не менее было показано, что IGF-2R все же обладает свойством передавать сигнал через гетеротримерные G-белки. Такая сигнализация способна активировать протеинкиназу C- α , Ca²⁺-кальмодулин-зависимую протеинкиназу II, MAP-киназу (ERK), а также белковые факторы, участвующие в развитии гипертрофии миокарда [51, 52].

Эксперименты по нарушенной экспрессии обоих типов рецепторов показывают их значимость в развитии организма. Так, при повышенной экспрессии IGF-1R в сердечной ткани у мышей наблюдалась гипертрофия миокарда вследствие увеличения кардиомиоцитов в размере, однако патологии сердечной ткани выявлено не было. Также в данном эксперименте было показано увеличение систолической функции как в возрасте 3, так и в возрасте 16 месяцев после рождения [53]. В экспериментах со сниженной экспрессией IGF-1R было показано, что происходит значительное уменьшение в размерах тела мышей и объёмов большинства органов: мышц, головного мозга, сердца и др. При этом данные отклонения наблюдались у взрослых мышей в возрасте 10–12 месяцев и были более выражены

у самцов по сравнению с самками [54]. Интересно, что мыши, гетерозиготные по IGF-1R, несущие только одну функциональную копию гена, демонстрировали увеличение продолжительности жизни, при этом для самок данный эффект был сильнее: увеличение продолжительности жизни на 33% и на 15% соответственно [55]. В работах по исследованию эффектов при недостаточной экспрессии IGF-2R было показано, что такие мыши имеют на 25–30% больший размер тела, по сравнению с контрольной группой, у них обнаруживается повышенный уровень IGF-II и IGF-связывающих белков и, наконец, увеличение размеров сердца, связанное с гиперплазией миокарда. При этом у мышей, мутантных по гену, кодирующему IGF-2R, наблюдалась высокая летальность ещё до рождения [56, 57].

IGF-связывающие белки. Как уже упоминалось выше, IGF взаимодействуют с шестью представителями семейства IGF-связывающих белков. В организме человека каждый из шести IGFBP (IGFBP-1–IGFBP-6) кодируется определённым геном, в то время как у других представителей позвоночных несколько генов отвечают за экспрессию определённого белка IGFBP или трансляция некоторых IGFBP не осуществляется. Несмотря на то что для всех представителей семейства IGFBP характерна значительная гомология аминокислотного состава, они отличаются по своей структуре и функциям. Различие функций представителей IGFBP внутри семейства обусловлено наличием определённых мотивов в их белковой структуре. Все представители семейства IGFBP имеют консервативные N- и C-домены, содержащие 12 и 6 аминокислотных остатков цистеина соответственно и варибельный линкерный домен. N-Домен включает в себя IGF-связывающий мотив. Линкерный домен содержит аминокислотные остатки, которые могут подвергаться посттрансляционным модификациям, участки связывания с гепарином, а также в нём могут быть локализованы сайты протеолитического расщепления. C-Домен имеет дополнительный IGF-связывающий мотив, тиреоглобулиновый мотив,

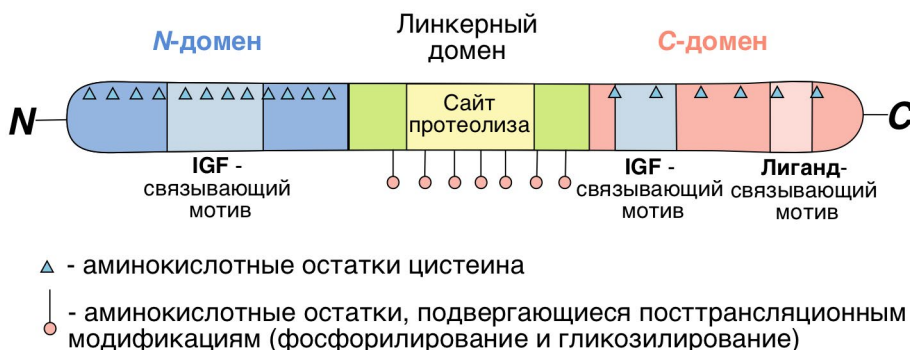


Рис. 2. Доменная структура IGFBP. Описание в тексте

который отвечает за взаимодействие с гепарином, а также может включать в себя сигнальную последовательность, необходимую для транслокации IGFBP в ядро (рис. 2) [58].

Так, IGFBP-2, IGFBP-3, IGFBP-5 и IGFBP-6 имеют сигнальную последовательность, благодаря которой они могут быть импортированы в нуклеоплазму ядер некоторых типов клеток [59]. В миокарде IGFBP находятся преимущественно в связанной с IGF форме [60], таким образом, IGFBP участвуют в создании примембранного пула IGF, доступного для рецепторов (в основном IGFBP-3 и -5), а также контролируют его тканеспецифичный отток и распределение между рецепторами различных клеток (в первую очередь в этом участвуют IGFBP-1, -2 и -4). Далее, мы рассмотрим роль каждого из IGF-связывающих белков в сердечной ткани.

IGFBP-1, имеющий молекулярную массу 28 кДа, экспрессируется в основном в тканях печени и почек. Ген, кодирующий IGFBP-1, у человека расположен на 7-й хромосоме. Непосредственно рядом с геном *IGFBP1* расположен ген, кодирующий IGFBP-3. N- и C-концевые домены белка IGFBP-1 являются высоко консервативными и гомологичны таковым у других представителей семейства IGFBP. В центральном линкерном домене расположены аминокислотные остатки, подвергающиеся посттрансляционным модификациям, таким как частичный протеолиз и фосфорилирование. При этом активность IGFBP-1 регулируется как его фосфорилированием, так и его дефосфорилированием [61, 62].

В спектр функций IGFBP-1 входит регуляция клеточной пролиферации, миграции, а также регуляция метаболизма глюкозы через активацию сигнальных путей интегрин-ILK/FAK/PTEN [63–65]. Так, например, Haywood et al. [63] было показано, что IGFBP-1 способен улучшать чувствительность клеток к инсулину и его секрецию, а также поглощение глюкозы из кровяного русла посредством своего RGD (Arg-Gly-Asp)-интегрин-связывающего домена. Более того, одним из эффектов передачи сигнала от IGFBP-1 через интегриновый сигнальный путь является стимуляция процесса ангиогенеза через активацию киназы фокальной адгезии [66].

Регуляция экспрессии IGFBP-1, по всей видимости, происходит на транскрипционном уровне и является гормонально-зависимой. Так, например, высокие уровни инсулина в крови ассоциированы с низкими концентрациями IGFBP-1, и наоборот. Критической концентрацией инсулина в крови, при которой происходит снижение количества IGFBP-1, является 90 пмоль/литр [67]. Также в экспериментах по обработке различными концентрациями инсулина изолированного

сокращающегося сердца крысы было показано, что под воздействием инсулина IGFBP-1 (равно, как и IGFBP-2, речь о котором пойдет дальше) способен переходить из кровяного русла в ткани сердца [68]. Также существует большое количество данных, указывающих на то, что регуляция экспрессии IGFBP-1 является мультифакторной и зависит от метаболических и антропометрических факторов, а также от диеты [69].

Хотя к настоящему моменту времени экспериментальные данные об экспрессии IGFBP-1 в сердечной ткани отсутствуют, ряд исследований, посвященных изучению влияния гипо- и гиперэкспрессии IGFBP-1, указывают на его участие в нормальной работе сердечно-сосудистой системы. Низкий уровень IGFBP-1 в крови, как правило, ассоциирован с рисками заболеваний сердечно-сосудистой системы. Также понижение концентрации IGFBP-1 в крови рассматривают как потенциальный прогностический маркер развития диабета и острого коронарного синдрома у человека [70, 71]. Повышенная экспрессия IGFBP-1, напротив, приводит к улучшению функционирования эндотелия сосудов (в том числе и сосудов сердца) за счет увеличения продукции оксида азота (NO), являющегося основным вазодилататором. IGFBP-1 индуцирует фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) через сигнальный путь PI3K/AKT [72, 73]. Помимо этого, повышение концентрации IGFBP-1 в крови ассоциировано с антиатеросклеротическим действием [74].

Данные, полученные в экспериментах на животных, дефицитных по IGFBP-1, указывают на то, что IGFBP-1 необходим для восстановления эндотелия сосудов в результате повреждений, но не является критически важным для метаболизма эндотелиальных клеток и физиологии сосудов [75]. В экспериментах с повышенной экспрессией IGFBP-1 мыши демонстрируют внутриутробную и постнатальную задержку роста, пропорциональное уменьшение веса большинства органов относительно массы тела за исключением мозга, который был непропорционально мал у трансгенных мышей. В почках наблюдалось снижение количества нефронов. Трансгенные мыши также демонстрировали гипергликемию натощак, нарушение толерантности к глюкозе и умеренную резистентность к инсулину в скелетных мышцах и ткани печени [76, 77].

IGFBP-2. Ещё один представитель семейства IGFBP – IGFBP-2 – имеет молекулярную массу 34 кДа и обнаруживается в основном в сыворотке крови плода. Ген, кодирующий IGFBP-2, в геноме человека расположен на 2-й хромосоме. IGFBP-2, как и IGFBP-1, в C-концевой части содержит RGD-интегрин-связывающий домен, и, кроме того, в его состав входят гепарин-связывающий домен (HBD)

и последовательность ядерной локализации (NLS; nuclear localization signal). Благодаря HBD IGFBP-2 взаимодействует с белками внеклеточного матрикса, а NLS обеспечивает ядерную локализацию IGFBP-2 [78–80].

Несмотря на то что IGFBP-2 экспрессируется во время внутриутробного развития в значительном количестве и осуществляет ключевые эндокринные, аутокринные и паракринные функции в процессах роста и развития, в экспериментах по исследованию нарушенной экспрессии IGFBP-2 не была показана его значимость для реализации вышеупомянутых процессов [81]. Интересным является тот факт, что при нарушении экспрессии IGFBP-2 увеличивается экспрессия IGFBP-1, IGFBP-3 и IGFBP-4, что может являться механизмом, компенсирующим функции IGFBP-2 при его отсутствии [82, 83].

При гиперэкспрессии IGFBP-2 у мышей наблюдалось снижение массы тела, при этом масса внутренних органов оставалась неизменной. Это указывает на то, что IGFBP-2 может быть негативным регулятором постнатального роста. В то же время у мышей, дефицитных по IGFBP-2, не наблюдалось изменения массы тела, включая размер и морфологию мозга, однако были отмечены изменения размеров селезёнки и печени.

Как и в случае с IGFBP-1, концентрация IGFBP-2 в плазме регулируется под действием инсулина. Концентрация IGFBP-2 в плазме крови обратно пропорциональна степени выраженности резистентности к инсулину, а результаты экспериментов по гиперэкспрессии IGFBP-2 указывают на его защитную роль в развитии ожирения и инсулиновой резистентности [84]. Помимо инсулина, в регуляции концентрации IGFBP-2 в крови могут участвовать онкосупрессоры PTEN (phosphatase and tensin homolog – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью) и p53, Ptc1 (Patched1), являющийся негативным регулятором сигнального пути Hh (hedgehog), а также другие факторы [81].

Berry et al. [85] в ходе масштабного протеомного анализа в поисках диагностических биомаркеров сердечной недостаточности выделили в качестве одного из достоверных кандидатов именно IGFBP-2. Этой же точки зрения придерживается Varutaut et al. [86], отмечая, что IGFBP-2 может являться прогностическим маркером, используемым для мониторинга сердечной недостаточности дополнительно к классическим методам, например измерению концентрации натрийуретического пептида В-типа. Данная гипотеза согласуется с результатами de Kort et al. [87], показавших, что у новорождённых детей пониженное количество IGFBP-2 ассоциировано с повышенным уровнем молекулярных маркеров риска сердечно-сосуди-

стых заболеваний. Кроме этого, Yang et al. [88] было показано, что экспрессия IGFBP-2 повышается в лёгких пациентов с лёгочной артериальной гипертензией.

IGFBP-3 имеет молекулярную массу 28,7 кДа, а ген, кодирующий этот белок, располагается на хромосоме 7 всего в 20 кб от гена, кодирующего IGFBP-1. IGFBP-3 является самым распространённым представителем семейства IGFBP у позвоночных: большая часть IGF-I и IGF-II, циркулирующих в плазме крови, связаны именно с IGFBP-3 [89]. IGFBP-3 взаимодействует с IGF-I и кислотно-лабильной субъединицей (ALS) с образованием тройного стабильного комплекса с массой 150 кДа и предотвращает дальнейший транспорт IGF-I в ткани [89]. N- и C-концевые домены IGFBP-3 являются консервативными, в то время как соединяющий их линкерный домен является наиболее вариабельным среди представителей семейства IGFBP. Так, например, в линкерном участке содержатся аминокислотные остатки, подвергающиеся гликозилированию и фосфорилированию, а также участки, по которым происходит специфический протеолиз. IGF-связывающие домены обнаруживаются как в N-, так и в C-концевой областях молекулы IGFBP-3. Также стоит отметить, что в линкерном участке молекулы IGFBP-3 присутствуют сайты для связывания с гепарином или глюкозаминогликаном (GAG) [79, 90].

IGFBP-3 реализует свои функции как зависимо, так и независимо от IGF. IGF-зависимые функции IGFBP-3 заключаются в «доставке» IGF до соответствующих клеточных мембранных рецепторов (стоит отметить, что это не является функцией, уникальной лишь для IGFBP-3, но актуально и для других IGFBP-связывающих белков). При этом реализация IGF-независимых функций IGFBP-3 возможна благодаря его способности связываться с белками внеклеточного матрикса клеток и белками плазматической мембраны и транслоцироваться в цитоплазму и в ядро. Среди таких функций IGFBP-3 можно выделить его работу как транскрипционного фактора в тандеме с ядерными рецепторами или РНК-полимеразой II, участие в репарации двцепочечных разрывов ДНК, регуляцию апоптоза и другие [90], однако рассмотрение всего спектра функций IGFBP-3 не является целью настоящего обзора. При повышенной экспрессии IGFBP-3 у мышей наблюдается потеря веса, в то время как пониженная его экспрессия не приводит к значительным изменениям массы тела [91, 92].

В контексте сердечной ткани показано, что IGFBP-3 экспрессируется в миокарде в норме и при патологических состояниях как на уровне мРНК, так и на уровне белкового продукта. При этом количество как мРНК, так и белка IGFBP-3,

детектируемое в сердце, выше, чем в печени в период внутриутробного развития, по сравнению с постнатальным периодом. Интересно, что количество IGFBP-3, детектируемого в крови у больных ишемической болезнью сердца, выше, чем в случае пациентов с патологической гипертрофией или дилатационной кардиомиопатией [93]. Также из данных литературы известно, что экспрессия IGFBP-3 увеличивается после трансплантации сердца [94]. На клеточной линии кардиомиоцитов H9C2 было показано, что экспрессия IGFBP-3 возрастает на фоне гипоксических условий [95]. Среди функций IGFBP-3 в сердечной ткани можно выделить его антипролиферативное действие в клетках-предшественниках кардиомиоцитов [96]. Также IGFBP-3 способен одновременно играть две роли в процессах ангиогенеза – индукторную и супрессорную [79]. Супрессорная функция IGFBP-3 делает его перспективным терапевтическим агентом для возможной терапии онкологических заболеваний. Например, в случае некоторых раковых опухолей экспрессия IGFBP-3 способствует снижению ангиогенеза в очагах опухолевых образований. В концентрациях, превышающих физиологические, IGFBP-3 ингибирует экспрессию фактора ангиогенеза VEGF [97]. Также IGFBP-3 способен ингибировать адгезию клеток эндотелия сосудов к внеклеточному матриксу, что является критическим фактором для развития ангиогенеза и репарации эндотелия [98]. Проангиогенный эффект IGFBP-3 заключается в его способности индуцировать экспрессию ряда генов, ассоциированных с ангиогенезом. При этом такая индукция является IGF-опосредованной [99].

IGFBP-4. В геноме человека ген, кодирующий белок-предшественник IGFBP-4, состоит из 258 а.о. и расположен в 17-й хромосоме. После отщепления сигнального пептида в состав зрелого белка IGFBP-4 входит 237 а.о. Среди всех представителей IGFBP IGFBP-4 имеет наименьшую молекулярную массу, равную 24 кДа. N- и C-концевые домены молекулы IGFBP-4 соединены коротким линкерным альфа-спиральным участком, который содержит участок протеолитического расщепления металлопротеазой PAPPA (pregnancy associated plasma protein A; белок, ассоциированный с беременностью А). Некоторые аминокислотные остатки, локализованные в области альфа-спирального участка, подвергаются различным посттрансляционным модификациям, таким как гликозилирование [100]. В отличие от остальных IGFBP, IGFBP-4, как и IGFBP-6, содержит 2 дополнительных аминокислотных остатка цистеина в линкерном участке. Гликозилирование IGFBP-4 происходит по аминокислотному остатку Asn104, и примерно половина всего IGFBP-4 плазмы находится в гликозилированной форме [15]. IGFBP-4 синтезиру-

ется в основном в печени, однако различными биохимическими и молекулярно-биологическими методами было показано, что и мРНК гена, кодирующего IGFBP-4, и его белковый продукт обнаруживаются в ряде других органов и тканей, таких как гладкие мышцы, лёгкие, яичники, почки, сердце и т.д. [100, 101].

В отличие от других IGFBP, основной функцией IGFBP-4 является регуляция биодоступности IGF для их специфических рецепторов, в особенности IGF-II. Если IGF взаимодействует с IGFBP-4, первый не может связываться с рецепторами на мембране и осуществлять передачу сигнала в клетку. Однако в том случае, если IGFBP-4 подвергается протеолитическому расщеплению, IGF высвобождается, связывается с рецептором и запускает различные сигнальные молекулярные каскады, активирующие миграцию, пролиферацию и другие регенеративные клеточные процессы [102].

В сердечной ткани IGFBP-4 является активным посредником тканевой регенерации независимо от присутствия IGF. Так, было показано, что IGFBP-4 усиливает дифференцировку кардиомиоцитов *in vitro*, в то время как его отсутствие замедляет процесс дифференцировки *in vitro* и *in vivo*. Регуляция этого процесса осуществляется через Wnt-сигнальный путь – IGFBP-4 взаимодействует с Wnt-рецептором и блокирует его [103]. Помимо этого, в 2012 г. Postnikov et al. [16] показали, что протеолитические фрагменты IGFBP-4, получаемые в результате активности протеазы PAPPA, являются молекулярными прогностическими биомаркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как острая сердечная недостаточность, при этом количество фрагментов пропорционально степени развития заболевания. Далее, в ряде работ была исследована диагностическая и прогностическая роль протеолитических фрагментов IGFBP-4 [15, 18, 104, 105], которая будет подробно рассмотрена нами в разделе «Роль IGF-системы в развитии патологических состояний сердечной ткани».

Эксперименты по повышенной экспрессии IGFBP-4 были проведены на трансгенных мышах, экспрессирующих повышенный уровень IGFBP-4 в гладкомышечных тканях. У таких мышей было отмечено уменьшение массы мочевого пузыря, кишечника, матки, аорты и желудка; при этом уменьшения общей массы тела не наблюдалось [106]. Также известно, что при повышенной экспрессии IGFBP-4 в остеобластах происходит замедление восстановления костной ткани [107], а также ряд работ указывают на то, что повышенная экспрессия IGFBP-4 подавляет рост злокачественных опухолей [108, 109]. На фоне отсутствия IGFBP-4 мыши демонстрировали небольшое

уменьшение массы тела [110], включая массу кишечника [111].

IGFBP-5 имеет молекулярную массу 28,6 кДа и, как и IGFBP-3, образует тройной комплекс с молекулами IGF и ALS. Как и все представители семейства IGFBP, IGFBP-5 включает в себя 3 домена: высококонсервативный *N*-домен, неструктурированный петлеобразный линкерный домен и *C*-концевой структурированный домен, содержащий, в частности, тиреоглобулиновый повтор типа I. Помимо упомянутых выше элементов, в его структуре обнаружены такие консервативные мотивы, как IGF-связывающий домен, участок расщепления протеазами, сигнальная последовательность NLS, а также ALS-связывающий мотив для взаимодействия с внеклеточным матриксом [112].

IGFBP-5 был впервые идентифицирован и выделен из экстрактов костной ткани, а также из культуры клеток остеосаркомы человека [113, 114]. К настоящему моменту времени экспрессия IGFBP-5 показана в тканях лёгких, костей, мышц, почек, половых желёз и т.д. При этом в некоторых тканях экспрессия IGFBP-5 находится под контролем гормональной системы, например, под действием пролактина – в молочных железах мышей или паратгормона – в остеобластоподобных клетках, а в ряде случаев экспрессия осуществляется конститутивно, т.е. на постоянном уровне [112]. Более того, регуляция экспрессии IGFBP-5 может происходить на посттранскрипционном уровне посредством РНК-интерференции с участием микроРНК [115, 116]. Среди посттрансляционных модификаций, которым подвергается IGFBP-5, стоит упомянуть фосфорилирование по некоторым аминокислотным остаткам серина, что приводит к снижению его аффинности к гепарину, но не к IGF, а также его протеолитическое расщепление, которое в некоторых случаях препятствует связыванию с IGF [117]. Также на активность IGFBP-5 может влиять его взаимодействие с компонентами внеклеточного матрикса. Так, ассоциация IGFBP-5 с поверхностью внешней мембраны фибробластов стимулирует клеточный рост IGF-зависимым способом: IGFBP-5 способен связываться с внеклеточным матриксом, что способствует высвобождению IGF-I из комплекса с IGFBP-5 [118]. Более того, в некоторых случаях элементы внеклеточного матрикса могут активировать экспрессию IGFBP-5, как это имеет место в случае фибронектина клеток гладких мышц у свиней [119].

В результате экспериментов по гиперэкспрессии IGFBP-5 на мышцах были выявлены такие эффекты, как снижение роста тела в пренатальном и постнатальном периоде, высокая неонатальная смертность, а также снижение фертильности самок и уменьшение массы скелетных

мышц примерно на 30% [120]. Это согласуется с представлением о том, что IGFBP-5 ингибирует IGF-сигнальный путь. При этом при дефиците IGFBP-5 у мышей не наблюдалось каких-либо значительных изменений в морфологии, что, по всей видимости, связано с компенсаторным механизмом, реализующимся благодаря наличию других представителей семейства IGFBP [121]. Для сердечно-сосудистых заболеваний показана положительная корреляция концентрации IGFBP-5 в крови и ИБС [122]. Помимо этого, известно, что подкожная инъекция IGFBP-5 значительно замедляла рост аденокарциномы и уменьшала количество кровеносных сосудов у мышей по сравнению с контрольной группой. По всей видимости, такая антиангиогенная активность опосредована ингибированием сигнального пути PI3K/АКТ [123].

IGFBP-6. Молекулярная масса IGFBP-6 составляет 22,8 кДа. Данный белок является гликозилированным, что увеличивает его молекулярную массу до 34 кДа [124].

Взаимодействие IGFBP-6 и IGF-II происходит в 50 раз эффективнее, чем в случае с IGF-I [125]. Таким образом, основной IGF-опосредованной функцией IGFBP-6 является ингибирование функции IGF-II, т.е. негативная регуляция процессов клеточной пролиферации, миграции и дифференцировки [126]. При этом IGFBP-6 не оказывает эффекта на IGF-I-опосредованные процессы, что, по всей видимости, связано с более низкой аффинностью взаимодействия этих белков. Молекула IGFBP-6 построена аналогичным для представителей семейства IGFBP образом. Одно из основных отличий IGFBP-6 от остальных IGFBP заключается в наличии пяти, а не шести дисульфидных связей в *N*-концевом домене. Также стоит отметить, что в составе IGFBP-6 обнаруживается последовательность NLS, а также большое количество сайтов гликозилирования в линкерном участке.

Интересно, что промотор гена *IGFBP6*, находящегося на 12-й хромосоме, обладает регуляторными элементами, которые могут регулироваться в результате гипоксического воздействия. По-видимому, с этим связано увеличение количества IGFBP-6 после гипоксии в эндотелиальных клетках сосудов [127]. К регуляторам экспрессии IGFBP-6 *in vitro* также относятся cAMP, IGF, витамин D, p53, ретиноевая кислота и глюкокортикоиды [128].

Спектр функций IGFBP-6 очень широк – от участия в работе иммунной системы до регуляции фиброза и опухолеобразования [129]. Показано участие IGFBP-6 в фиброзе сердца. IGFBP-6 также вовлечён в развитие сопровождающихся развитием фиброза патологических состояний сердечно-сосудистой системы, таких как острый инфаркт миокарда и формирование атеросклеротических бляшек. В атеросклеротической бляшке

IGFBP-6 колокализуется с эндотелиальными клетками CD31⁺ и макрофагами CD68⁺ [130].

Специфические протеазы, расщепляющие IGF-связывающие белки. Регуляция биодоступности IGF за счёт активности IGF-связывающих белков и различных протеаз. Высвобождение IGF из комплекса с IGFBP, в свою очередь, регулируется различными протеазами, которые осуществляют специфический протеолиз IGFBP, тем самым увеличивая биодоступность IGF для взаимодействия с рецепторами. Степень аффинности взаимодействия IGFBP и IGF, как правило, не отличается или превышает таковую для взаимодействия IGF и их рецепторов. Так как концентрации IGFBP находятся в молярном избытке по отношению к концентрациям IGF, в свободной форме в плазме присутствует менее 1% от общего количества IGF. Дальнейший контроль биодоступности IGF для их специфических рецепторов осуществляется за счёт различных посттрансляционных модификаций IGFBP (таких как фосфорилирование, гликозилирование, протеолитическое расщепление), которые могут влиять на их стабильность или аффинность [89, 131].

Показано, что все 6 представителей IGFBP подвергаются протеолизу под действием специфических протеаз, причём протеолитическое расщепление, как правило, происходит по участкам, локализованным в линкерном домене [132, 133]. Для различных IGFBP известен целый ряд расщепляющих их протеолитических ферментов [100, 134], однако далеко не все из них идентифицированы на данный момент. Ниже будут приведены лишь некоторые примеры протеаз, расщепляющих субстраты IGFBP.

На данный момент известно, что единственная протеаза, которая способна расщеплять все типы IGFBP *in vitro* – это матриксная металлопротеаза-7 (MMP-7, matrix metalloproteinase-7) [135]. Протеолиз IGFBP-1 под действием данной протеазы с образованием двух фрагментов массой 12 и 19 кДа был показан в амниотической жидкости плода, что приводило к потере IGFBP-1 способности связывать IGF-I [136]. Также известно, что нефосфорилированная форма IGFBP-1 подвергается протеолизу под действием протеазы клеток децидуальной оболочки [137]. Для IGFBP-2 также известен ряд протеаз, одной из которых является ADAMTS1 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 1 или дезинтегрин и металлопротеиназа (ADAM-протеаза), содержащая мотив тромбоспондина 1). Идентификация этой пары субстрат-фермент была осуществлена в рамках исследования IGFBP-2 как маркера глиомы [138]. IGFBP-3 также подвергается протеолизу и во время беременности присутствует в плазме крови в основном в виде протеолитических фраг-

ментов [139], однако наличие протеолитических фрагментов IGFBP-3 не является непосредственным маркером беременности [140]. В литературе описано большое количество протеаз, расщепляющих IGFBP-3, например, матриксная металлопротеаза-3 (MMP-3) [90], сериновая протеаза семенной жидкости [141], катепсин-D-подобная протеаза [142] и многие другие. IGFBP-5 подвергается протеолизу под действием таких протеаз, как тромбин [119], катепсин-G, эластаза [143] и многих других. При этом результаты *in vitro* исследований протеолитического расщепления IGFBP-5, проведённые в кондиционированной среде фибробластов кожи, указывают на то, что присоединение IGFBP-5 к гликозаминогликанам защищает его от протеолитической дегградации [144]. Среди протеаз, расщепляющих IGFBP-6 в организме, выделяют катепсин-D-подобную кислотоактивируемую протеазу [142], нейтральную сериновую протеазу [145], а также MMP-7, MMP-9 и MMP-12 [146, 147].

Отдельное внимание стоит уделить матриксным металлопротеазам RAPP-A (ассоциированный с беременностью белок плазмы A) и RAPP-A2 (ассоциированный с беременностью белок плазмы A2) и их субстратам. Данные протеазы катализируют расщепление белка IGFBP-5 по одному и тому же сайту [148], при этом RAPP-A также может расщеплять IGFBP-2 и IGFBP-4, а RAPP-A2 – IGFBP-3. Более того, RAPP-A-опосредованное расщепление IGFBP-2 и IGFBP-4 происходит активнее в присутствии IGF-I или IGF-II, в то время как RAPP-A2-опосредованное расщепление IGFBP-3 и IGFBP-5 происходит эффективно и при отсутствии IGF, присутствие IGF лишь немного ускоряет реакцию. RAPP-A является одной из самых подробно описанных протеаз, которая способна расщеплять IGFBP-4 *in vivo* [102]. Протеолитически активная форма RAPP-A представлена димерной формой белка, ассоциированной с гликозаминогликанами внеклеточного матрикса [149].

Расщепление IGFBP-4 под действием RAPP-A происходит по участку между аминокислотными остатками Met135 и Lys136 в линкерном домене, в результате чего образуется два протеолитических фрагмента (NT-IGFBP-4 и CT-IGFBP-4) [150]. При этом, по всей видимости, протеолитические фрагменты IGFBP-4 не обладают собственной биологической функцией [151]. Процесс расщепления IGFBP-4 под действием RAPP-A происходит преимущественно на поверхности клетки. В нашей лаборатории на моделях первичных культур неонатальных кардиомиоцитов, а также кардиомиоцитов человека, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), было впервые показано, что RAPP-A способен расщеплять IGFBP-4 в сердечной ткани, причём

не только на поверхности кардиомиоцитов, но и в кондиционированной среде. В результате во внеклеточном пространстве на внешней мембране кардиомиоцитов происходит накопление IGF, что, в свою очередь, способствует аутокринной и паракринной регуляции нормального состояния сердечной ткани [18, 152]. Протеолиз IGFBP-4 также может осуществляться под действием металлопротеаз матрикса, таких как MMP-2, MMP-7 и MMP-9 [135, 153].

Результаты последних исследований указывают на активацию RAR-А-специфичного протеолиза IGFBP-4 в сердечной ткани при различных сердечно-сосудистых патологиях. Результаты по этой проблеме будут суммированы ниже. Исследование протеолиза IGFBP и опосредованная этим процессом регуляция IGF-пути является перспективным направлением по поиску новых биомаркеров не только сердечно-сосудистых, но и других заболеваний.

РОЛЬ IGF-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МИОКАРДЕ

Физиологическая и патологическая гипертрофия. Как было рассмотрено ранее, IGF-I и IGF-II играют ключевую роль как в эмбриональном развитии сердца, так и в поддержании его нормальной работы в постнатальном периоде жизни. Однако доминирующую роль в развитии сердца играет именно IGF-II. Количество мРНК *IGF-II*, детектируемое в ткани желудочков сердца плода, значительно выше по сравнению с мРНК *IGF-I*. Однако после рождения экспрессия IGF-II значительно снижается вплоть до недетектируемых количеств. IGF-II является основным агентом, стимулирующим митотическое деление клеток в процессе зародышевого развития. Его молекулярные эффекты опосредованы взаимодействием с тирозинкиназными рецепторами IGF-1R и INSR (рис. 3). Дальнейшая передача сигнала приводит к активации сигнальных каскадов ERK/MAPK и PI3K/AKT. Показано, что активация PI3K/AKT-каскада в сердце способствует развитию сердечной гипертрофии и дисфункции миокарда. Например, AKT инактивирует факторы Forkhead box O (FOXO: FOXO1 и FOXO3), которые являются негативными регуляторами пролиферации миокарда. AKT транслоцируется в ядро, где фосфорилирует белки FOXO, вследствие чего белки FOXO транслоцируются в цитоплазму, что приводит к снижению их транскрипционной активности. Помимо AKT, аналогичный эффект на FOXO осуществляет киназа ERK (extracellular-signal regulated kinase), являющаяся участником MAPK-сигнального каскада. В активном состоянии

FOXO связываются с промоторными областями генов, ассоциированных с аутофагией, и иницируют аутофагию кардиомиоцитов. И FOXO1, и FOXO3 являются антигипертрофическими агентами. Например, FOXO3 поддерживает нормальный размер кардиомиоцитов, ингибируя их рост и способствуя развитию аутофагических процессов. Помимо этого, FOXO3 способен активировать гены антиоксидантной системы, а также положительно регулировать экспрессию малой некодирующей РНК miR-1m, которая снижает количество IGF-I [154]. При IGF-индуцированной гипертрофии миокарда показано, что FOXO3 активирует экспрессию белка Atrogin-1, что вызывает значительное уменьшение размера кардиомиоцитов сердца *in vivo* [155]. Помимо FOXO, AKT-опосредовано происходит регуляция белков BCL-2, BAD, GSK-3 β [156]. BCL-2 (B-cell lymphoma-2) является регулятором апоптоза, при этом он может как индуцировать, так и подавлять апоптоз. Было показано, что как ингибирование сигнального пути PI3K/AKT, так и селективное ингибирование BCL-2 препятствуют развитию гипертрофии в сердечной ткани [157]. BAD (BCL-2 associated death promoter), относящийся к тому же семейству, что и BCL-2, является проапоптотическим фактором. Фосфорилирование BAD под действием PI3K/AKT-пути приводит к его взаимодействию с другими белками, что способствует развитию ингибиторного эффекта BAD на активность BCL-2 и BCL-x_L [158]. Фосфорилирование GSK-3 β (Glycogen synthase kinase 3 β) в результате активации сигнального каскада PI3K/AKT ингибирует её активность. Ингибирование GSK-3 β приводит к изменениям активности транскрипционных и трансляционных факторов в миокарде, что также приводит к развитию гипертрофии [159]. Таким образом, IGF-II индуцирует развитие патологической гипертрофии в сердечной ткани, запуская процессы, приводящие к ингибированию действия сразу нескольких антигипертрофических факторов (рис. 3).

В случае IGF-I взаимодействие со специфическими рецепторами регулирует такие процессы в сердечной ткани, как сократимость, клеточный метаболизм, гипертрофический рост, аутофагия, апоптоз и др. Эффекты IGF-I на метаболическую активность клеток сердечной ткани реализуются путём активации мембранного рецептора IGF-1R. Ввиду того, что IGF-I так же, как и IGF-II, способен связываться с IGF-1R, многие сигнальные пути, индуцируемые этими лигандами, пересекаются. При связывании IGF-I с рецепторными тирозинкиназами происходит физиологическая активация PI3K/AKT-пути. Рецепторные тирозинкиназы обеспечивают локализацию PI3-киназ (PI3K) на цитоплазматической мембране. Далее, PI3K катализирует реакцию фосфорилирования мембран-

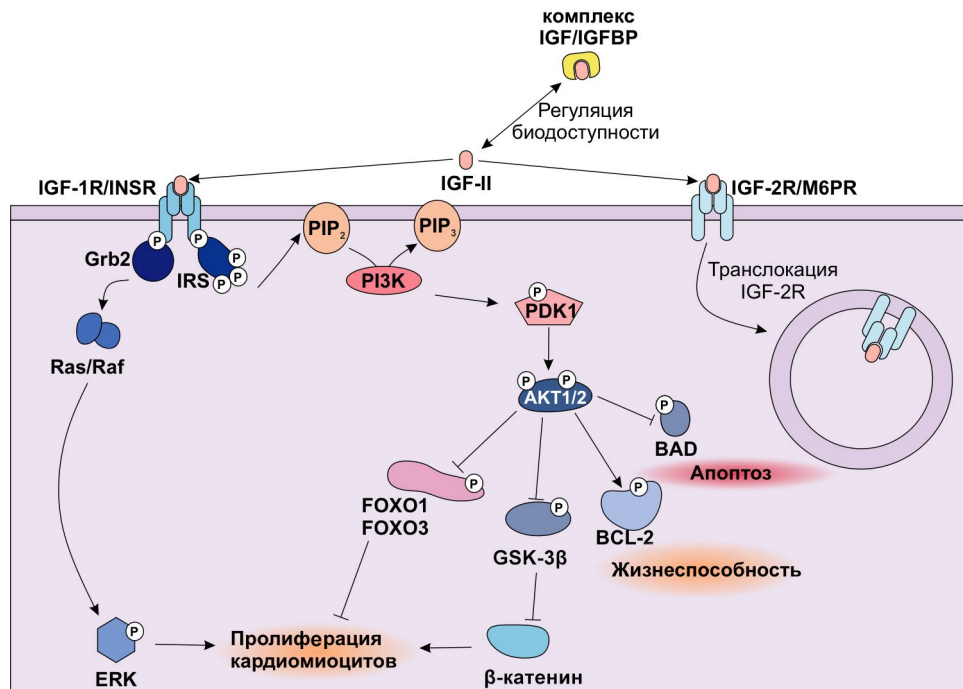


Рис. 3. Основные участники сигнальных каскадов, запускаемых IGF-II и вызываемые ими эффекты. Grb2 – белок 2, связанный с рецептором фактора роста; ERK – внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; IRS – субстрат инсулинового рецептора; PIP_2 – фосфотидилиназитол-2-фосфат; PI3K – липидные киназы, фосфорилирующие 3-гидроксильную группу фосфоинозиtails и фосфоинозитидов; PIP_3 – фосфотидилиназитол-3-фосфат; PDK – киназа пируватдегидрогеназы 1, AKT1/2 – серин-треониновая протеинкиназа B alpha/beta; FOXO – Forkhead box O факторы; BCL-2 – регулятор апоптоза В-клеточной лимфомы-2; BAD – агонист белка клеточной гибели, связанный с BCL2; GSK-3β – киназа гликогенсинтазы 3β. Описание в тексте

ного фосфотидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP_2) с образованием фосфатидилиназитол-3,4,5-трифосфата (PIP_3). Затем начинается активация AKT, которая осуществляется за счёт присоединения PIP_3 к N-концевому домену AKT, а также серин-треонинового фосфорилирования каталитического домена AKT. Благодаря активации сигнального каскада PI3K/AKT происходит ингибирование белков FOXO, речь о которых шла выше. Протеинкиназа AKT также может активировать белок mTOR (mechanistic target of rapamycin, серин-треониновая протеинкиназа), который, в свою очередь, способствует усилению синтеза белков и подавляет аутофагию (рис. 4). Активация синтеза белков под действием mTOR происходит благодаря фосфорилированию белка, связывающего три изоформы эукариотических факторов инициации трансляции (eIF4E) – 4E-BP – и двух изоформ киназы S6 (S6K). При этом в клетках mTOR обнаруживается в виде двух функционально различных комплексов mTORC1 и mTORC2. В норме mTORC1 необходим для развития сердечно-сосудистой системы в эмбриогенезе и для постнатального поддержания структуры и функций сердечной ткани. Ингибирование mTORC1 предотвращает развитие патологической гипертрофии и повышает устойчивость кардиомиоцитов к стрессу, вызванному старением. Также у мышей при заболевании

LEOPARD, названном на основе аббревиатуры, обозначающей основные особенности этого расстройства: множественные лентиги (L), нарушения проводимости ЭКГ (E), глазной гипертелоризм (O), стеноз лёгочной артерии (P), аномалии гениталий (A), задержка роста (R) и нейросенсорная глухота (D), неконтролируемо возрастает активность mTOR, а ингибирование mTOR рапамицином полностью нивелирует возникшее гипертрофированное состояние сердечной мышцы [160]. Также mTORC1 способен фосфорилировать белок ULK, ингибируя его активность, заключающуюся в деградации белков и органелл при аутофагии [161]. Таким образом, активация mTOR под действием сигнальных каскадов, запускаемых IGF-I, стимулирует гипертрофический рост клеток миокарда.

Для передачи сигнала рецептором IGF-1R существует два канонических пути: PI3K/AKT и ERK. Также в ряде работ описан неканонический путь IGF-клеточной сигнализации, ассоциированный с G-белками. Было показано, что некоторые эффекты IGF-I ингибируются блокатором гетеротримерных G-белков – Petrussis toxin (PTX) или коклюшным токсином – на некоторых клеточных линиях, что позволило сделать вывод, что активация IGF-1R запускает клеточную сигнализацию через G-белки. Было показано, что IGF-1R физически взаимодействует с представителями семей-

гипертрофической сердечной недостаточности при избыточном давлении, и роль ERK в этом процессе заключается в предотвращении эксцентричного роста миокарда [163]. ERK-сигнальный путь, по-видимому, вовлечён и в транслокацию IGF-2R через мембрану. Было показано, что прогипертрофический фактор ангиотензин-II (ANG-II) повышает стабильность IGF-2R-рецептора, и его действие опосредовано активацией ERK-сигнального каскада. Использование ингибиторов ERK-сигнального пути, в свою очередь, понижает количество IGF-2R-рецепторов в клеточной мембране [164].

Среди факторов, которые способны индуцировать гипертрофию в миокарде, также выделяют такие агенты, как ангиотензин-II, эндотелин-I, норэпинефрин и др. В нашей лаборатории было показано, что при эндотелин-1-опосредованной гипертрофии кардиомиоцитов в первичной культуре кардиомиоцитов крысы повышается уровень протеолиза IGFBP-4 под действием протеазы RAPP-A, что приводит к увеличению количества свободного IGF-II. Такое изменение в концентрации свободного IGF-II вследствие гипертрофических изменений в кардиомиоцитах может являться потенциальным компенсаторным механизмом при патологической гипертрофии миокарда, поскольку, наряду с прогипертрофическими свойствами, IGF-II также проявляет кардиопротекторные свойства (см. раздел «Кардиопротекторная роль IGF в сердечной ткани») [18]. Таким образом, можно говорить о принципиально разных ролях IGF-I и IGF-II в регуляции и развитии физиологической и патологической гипертрофии миокарда, так как IGF-I в таком случае будет являться фактором, приводящим к развитию физиологической гипертрофии, как следствию внешних факторов, а функция IGF-II будет заключаться в ослаблении последствий развившейся патологической гипертрофии.

Атеросклероз. Известно, что система инсулиноподобного фактора роста вносит вклад в развитие атеросклероза, активируя рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и макрофагов, а также иницируя такие процессы, как ангиогенез и рестеноз [165]. Атеросклероз, представляющий собой одну из основных причин различных сердечно-сосудистых заболеваний, является многофакторным заболеванием и обладает сложной патофизиологией. При атеросклерозе IGF-I локально вырабатывается эндотелиальными и гладкомышечными клетками стенок сосудов и обнаруживается в плазме крови [166]. Результаты недавних исследований указывают на то, что в формирование атеросклеротических бляшек вовлечены не только IGF, но и система белков, регулирующих их биодоступность [2].

Так, ряд исследований указывают на атерогенную роль протеазы RAPP-A, специфически расщепляющей IGFBP-4. Так, повышенный уровень RAPP-A детектируется у пациентов с нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, бессимптомной гиперлипидемией, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий и др. [167–171]. Conover et al. [172] показали, что при повышенной экспрессии RAPP-A в гладкомышечной ткани артерий происходит ускорение развития атеросклеротического поражения сосудов, т.е. RAPP-A является атерогенным фактором. Далее, в ряде исследований RAPP-A был использован как потенциальная мишень в терапии атеросклеротических заболеваний. При ингибировании RAPP-A под действием высокоспецифичных антител у мышей через 10 недель наблюдалось снижение количества атеросклеротических бляшек на 70% по сравнению с контрольной группой. Достигнутый эффект оставался постоянным на фоне искусственно повышенного уровня холестерина и триглицеридов [58, 172].

Убедительными доказательствами в пользу участия RAPP-A в атеросклерозе также являются исследования по гипер- и гипоекспрессии RAPP-A у мышей. Так, повышенная экспрессия RAPP-A в гладкомышечных клетках артерий у мышей приводила к увеличению площади поражения артерий, однако количество очагов поражений при этом не изменялось. При этом отсутствие экспрессии RAPP-A препятствовало развитию атеросклеротических изменений в сосудах у мышей, дефицитных по аполипопротеину E на фоне диеты с высоким содержанием жиров. Более того, ингибирование RAPP-A посредством высокоспецифичных моноклональных антител приводило к уменьшению количества атеросклеротических бляшек в аорте [172–174]. Boldt et al. [175] показали, что атерогенная роль RAPP-A зависит от локализации протеолитической активности фермента по отношению к IGFBP-4. В том случае, когда протеолиз IGFBP-4 происходил не на поверхности клеток, а во внеклеточной среде, увеличения площади области поражения стенок сосудов не наблюдалось. Среди механизмов атерогенного действия RAPP-A предполагают многочисленные патофизиологические процессы, которые ассоциированы с атерогенезом, включая накопление липидов, сосудистое воспаление, дисфункцию эндотелия, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, стабильность атеросклеротических бляшек и атеротромбоз.

Таким образом, RAPP-A может являться потенциальной терапевтической мишенью для лечения атеросклероза через подавление её протеолитической активности. Среди известных ингибиторов

протеолитической активности RAPP-A можно назвать станниокальцин-2 (STC-2), который может образовывать ковалентный комплекс с RAPP-A, ингибируя её [176]. Среди других ингибиторов RAPP-A можно назвать микроРНК miR-490-2p, повышенная экспрессия которой понижает протеолитическую деградацию IGFBP-4 [177], станины и антиоксиданты [178]. В настоящий момент поиск эффективно действующих ингибиторов RAPP-A продолжается и является одной из ключевых задач исследования IGF-сигнального пути в сердечной ткани.

IGF-система и метаболические патологии.

Известно, что пациенты с диабетом 2-го типа имеют значительно большую частоту развития и худший прогноз сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению со здоровыми людьми [179–182]. Отчасти этот повышенный риск может быть связан с сопутствующими факторами, такими как гипертония, но, по-видимому, существуют дополнительные механизмы, благодаря которым диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания взаимосвязаны. Резистентность к инсулину, ключевая особенность диабета 2-го типа, сама по себе ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых патологий [183].

В ряде исследований была показана взаимосвязь между уровнями циркулирующего IGF-I и наличием ССЗ, в подавляющем большинстве из которых было продемонстрировано снижение уровня IGF-I на фоне повышения риска развития ССЗ [184–187]. Интересно, что усиление протеолитической деградации IGFBP-3, наблюдаемое при развитии диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, может фактически представлять собой компенсаторный механизм в попытке увеличить концентрацию IGF-I в крови [188, 189]. Причинная роль снижения уровня IGF-I в развитии ССЗ и диабета хорошо объясняется при исследовании пациентов с полиморфизмом в промоторной области гена, кодирующего IGF-I [190]. Отсутствие «нормального» аллеля приводит к состоянию постоянного дефицита IGF-I, такой феномен был обнаружен у 12% из более чем 2000 индивидиумов. В этом случае риск развития диабета 2-го типа и инфаркта миокарда повышается в 1,7 раз. Более того, у пациентов с полиморфизмом в промоторной области гена, кодирующего IGF-I, и с диабетом 2-го типа риск инфаркта миокарда увеличивается в 3,4 раза. Эти данные указывают на то, что снижение концентрации IGF-I в крови является особенностью метаболических патологий, которая на данный момент до конца не изучена. Не менее интересен тот факт, что низкие концентрации IGF-I и IGFBP-1 в крови независимо связаны с развитием метаболических патологий и резистентности к инсулину [191].

Компоненты IGF-сигнального пути как биомаркеры ССЗ и их диагностическое значение. IGF-I и IGFBP-3.

IGF-I является прогностическим маркером острого инфаркта миокарда. Пороговое значение концентрации в сыворотке крови для IGF-I при данном заболевании составляет 137 нг/мл. Более высокие концентрации ассоциируются с улучшением функциональных параметров сердца, в то время как более низкие ассоциируются с плохим прогнозом для выздоровления. При этом наблюдается сильная корреляция между увеличением концентраций IGF-I и IGFBP-3 [46]. Также IGFBP-3 и IGF-I в тандеме являются диагностическими маркерами ИБС: низкие концентрации IGF-I и IGFBP-3 ассоциированы с этим заболеванием [192]. Также известно, что низкие концентрации IGF-I в сыворотке наблюдаются при хронической и прогрессирующей сердечной недостаточности наряду с кахексией [193].

IGF-II. При остром инфаркте миокарда в сыворотке пациентов наблюдается снижение уровня IGF-II. При этом снижение концентрации IGF-II происходит непосредственно после инфаркта, однако через неделю его концентрация достигает нормальных значений [194].

RAPP-A. Основной регулятор биодоступности IGF – RAPP-A – является маркером острого коронарного синдрома: он был обнаружен в нестабильных атеросклеротических бляшках на стенках кровеносных сосудов [165]. Сильная линейная корреляция была обнаружена между уровнем RAPP-A и двумя другими известными маркерами ранних стадий атеросклероза (концентрация кальция в коронарных артериях и толщина интима-медии сонных артерий). Так, при пороговом значении концентрации RAPP-A, равном 2,35 нг/мл, чувствительность и специфичность его как маркера атеросклероза была оценена в 94,3% и 63,9% соответственно [195]. Более того, циркулирующий в крови RAPP-A является сильным прогностическим маркером инфаркта, предполагается, что его прогностическая способность превосходит таковую для сердечной изоформы тропонина I (сTnI) [196, 197].

IGFBP-4. В ряде исследований было показано, что повышенный уровень протеолитических фрагментов IGFBP-4 (NT-IGFBP-4 и CT-IGFBP-4) ассоциирован с увеличением риска возникновения ОКС у пациентов с ИБС и наступлением смерти от ССЗ у больных диабетом 1-го типа [16, 104]. Недавно было обнаружено, что повышенный уровень протеолитических фрагментов IGFBP-4 в крови у больных сердечной недостаточностью (СН) – состоянием, которое может развиваться вследствие ОКС и инфаркта миокарда – также ассоциирован с повышенным риском летального исхода [15, 105]. Одним из самых распространённых патологических изменений в сердечной ткани при СН

является патологическая гипертрофия кардиомиоцитов, в результате которой происходит увеличение сердечной мышечной массы. Недавно в нашей лаборатории было проведено исследование уровня протеолиза IGFBP-4 при гипертрофических изменениях в культуре кардиомиоцитов крысы. При этом фенотипические изменения в кардиомиоцитах были охарактеризованы как характерные для патологической гипертрофии. Было показано, что концентрация фрагментов IGFBP-4 вследствие RAPP-A-ассоциированной протеолитической реакции повышается в гипертрофированной культуре кардиомиоцитов, по сравнению с нормой, в 1,5–2 раза [18]. Эти данные позволяют предположить, что усиление RAPP-A-зависимого протеолиза IGFBP-4 при гипертрофии будет приводить к повышению биодоступности IGF, по сравнению с нормой, и частично объясняют механизм увеличения концентрации протеолитических фрагментов IGFBP-4 при развитии различных ССЗ.

IGFBP-5. Роль IGFBP-5, синтезируемого и секретируемого большим количеством типов клеток, как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний была показана при ИБС. Так, в сыворотке пациентов концентрация IGFBP-5 снижалась, что достоверно коррелирует с уровнями IGF-I, -II и IGFBP-3 [122].

В табл. 1 просуммирована вышесказанная информация об основных компонентах IGF-сигнального пути как биомаркеров ССЗ, а также их диагностическое значение.

КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ РОЛЬ IGF В СЕРДЕЧНОЙ ТКАНИ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ IGF-I В ЛЕЧЕНИИ ССЗ

Несмотря на большое количество данных о роли IGF-сигнального пути в развитии сердечно-сосудистых патологий, в ряде исследований

Таблица 1. Компоненты IGF-сигнального пути как биомаркеры ССЗ и их диагностическое значение

Компонент IGF-системы	Прогностическая и клиническая значимость	Ссылка
IGF-I	прогностический маркер острого инфаркта миокарда (концентрация в сыворотке < 137 нг/мл)	[46]
	диагностический маркер сердечной недостаточности (СН) (концентрация в сыворотке < 122 нг/мл)	[193]
IGF-II	диагностический маркер острого инфаркта миокарда (концентрация в сыворотке крови < 400 нг/мл)	[194]
IGFBP-3 и IGF-I	диагностический маркер ишемической болезни сердца (ИБС); на фоне ИБС – IGFBP-3 $2204,5 \pm 1343,3$ нг/мл; IGF-I $277,8 \pm 178,9$ нг/мл; при этом контрольные значения для IGFBP-3: $8499,5 \pm 2406,6$ нг/мл; для IGF-I: $492,8 \pm 222,9$ нг/мл; таким образом, на фоне ИБС наблюдается снижение количества IGFBP-3 и IGF-I	[192]
IGFBP-4	прогностический маркер ОКС у пациентов с ИБС и наступления смерти у больных диабетом 1-го типа	[16, 104]
	прогностический маркер СН (повышенный уровень протеолитических фрагментов у пациентов с СН ассоциирован с повышенным риском летального исхода: NT-IGFBP-4 > 214 мкг/литр, CT-IGFBP-4 > 124 мкг/литр)	[15, 105]
	повышение уровня фрагментов IGFBP-4 ассоциировано с развитием гипертрофии кардиомиоцитов (в 1,5 раза по сравнению с контролем)	[18]
IGFBP-5	диагностический маркер ишемической болезни сердца (у пациентов с ИБС уровень IGFBP-5 выше 298 ± 71 нг/мл; у здоровых пациентов – 200 ± 59 нг/мл)	[122]
RAPP-A	диагностический маркер ОКС – обнаруживается в нестабильных атеросклеротических бляшках; уровень RAPP-A на фоне нестабильной стенокардии – $14,9$ мкМЕ/литр; на фоне инфаркта миокарда – $20,6$ мкМЕ/литр; более 10 мкМЕ/литр – у пациентов с ОКС	[165, 195]
	прогностический маркер инфаркта миокарда (пороговое значение $12,6$ мкМЕ/литр)	[196, 197]

описываются кардиопротекторные свойства IGF при различных ССЗ. Так, в 2018 г. Yeves et al. [198] было показано, что IGF-I оказывает кардиопротекторное влияние на модели спонтанно гипертензивных крыс. Также в ряде экспериментов был показан положительный эффект гиперэкспрессии IGF-II и IGF-I на функции сердца мышей после инфаркта миокарда [199, 200]. В работе Vinciguerra et al. [201] было продемонстрировано, что гиперэкспрессия IGF-I в неонатальных кардиомиоцитах, переведённых в гипертрофированное состояние, повышает экспрессию кардиопротекторных генов. Кроме этого, в исследовании McMullen et al. [53] было показано, что гиперэкспрессия IGF-1R вызывает физиологическую гипертрофию сердца, не связанную с изменениями веса других органов, и положительно влияет на жизнеспособность кардиомиоцитов. В 2012 г. Zhang et al. [127] продемонстрировали, что гиперэкспрессия IGF-I в сердечной ткани может ослаблять, а в некоторых случаях и полностью предотвращать сократительную и метаболическую дисфункцию, вызванную питанием с высоким содержанием жиров. Также было показано, что избыточная экспрессия IGF-1R кардиомиоцитами предотвращает фиброз сердца, ассоциированный с диабетом 1-го типа и диастолическую дисфункцию [202].

В ряде работ на моделях различных животных было продемонстрировано, что внутривенное введение IGF-I улучшает переносимость ишемии и восстановление сердечной функции после инфаркта миокарда [203, 204]. Например, в работе Friehs et al. [203] было продемонстрировано, что IGF-I усиливает метаболизм глюкозы в организме и устойчивость к ишемии при гипертрофии миокарда. В контексте терапевтических подходов к лечению метаболических патологий, основанных на применении IGF-I, следует упомянуть, что рекомбинантный человеческий IGF-I (rhIGF-I) изучался в качестве потенциального средства для лечения диабета 1-го и 2-го типов. Было показано, что прием rhIGF-I улучшал гликемический контроль, но был связан с серьезными побочными эффектами, такими как обострение диабетической ретинопатии [205]. Кроме этого, в исследовании Donath et al. [206] было показано, что введение IGF-I пациентам с хронической сердечной недостаточностью улучшает работу сердца за счёт снижения постнагрузки и, возможно, за счёт положительного инотропного эффекта – увеличения силы сокращения сердца.

Поскольку в последнее время был накоплен значительный массив данных о разнонаправленных эффектах IGF, принципиально иной терапевтический подход с многообещающим потенциалом был недавно предложен Wang и Kukreja [207].

Данный подход заключался в том, что значительного повышения уровня IGF-I в крови пациентов можно достичь с помощью комбинированного лечения тадалафилом (TAD) и гидроксихлорохином HCQ. TAD – это ингибитор фосфодиэстеразы 5, который оказывает кардиопротекторное действие против ишемии/реперфузии (I/R) у мышей с сахарным диабетом, в то время как HCQ является противомаларийным и противовоспалительным препаратом, снижающим гипергликемию у пациентов с сахарным диабетом. Наблюдаемое повышение уровней инсулина и IGF-I при комбинированном лечении TAD + HCQ приводило к активации сигнального пути AKT/mTOR. В результате было высказано предположение, что одновременное лечение TAD и HCQ может стать легкодоступным новым фармакотерапевтическим подходом для защиты от внутримышечного повреждения миокарда при сахарном диабете 2-го типа [207]. Ингибиторы транспортера натрия-глюкозы-2 (SGLT-2is) и агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1RAs) проявляют многочисленные метаболические и сердечно-сосудистые эффекты, которые положительно влияют на состояние при диабете и метаболизм в целом, такие как уменьшение гипергликемии, жировой массы и ремоделирования костей, снижение веса при натрийурезе, и против атеросклероза [208]. Все больше данных указывает на участие оси IGF в плеiotропных реакциях, вызываемых SGLT-2is и GLP-1RAs. Например, GLP-1RA стимулируют реакции, активирующие жизнеспособность клеток в тканях, таких как β -клетки поджелудочной железы и ткани сердца, где IGF-I/IGF-1R играет важную роль. Влияние SGLT-2 на систему IGF плохо изучено, но было высказано предположение, что они способствуют усилению кетогенеза, опосредованного повышенным уровнем циркулирующего гормона роста (GH) [208]. Связь SGLT-2is и GLP-1RAs с IGF-сигнализацией представляет собой захватывающую новую фармакологическую стратегию модуляции уровней IGF-I, которая требует дальнейшей проверки для потенциального применения в лечении сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [208]. В целом, эти результаты ещё раз подтверждают идею о том, что кардиоспецифическая терапия на основе модуляции концентраций свободного биологически доступного IGF-I может стать мощным полезным инструментом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регуляция развития патологических и кардиопротекторных процессов

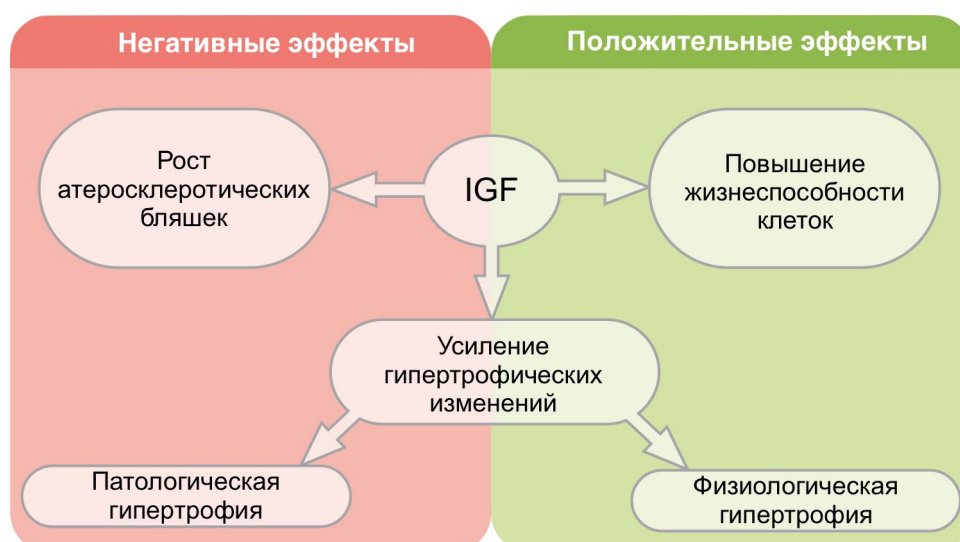


Рис. 5. Положительные и негативные эффекты IGF в сердце

в миокарде является одним из ключевых факторов поддержания физиологической активности сердца. Сигнальная система, активируемая инсулиноподобными факторами роста 1 и 2 (IGF-I, IGF-II), представляет собой путь клеточной сигнализации, оказывающий как позитивное, так и негативное влияние на миокард. С одной стороны, IGF активируют развитие кардиопротекторных механизмов, играющих адаптивную и в некоторых случаях даже компенсаторную роль при различных стрессовых воздействиях (рис. 5). С другой стороны, инициация IGF-сигнального каскада сопряжена с развитием широкого спектра сердечно-сосудистых патологий (рис. 5). Степень выраженности позитивного и негативного воздействия IGF варьирует в широких пределах. Поэтому исследования регуляции IGF-сигнального пути в миокарде являются актуальной фундаментальной и прикладной задачей, а ключевые компоненты IGF-системы – перспективными мишенями для терапевтического воздействия. Однако следует отметить, что разработка терапии ССЗ на основе IGF и её потенциальное применение невозможно без глубокого анализа данных как о его

положительных, так и о его негативных эффектах в миокарде.

Вклад авторов. Д.А. Адашева и Д.В. Серебряная провели анализ литературных данных и написали текст обзора; Д.А. Адашева сделала иллюстрации к обзору; Д.В. Серебряная осуществляла общее руководство при написании данной статьи.

Финансирование. Данное исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-25-00051: «Исследование регуляции биодоступности IGF как адаптивного механизма при гипертрофических изменениях миокарда»).

Благодарности. Авторы выражают благодарность директору научного отдела ОАО «Хайтест», к.б.н. Постникову А.Б. за внимательное прочтение данной обзорной статьи и ценные комментарии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использования животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Williams, J., Rayner, M., and Townsend, N. (2015) The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014, *Heart*, **101**, 1182-1189, <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307516>.
2. Annunziata, M., Granata, R., and Ghigo, E. (2011) The IGF system, *Acta Diabetol.*, **48**, 1-9, <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0227-z>.
3. Kiepe, D., Ciarmatori, S., Haarmann, A., and Tönshoff, B. (2006) Differential expression of IGF system components in proliferating vs. differentiating growth plate chondrocytes: the functional role of IGFBP-5, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **290**, E363-E371, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00363.2005>.
4. Roith, D. L. (2003) The insulin-like growth factor system, *Exp. Diabetes Res.*, **4**, 205-212, <https://doi.org/10.1155/EDR.2003.205>.

5. Federici, M., Porzio, O., Zucaro, L., Fusco, A., Borboni, P., Lauro, D., and Sesti, G. (1997) Distribution of insulin/insulin-like growth factor-I hybrid receptors in human tissues, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **129**, 121-126, [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(97\)04050-1](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(97)04050-1).
6. Li, B., Setoguchi, M., Wang, X., Andreoli, A. M., Leri, A., Malhotra, A., Kajstura, J., and Anversa, P. (1999) Insulin-like growth factor-1 attenuates the detrimental impact of nonocclusive coronary artery constriction on the heart, *Circ. Res.*, **84**, 1007-1019, <https://doi.org/10.1161/01.RES.84.9.1007>.
7. Welch, S., Plank, D., Witt, S., Glascock, B., Schaefer, E., Chimenti, S., Andreoli, A. M., Limana, F., Leri, A., Kajstura, J., Anversa, P., and Sussman, M. A. (2002) Cardiac-specific IGF-1 expression attenuates dilated cardiomyopathy in tropomodulin-overexpressing transgenic mice, *Circ. Res.*, **90**, 641-648, <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000013780.77774.75>.
8. Colao, A. (2008) The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: clinical implications, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **69**, 347-358, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03292.x>.
9. Suleiman, M., Singh, R., and Stewart, C. (2007) Apoptosis and the cardiac action of insulin-like growth factor I, *Pharmacol. Ther.*, **114**, 278-294, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.03.001>.
10. Arnqvist, H. (2008) The role of IGF-system in vascular insulin resistance, *Horm. Metab. Res.*, **40**, 588-592, <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082325>.
11. Smith, T. J. (2010) Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacol. Rev.*, **62**, 199-236, <https://doi.org/10.1124/pr.109.002469>.
12. Higashi, Y., Sukhanov, S., Anwar, A., Shai, S.-Y., and Delafontaine, P. (2010) IGF-1, oxidative stress and atheroprotection, *Trends Endocrinol. Metab.*, **21**, 245-254, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.12.005>.
13. Saber, H., Himali, J. J., Beiser, A. S., Shoamanesh, A., Pikula, A., Roubenoff, R., Romero, J. R., Kase, C. S., Vasan, R. S., and Seshadri, S. (2017) Serum insulin-like growth factor 1 and the risk of ischemic stroke: the Framingham study, *Stroke.*, **48**, 1760-1765, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016563>.
14. Carlzon, D., Svensson, J., Petzold, M., Karlsson, M. K., Ljunggren, Ö., Tivesten, Å., Mellström, D., and Ohlsson, C. (2014) Both low and high serum IGF-1 levels associate with increased risk of cardiovascular events in elderly men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **99**, E2308-E2316, <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1575>.
15. Konev, A. A., Serebryanaya, D. V., Koshkina, E. V., Rozov, F. N., Filatov, V. L., Kozlovsky, S.V., Kara, A. N., Katrukha, A. G., and Postnikov, A. B. (2018) Glycosylated and non-glycosylated NT-IGFBP-4 in circulation of acute coronary syndrome patients, *Clin. Biochem.*, **55**, 56-62, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.004>.
16. Postnikov, A. B., Smolyanova, T. I., Kharitonov, A. V., Serebryanaya, D. V., Kozlovsky, S. V., Tryshina, Y. A., Malanicev, R. V., Arutyunov, A. G., Murakami, M. M., Apple, F. S., and Katrukha, A. G. (2012) N-terminal and C-terminal fragments of IGFBP-4 as novel biomarkers for short-term risk assessment of major adverse cardiac events in patients presenting with ischemia, *Clin. Biochem.*, **45**, 519-524, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.12.030>.
17. Hjortebjerg, R., Tarnow, L., Jorsal, A., Parving, H.-H., Rossing, P., Bjerre, M., and Frystyk, J. (2015) IGFBP-4 fragments as markers of cardiovascular mortality in type 1 diabetes patients with and without nephropathy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **100**, 3032-3040, <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2196>.
18. Serebryanaya, D. V., Adasheva, D. A., Konev, A. A., Artemieva, M. M., Katrukha, I. A., Postnikov, A. B., Medvedeva, N. A., and Katrukha, A. G. (2021) IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A in a primary culture of rat neonatal cardiomyocytes under normal and hypertrophic conditions, *Biochemistry (Moscow)*, **86**, 1395-1406, <https://doi.org/10.1134/S0006297921110043>.
19. Wang, W., Sun, Y., Mo, D.-G., Li, T., and Yao, H.-C. (2023) Circulating IGF-1 and IGFBP-2 may be biomarkers for risk stratification in patients with acute coronary syndrome: a prospective cohort study, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, **33**, 1740-1747, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.05.030>.
20. Yu, W., Gao, H., Hu, T., Tan, X., Liu, Y., Liu, H., He, S., Chen, Z., Guo, S., and Huang, J. (2023) Insulin-like growth factor binding protein 2: a core biomarker of left ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathy, *Hereditas*, **160**, 36, <https://doi.org/10.1186/s41065-023-00298-5>.
21. Brissenden, J. E., Ullrich, A., and Francke, U. (1984) Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor, *Nature*, **310**, 781-784, <https://doi.org/10.1038/310781a0>.
22. Tricoli, J. V., Rall, L. B., Scott, J., Bell, G. I., and Shows, T. B. (1984) Localization of insulin-like growth factor genes to human chromosomes 11 and 12, *Nature.*, **310**, 784-786, <https://doi.org/10.1038/310784a0>.
23. Rotwein, P., Pollock, K. M., Didier, D. K., and Krivi, G. G. (1986) Organization and sequence of the human insulin-like growth factor I gene. Alternative RNA processing produces two insulin-like growth factor I precursor peptides, *J. Biol. Chem.*, **261**, 4828-4832.
24. Smith, P. J., Spurrell, E. L., Coakley, J., Hinds, C. J., Ross, R. J. M., Krainer, A. R., and Chew, S. L. (2002) An exonic splicing enhancer in human IGF-I Pre-mRNA mediates recognition of alternative exon 5 by the serine-arginine protein splicing factor-2/Alternative splicing factor, *Endocrinology*, **143**, 146-154, <https://doi.org/10.1210/endo.143.1.8598>.

25. Yakar, S., Liu, J.-L., Stannard, B., Butler, A., Accili, D., Sauer, B., and LeRoith, D. (1999) Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 7324-7329, <https://doi.org/10.1073/pnas.96.13.7324>.
26. Vassilakos, G., Lei, H., Yang, Y., Puglise, J., Matheny, M., Durzynska, J., Ozery, M., Bennett, K., Spradlin, R., Bonanno, H., Park, S., Ahima, R. S., and Barton, E. R. (2019) Deletion of muscle IGF-I transiently impairs growth and progressively disrupts glucose homeostasis in male mice, *FASEB J.*, **33**, 181-194, <https://doi.org/10.1096/fj.201800459R>.
27. Fernandez, A. M., De La Vega, A. G., and Torres-Aleman, I. (1998) Insulin-like growth factor I restores motor coordination in a rat model of cerebellar ataxia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 1253-1258, <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.1253>.
28. Soto, M., Cai, W., Konishi, M., and Kahn, C. R. (2019) Insulin signaling in the hippocampus and amygdala regulates metabolism and neurobehavior, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 6379-6384, <https://doi.org/10.1073/pnas.1817391116>.
29. LeRoith, D., Holly, J. M. P., and Forbes, B. E. (2021) Insulin-like growth factors: Ligands, binding proteins, and receptors, *Mol. Metab.*, **52**, 101245, <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101245>.
30. Troncoso, R., Ibarra, C., Vicencio, J. M., Jaimovich, E., and Lavandero, S. (2014) New insights into IGF-1 signaling in the heart, *Trends Endocrinol. Metab.*, **25**, 128-137, <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.12.002>.
31. Zhao, P., Turdi, S., Dong, F., Xiao, X., Su, G., Zhu, X., Scott, G. I., and Ren, J. (2009) Cardiac-specific overexpression of insulin-like growth factor I (IGF-1) rescues lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction and activation of stress signaling in murine cardiomyocytes, *Shock*, **32**, 100-107, <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31818ec609>.
32. Tsai, T.-C., Shih, C.-C., Chien, H.-P., Yang, A.-H., Lu, J.-K., and Lu, J.-H. (2018) Anti-apoptotic effects of IGF-I on mortality and dysmorphogenesis in tbx5-deficient zebrafish embryos, *BMC Dev. Biol.*, **18**, 5, <https://doi.org/10.1186/s12861-017-0161-1>.
33. Chao, W., and D'Amore, P. A. (2008) IGF2: Epigenetic regulation and role in development and disease, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **19**, 111-120, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.01.005>.
34. Baral, K., and Rotwein, P. (2019) The insulin-like growth factor 2 gene in mammals: Organizational complexity within a conserved locus, *PLoS One*, **14**, e0219155, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219155>.
35. Clemmons, D. (2006) Involvement of insulin-like growth factor-I in the control of glucose homeostasis, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **6**, 620-625, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.08.006>.
36. Uchimura, T., Hollander, J. M., Nakamura, D. S., Liu, Z., Rosen, C. J., Georgakoudi, I., and Zeng, L. (2017) An essential role for IGF2 in cartilage development and glucose metabolism during postnatal long bone growth, *Development*, **144**, 3533-3546, <https://doi.org/10.1242/dev.155598>.
37. Alberini, C. M., and Chen, D. Y. (2012) Memory enhancement: consolidation, reconsolidation and insulin-like growth factor 2, *Trends Neurosci.*, **35**, 274-283, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.12.007>.
38. DeChiara, T. M., Robertson, E. J., and Efstratiadis, A. (1991) Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene, *Cell*, **64**, 849-859, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90513-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90513-X).
39. Zhang, Q., Qin, S., Huai, J., Yang, H., and Wei, Y. (2023) Overexpression of IGF2 affects mouse weight and glycolipid metabolism and IGF2 is positively related to macrosomia, *Front. Endocrinol.*, **14**, 1030453, <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1030453>.
40. Petrik, J., Pell, J. M., Arany, E., McDonald, T. J., Dean, W. L., Reik, W., and Hill, D. J. (1999) Overexpression of insulin-like growth factor-II in transgenic mice is associated with pancreatic islet cell hyperplasia, *Endocrinology*, **140**, 2353-2363, <https://doi.org/10.1210/endo.140.5.6732>.
41. Zaina, S., Pettersson, L., Thomsen, A. B., Chai, C.-M., Qi, Z., Thyberg, J., and Nilsson, J. (2003) Shortened life span, bradycardia, and hypotension in mice with targeted expression of an *Igf2* transgene in smooth muscle cells, *Endocrinology*, **144**, 2695-2703, <https://doi.org/10.1210/en.2002-220944>.
42. Engelmann, G. L., Boehm, K. D., Haskell, J. F., Khairallah, P. A., and Ilan, J. (1989) Insulin-like growth factors and neonatal cardiomyocyte development: ventricular gene expression and membrane receptor variations in normotensive and hypertensive rats, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **63**, 1-14, [https://doi.org/10.1016/0303-7207\(89\)90076-2](https://doi.org/10.1016/0303-7207(89)90076-2).
43. Li, P., Cavallero, S., Gu, Y., Chen, T. H. P., Hughes, J., Hassan, A. B., Brüning, J. C., Pashmforoush, M., and Sucov, H. M. (2011) IGF signaling directs ventricular cardiomyocyte proliferation during embryonic heart development, *Development*, **138**, 1795-1805, <https://doi.org/10.1242/dev.054338>.
44. Meganathan, K., Sotiriadou, I., Natarajan, K., Hescheler, J., and Sachinidis, A. (2015) Signaling molecules, transcription growth factors and other regulators revealed from *in-vivo* and *in-vitro* models for the regulation of cardiac development, *Int. J. Cardiol.*, **183**, 117-128, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.049>.
45. Evans-Anderson, H. J., Alfieri, C. M., and Yutzey, K. E. (2008) Regulation of cardiomyocyte proliferation and myocardial growth during development by FOXO transcription factors, *Circ. Res.*, **102**, 686-694, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.163428>.

46. Lee, W.-L., Chen, J.-W., Ting, C.-T., Ishiwata, T., Lin, S.-J., Korc, M., and Wang, P. H. (1999) Insulin-like growth factor I improves cardiovascular function and suppresses apoptosis of cardiomyocytes in dilated cardiomyopathy, *Endocrinology*, **140**, 4831-4840, <https://doi.org/10.1210/endo.140.10.7082>.
47. Brade, T., Kumar, S., Cunningham, T. J., Chatzi, C., Zhao, X., Cavallero, S., Li, P., Sucov, H. M., Ruiz-Lozano, P., and Duester, G. (2011) Retinoic acid stimulates myocardial expansion by induction of hepatic erythropoietin which activates epicardial *Igf2*, *Development*, **138**, 139-148, <https://doi.org/10.1242/dev.054239>.
48. Shen, H., Cavallero, S., Estrada, K. D., Sandovici, I., Kumar, S. R., Makita, T., Lien, C.-L., Constancia, M., and Sucov, H. M. (2015) Extracardiac control of embryonic cardiomyocyte proliferation and ventricular wall expansion, *Cardiovasc. Res.*, **105**, 271-278, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu269>.
49. Barak, Y., Hemberger, M., and Sucov, H. M. (2019) Phases and mechanisms of embryonic cardiomyocyte proliferation and ventricular wall morphogenesis, *Pediatr. Cardiol.*, **40**, 1359-1366, <https://doi.org/10.1007/s00246-019-02164-6>.
50. Díaz Del Moral, S., Benaouicha, M., Muñoz-Chápoli, R., and Carmona, R. (2021) The insulin-like growth factor signalling pathway in cardiac development and regeneration, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 234, <https://doi.org/10.3390/ijms23010234>.
51. Wang, K. C. W., Zhang, L., McMillen, I. C., Botting, K. J., Duffield, J. A., Zhang, S., Suter, C. M., Brooks, D. A., and Morrison, J. L. (2011) Fetal growth restriction and the programming of heart growth and cardiac insulin-like growth factor 2 expression in the lamb, *J. Physiol.*, **589**, 4709-4722, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.211185>.
52. Wang, K. C. W., Brooks, D. A., Thornburg, K. L., and Morrison, J. L. (2012) Activation of IGF-2R stimulates cardiomyocyte hypertrophy in the late gestation sheep fetus, *J. Physiol.*, **590**, 5425-5437, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.238410>.
53. McMullen, J. R., Shioi, T., Huang, W.-Y., Zhang, L., Tarnavski, O., Bisping, E., Schinke, M., Kong, S., Sherwood, M. C., Brown, J., Riggi, L., Kang, P. M., and Izumo, S. (2004) The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase(p110 α) pathway, *J. Biol. Chem.*, **279**, 4782-4793, <https://doi.org/10.1074/jbc.M310405200>.
54. Holzenberger, M., Hamard, G., Zaoui, R., Leneuve, P., Ducos, B., Beccavin, C., Périn, L., and Le Bouc, Y. (2001) Experimental IGF-I receptor deficiency generates a sexually dimorphic pattern of organ-specific growth deficits in mice, affecting fat tissue in particular, *Endocrinology*, **142**, 4469-4478, <https://doi.org/10.1210/endo.142.10.8461>.
55. Holzenberger, M., Dupont, J., Ducos, B., Leneuve, P., Gélöën, A., Even, P. C., Cervera, P., and Le Bouc, Y. (2003) IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice, *Nature*, **421**, 182-187, <https://doi.org/10.1038/nature01298>.
56. Lau, M. M., Stewart, C. E., Liu, Z., Bhatt, H., Rotwein, P., and Stewart, C. L. (1994) Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality, *Genes Dev.*, **8**, 2953-2963, <https://doi.org/10.1101/gad.8.24.2953>.
57. Ludwig, T., Eggenschwiler, J., Fisher, P., D'Ercole, A. J., Davenport, M. L., and Efstratiadis, A. (1996) Mouse mutants lacking the type 2 IGF receptor (IGF2R) are rescued from perinatal lethality in *Igf2* and *Igf1r* null backgrounds, *Dev. Biol.*, **177**, 517-535, <https://doi.org/10.1006/dbio.1996.0182>.
58. Hoefflich, A., David, R., and Hjortebjerg, R. (2018) Current IGFBP-related biomarker research in cardiovascular disease – we need more structural and functional information in clinical studies, *Front. Endocrinol.*, **9**, 388, <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00388>.
59. Allard, J. B., and Duan, C. (2018) IGF-binding proteins: why do they exist and why are there so many? *Front. Endocrinol.*, **9**, 117, <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00117>.
60. Binoux, M., and Hossenlopp, P. (1988) Insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins: comparison of human serum and lymph, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **67**, 509-514, <https://doi.org/10.1210/jcem-67-3-509>.
61. Bae, J.-H., Song, D.-K., and Im, S.-S. (2013) Regulation of IGFBP-1 in metabolic diseases, *J. Lifestyle Med.*, **3**, 73-79.
62. Sala, A., Capaldi, S., Campagnoli, M., Faggion, B., Labò, S., Perduca, M., Romano, A., Carrizo, M. E., Valli, M., Visai, L., Minchiotti, L., Galliano, M., and Monaco, H. L. (2005) Structure and properties of the C-terminal domain of insulin-like growth factor-binding protein-1 isolated from human amniotic fluid, *J. Biol. Chem.*, **280**, 29812-29819, <https://doi.org/10.1074/jbc.M504304200>.
63. Haywood, N. J., Cordell, P. A., Tang, K. Y., Makova, N., Yuldasheva, N. Y., Imrie, H., Viswambharan, H., Bruns, A. F., Cubbon, R. M., Kearney, M. T., and Wheatcroft, S. B. (2017) Insulin-like growth factor binding protein 1 could improve glucose regulation and insulin sensitivity through its RGD domain, *Diabetes*, **66**, 287-299, <https://doi.org/10.2337/db16-0997>.
64. Ammoun, S., Schmid, M. C., Zhou, L., Ristic, N., Ercolano, E., Hilton, D. A., Perks, C. M., and Hanemann, C. O. (2012) Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) regulates human schwannoma proliferation, adhesion and survival, *Oncogene*, **31**, 1710-1722, <https://doi.org/10.1038/onc.2011.357>.

65. Tang, X., Jiang, H., Lin, P., Zhang, Z., Chen, M., Zhang, Y., Mo, J., Zhu, Y., Liu, N., and Chen, X. (2021) Insulin-like growth factor binding protein-1 regulates HIF-1 α degradation to inhibit apoptosis in hypoxic cardiomyocytes, *Cell Death Discov.*, **7**, 242, <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00629-3>.
66. Peng, X., Ueda, H., Zhou, H., Stokol, T., Shen, T., Alcaraz, A., Nagy, T., Vassalli, J., and Guan, J. (2004) Overexpression of focal adhesion kinase in vascular endothelial cells promotes angiogenesis in transgenic mice, *Cardiovasc. Res.*, **64**, 421-430, <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.07.012>.
67. Lee, P. D. K., Conover, C. A., and Powell, D. R. (1993) Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1, *Exp. Biol. Med.*, **204**, 4-29, <https://doi.org/10.3181/00379727-204-43630>.
68. Bar, R. S., Boes, M., Clemmons, D. R., Busby, W. H., Sandra, A., Dake, B. L., and Booth, B. A. (1990) Insulin differentially alters transcapillary movement of intravascular IGFBP-1, IGFBP-2 and endothelial cell IGF-binding proteins in the rat heart, *Endocrinology*, **127**, 497-499, <https://doi.org/10.1210/endo-127-1-497>.
69. Wolk, K., Larsson, S. C., Vessby, B., Wolk, A., and Brismar, K. (2004) Metabolic, anthropometric, and nutritional factors as predictors of circulating insulin-like growth factor binding protein-1 levels in middle-aged and elderly men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 1879-1884, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031349>.
70. Heald, A. H., Cruickshank, J. K., Riste, L. K., Cade, J. E., Anderson, S., Greenhalgh, A., Sampayo, J., Taylor, W., Fraser, W., White, A., and Gibson, J. M. (2001) Close relation of fasting insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) with glucose tolerance and cardiovascular risk in two populations, *Diabetologia*, **44**, 333-339, <https://doi.org/10.1007/s001250051623>.
71. Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., Criqui, M. H., and Kritz-Silverstein, D. (2004) The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the rancho Bernardo study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 114-120, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030967>.
72. Aziz, A., Haywood, N. J., Cordell, P. A., Smith, J., Yuldasheva, N. Y., Sengupta, A., Ali, N., Mercer, B. N., Mughal, R. S., Riches, K., Cubbon, R. M., Porter, K. E., Kearney, M. T., and Wheatcroft, S. B. (2018) Insulin like growth factor-binding protein-1 improves vascular endothelial repair in male mice in the setting of insulin resistance, *Endocrinology*, **159**, 696-709, <https://doi.org/10.1210/en.2017-00572>.
73. Wheatcroft, S. B., Kearney, M. T., Shah, A. M., Grieve, D. J., Williams, I. L., Miell, J. P., and Crossey, P. A. (2003) Vascular endothelial function and blood pressure homeostasis in mice overexpressing IGF binding protein-1, *Diabetes*, **52**, 2075-2082, <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.8.2075>.
74. Rajwani, A., Ezzat, V., Smith, J., Yuldasheva, N. Y., Duncan, E. R., Gage, M., Cubbon, R. M., Kahn, M. B., Imrie, H., Abbas, A., Viswambharan, H., Aziz, A., Sukumar, P., Vidal-Puig, A., Sethi, J. K., Xuan, S., Shah, A. M., Grant, P. J., Porter, K. E., Kearney, M. T., and Wheatcroft, S. B. (2012) Increasing circulating IGFBP1 levels improves insulin sensitivity, promotes nitric oxide production, lowers blood pressure, and protects against atherosclerosis, *Diabetes*, **61**, 915-924, <https://doi.org/10.2337/db11-0963>.
75. Haywood, N. J., Slater, T. A., Drozd, M., Warmke, N., Matthews, C., Cordell, P. A., Smith, J., Rainford, J., Cheema, H., Maher, C., Bridge, K. I., Yuldasheva, N. Y., Cubbon, R. M., Kearney, M. T., and Wheatcroft, S. B. (2020) IGFBP-1 in cardiometabolic pathophysiology – insights from loss-of-function and gain-of-function studies in male mice, *J. Endocr. Soc.*, **4**, bvz006, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz006>.
76. Murphy, L. J. (2000) Overexpression of insulin-like growth factor binding protein-1 in transgenic mice, *Pediatr. Nephrol.*, **14**, 567-571, <https://doi.org/10.1007/s004670000347>.
77. Doublier, S., Amri, K., Seurin, D., Moreau, E., Merlet-Benichou, C., Striker, G. E., and Gilbert, T. (2001) Overexpression of human insulin-like growth factor binding protein-1 in the mouse leads to nephron deficit, *Pediatr. Res.*, **49**, 660-666, <https://doi.org/10.1203/00006450-200105000-00009>.
78. Russo, V. C., Schütt, B. S., Andaloro, E., Ymer, S. I., Hoeflich, A., Ranke, M. B., Bach, L. A., and Werther, G. A. (2005) Insulin-like growth factor binding protein-2 binding to extracellular matrix plays a critical role in neuroblastoma cell proliferation, migration, and invasion, *Endocrinology*, **146**, 4445-4455, <https://doi.org/10.1210/en.2005-0467>.
79. Slater, T., Haywood, N. J., Matthews, C., Cheema, H., and Wheatcroft, S. B. (2019) Insulin-like growth factor binding proteins and angiogenesis: from cancer to cardiovascular disease, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **46**, 28-35, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.03.005>.
80. Khan, S. (2019) IGFBP-2 signaling in the brain: from brain development to higher order brain functions, *Front. Endocrinol.*, **10**, 822, <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00822>.
81. Yau, S. W., Azar, W. J., Sabin, M. A., Werther, G. A., and Russo, V. C. (2015) IGFBP-2 – taking the lead in growth, metabolism and cancer, *J. Cell Commun. Signal.*, **9**, 125-142, <https://doi.org/10.1007/s12079-015-0261-2>.
82. Hoeflich, A., Wu, M., Mohan, S., Föll, J., Wanke, R., Froehlich, T., Arnold, G. J., Lahm, H., Kolb, H. J., and Wolf, E. (1999) Overexpression of insulin-like growth factor-binding protein-2 in transgenic mice reduces postnatal body weight gain, *Endocrinology*, **140**, 5488-5496, <https://doi.org/10.1210/endo.140.12.7169>.

83. Wood, T. L., Rogler, L. E., Czick, M. E., Schuller, A. G. P., and Pintar, J. E. (2000) Selective alterations in organ sizes in mice with a targeted disruption of the insulin-like growth factor binding protein-2 gene, *Mol. Endocrinol.*, **14**, 1472-1482, <https://doi.org/10.1210/mend.14.9.0517>.
84. Ko, J.M., Park, H. K., Yang, S., and Hwang, I. T. (2012) Influence of catch-up growth on IGFBP-2 levels and association between IGFBP-2 and cardiovascular risk factors in Korean children born SGA, *Endocr. J.*, **59**, 725-733, <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ12-0080>.
85. Berry, M., Galinier, M., Delmas, C., Fournier, P., Desmoulin, F., Turkieh, A., Mischak, H., Mullen, W., Barutaut, M., Eurlings, L. W., Van Wijk, S., Brunner-La Rocca, H.-P., Caubere, C., Butler, J., Roncalli, J., Evaristi, M. F., Cohen-Solal, A., Seronde, M.-F., Escamilla, R., Ferrières, J., Koukoui, F., Smih, F., and Rouet, P. (2015) Proteomics analysis reveals IGFBP2 as a candidate diagnostic biomarker for heart failure, *IJC Metab. Endocr.*, **6**, 5-12, <https://doi.org/10.1016/j.ijcme.2014.11.003>.
86. Barutaut, M., Fournier, P., Peacock, W. F., Evaristi, M. F., Caubère, C., Turkieh, A., Desmoulin, F., Eurlings, L. W. M., Van Wijk, S., Brunner-La Rocca, H.-P., Butler, J., Koukoui, F., Dambrin, C., Mazeres, S., Le Page, S., Delmas, C., Galinier, M., Jung, C., Smih, F., and Rouet, P. (2020) Insulin-like Growth Factor Binding Protein 2 predicts mortality risk in heart failure, *Int. J. Cardiol.*, **300**, 245-251, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.09.032>.
87. De Kort, S. W. K., Van Doorn, J., Van De Sande, A. G. M., Leunissen, R. W. J., and Hokken-Koelega, A. C. S. (2010) Serum insulin-like growth factor-binding protein-2 levels and metabolic and cardiovascular risk factors in young adults and children born small for gestational age, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **95**, 864-871, <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1508>.
88. Yang, J., Griffiths, M., Nies, M. K., Brandal, S., Damico, R., Vaidya, D., Tao, X., Simpson, C. E., Kolb, T. M., Mathai, S. C., Pauciulo, M. W., Nichols, W. C., Ivy, D. D., Austin, E. D., Hassoun, P. M., and Everett, A. D. (2020) Insulin-like growth factor binding protein-2: a new circulating indicator of pulmonary arterial hypertension severity and survival, *BMC Med.*, **18**, 268, <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01734-3>.
89. Firth, S. M., and Baxter, R. C. (2002) Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins, *Endocr. Rev.*, **23**, 824-854, <https://doi.org/10.1210/er.2001-0033>.
90. Varma Shrivastav, S., Bhardwaj, A., Pathak, K. A., and Shrivastav, A. (2020) Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3): unraveling the role in mediating IGF-independent effects within the cell, *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 286, <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00286>.
91. Nguyen, K. H., Yao, X.-H., Erickson, A. G., Mishra, S., and Nyomba, B. L. G. (2015) Glucose intolerance in aging male IGFBP-3 transgenic mice: differential effects of human IGFBP-3 and its mutant IGFBP-3 devoid of IGF binding ability, *Endocrinology*, **156**, 462-474, <https://doi.org/10.1210/en.2014-1271>.
92. Scully, T., Firth, S. M., Scott, C. D., De Silva, H. C., Pintar, J. E., Chan-Ling, T., Twigg, S. M., and Baxter, R. C. (2016) Insulin-like growth factor binding protein-3 links obesity and breast cancer progression, *Oncotarget*, **7**, 55491-55505, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10675>.
93. Granata, R., Broglio, F., Migliorino, D., Cutrupi, S., Baldanzi, G., Sireno, M., Fubini, A., Graziani, A., Ghigo, E., and Pucci, A. (2000) Neonatal and adult human heart tissues from normal subjects and patients with ischemic, dilated or hypertrophic cardiomyopathy express insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), *J. Endocrinol. Invest.*, **23**, 724-726, <https://doi.org/10.1007/BF03345060>.
94. Pucci, A., Zanini, C., Granata, R., Ghignone, R., Iavarone, A., Broglio, F., Sorrentino, P., Bergamasco, L., Rinaldi, M., and Ghigo, E. (2009) Myocardial insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 gene expression in failing hearts harvested from patients undergoing cardiac transplantation, *J. Heart Lung Transplant.*, **28**, 402-405, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.12.022>.
95. Chang, R.-L., Lin, J.-W., Hsieh, D. J.-Y., Yeh, Y.-L., Shen, C.-Y., Day, C.-H., Ho, T.-J., Viswanadha, V. P., Kuo, W.-W., and Huang, C.-Y. (2015) Long-term hypoxia exposure enhanced IGFBP-3 protein synthesis and secretion resulting in cell apoptosis in H9c2 myocardial cells, *Growth Factors*, **33**, 275-281, <https://doi.org/10.3109/08977194.2015.1077824>.
96. Oikonomopoulos, A., Sereti, K.-I., Conyers, F., Bauer, M., Liao, A., Guan, J., Crapps, D., Han, J.-K., Dong, H., Bayomy, A. F., Fine, G. C., Westerman, K., Biechele, T. L., Moon, R. T., Force, T., and Liao, R. (2011) Wnt signaling exerts an antiproliferative effect on adult cardiac progenitor cells through IGFBP3, *Circ. Res.*, **109**, 1363-1374, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.250282>.
97. Oh, S., Kim, W., Lee, O., Kang, J., Woo, J., Kim, J., Glisson, B., and Lee, H. (2012) Insulin-like growth factor binding protein-3 suppresses vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma, *Cancer Sci.*, **103**, 1259-1266, <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02301.x>.
98. Lee, H.-J., Lee, J.-S., Hwang, S.J., and Lee, H.-Y. (2015) Insulin-like growth factor binding protein-3 inhibits cell adhesion via suppression of integrin $\beta 4$ expression, *Oncotarget*, **6**, 15150-15163, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3825>.

99. Granata, R., Trovato, L., Lupia, E., Sala, G., Settanni, F., Camussi, G., Ghidoni, R., and Ghigo, E. (2007) Insulin-like growth factor binding protein-3 induces angiogenesis through IGF-I- and SphK1-dependent mechanisms, *J. Thromb. Haemost.*, **5**, 835-845, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02431.x>.
100. Hjortebjerg, R. (2018) IGFBP-4 and PAPP-A in normal physiology and disease, *Growth Horm. IGF Res.*, **41**, 7-22, <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2018.05.002>.
101. Lonsdale, J., Thomas, J., Salvatore, M., Phillips, R., Lo, E., Shad, S., Hasz, R., Walters, G., Garcia, F., Young, N., Foster, B., Moser, M., Karasik, E., Gillard, B., Ramsey, K., Sullivan, S., Bridge, J., Magazine, H., Syron, J., Fleming, J., Siminoff, L., Traino, H., Mosavel, M., Barker, L., Jewell, S., Rohrer, D., Maxim, D., Filkins, D., Harbach, P., Cortadillo, E., Berghuis, B., Turner, L., Hudson, E., Feenstra, K., Sobin, L., Robb, J., Branton, P., Korzeniewski, G., Shive, C., Tabor, D., Qi, L., Groch, K., Nampally, S., Buia, S., Zimmerman, A., Smith, A., Burges, R., Robinson, K., Valentino, K., Bradbury, D., Cosentino, M., Diaz-Mayoral, N., Kennedy, M., Engel, T., Williams, P., Erickson, K., Ardlie, K., Winckler, W., Getz, G., DeLuca, D., MacArthur, D., Kellis, M., Thomson, A., Young, T., Gelfand, E., Donovan, M., Meng, Y., Grant, G., Mash, D., Marcus, Y., Basile, M., Liu, J., Zhu, J., Tu, Z., Cox, N. J., Nicolae, D. L., Gamazon, E. R., Im, H. K., Konkashbaev, A., Pritchard, J., Stevens, M., Flutre, T., Wen, X., Dermitzakis, E. T., Lappalainen, T., Guigo, R., Monlong, J., Sammeth, M., Koller, D., Battle, A., Mostafavi, S., McCarthy, M., Rivas, M., Maller, J., Rusyn, I., Nobel, A., Wright, F., Shabalina, A., Feolo, M., Sharopova, N., Sturcke, A., Paschal, J., Anderson, J. M., Wilder, E. L., Derr, L. K., Green, E. D., Struwing, J. P., Temple, G., Volpi, S., Boyer, J. T., Thomson, E. J., Guyer, M. S., Ng, C., Abdallah, A., Colantuoni, D., Insel, T. R., Koester, S. E., Little, A. R., Bender, P. K., Lehner, T., Yao, Y., Compton, C. C., Vaught, J. B., Sawyer, S., Lockhart, N. C., Demchok, J., and Moore, H. F. (2013) The genotype-tissue expression (GTEx) project, *Nat. Genet.*, **45**, 580-585, <https://doi.org/10.1038/ng.2653>.
102. Monget, P., and Oxvig, C. (2016) PAPP-A and the IGF system, *Ann. Endocrinol.*, **77**, 90-96, <https://doi.org/10.1016/j.ando.2016.04.015>.
103. Zhu, W., Shiojima, I., Ito, Y., Li, Z., Ikeda, H., Yoshida, M., Naito, A. T., Nishi, J., Ueno, H., Umezawa, A., Minamino, T., Nagai, T., Kikuchi, A., Asashima, M., and Komuro, I. (2008) IGFBP-4 is an inhibitor of canonical Wnt signalling required for cardiogenesis, *Nature*, **454**, 345-349, <https://doi.org/10.1038/nature07027>.
104. Konev, A. A., Smolyanova, T. I., Kharitonov, A. V., Serebryanaya, D. V., Kozlovsky, S. V., Kara, A. N., Feygina, E. E., Katrukha, A. G., and Postnikov, A. B. (2015) Characterization of endogenously circulating IGFBP-4 fragments – novel biomarkers for cardiac risk assessment, *Clin. Biochem.*, **48**, 774-780, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.05.010>.
105. Konev, A. A., Kharitonov, A. V., Rozov, F. N., Altshuler, E. P., Serebryanaya, D. V., Lassus, J., Harjola, V., Katrukha, A. G., and Postnikov, A. B. (2020) CT-IGFBP-4 as a novel prognostic biomarker in acute heart failure, *ESC Heart Fail.*, **7**, 434-444, <https://doi.org/10.1002/ehf2.12590>.
106. Wang, J., Niu, W., Witte, D. P., Chernauek, S. D., Nikiforov, Y. E., Clemens, T. L., Sharifi, B., Strauch, A. R., and Fagin, J. A. (1998) Overexpression of insulin-like growth factor-binding protein-4 (IGFBP-4) in smooth muscle cells of transgenic mice through a smooth muscle α -actin-IGFBP-4 fusion gene induces smooth muscle hypoplasia, *Endocrinology*, **139**, 2605-2614, <https://doi.org/10.1210/endo.139.5.5986>.
107. Zhang, M., Faugere, M.-C., Malluche, H., Rosen, C.J., Chernauek, S. D., and Clemens, T. L. (2003) Paracrine overexpression of IGFBP-4 in osteoblasts of transgenic mice decreases bone turnover and causes global growth retardation, *J. Bone Miner. Res.*, **18**, 836-843, <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.836>.
108. Damon, S. E., Maddison, L., Ware, J. L., and Plymate, S. R. (1998) Overexpression of an inhibitory insulin-like growth factor binding protein (IGFBP), IGFBP-4, delays onset of prostate tumor formation, *Endocrinology*, **139**, 3456-3464, <https://doi.org/10.1210/endo.139.8.6150>.
109. Huynh, H., Beamer, W., and Pollak, M. (1997) Overexpression of insulin-like growth factor binding protein 4 (IGFBP-4) in MCF-7 breast cancer cells is associated with reduced responsiveness to insulin-like growth factors in vitro and reduced tumour growth in vivo, *Int. J. Oncol.*, **11**, 193-197, <https://doi.org/10.3892/ijo.11.1.193>.
110. Ning, Y., Schuller, A. G. P., Bradshaw, S., Rotwein, P., Ludwig, T., Frystyk, J., and Pintar, J. E. (2006) Diminished growth and enhanced glucose metabolism in triple knockout mice containing mutations of insulin-like growth factor binding protein-3, -4, and -5, *Mol. Endocrinol.*, **20**, 2173-2186, <https://doi.org/10.1210/me.2005-0196>.
111. Austin, K., Imam, N. A., Pintar, J. E., and Brubaker, P. L. (2015) IGF binding protein-4 is required for the growth effects of glucagon-like peptide-2 in murine intestine, *Endocrinology*, **156**, 429-436, <https://doi.org/10.1210/en.2014-1829>.
112. Duan, C., and Allard, J. B. (2020) Insulin-like growth factor binding protein-5 in physiology and disease, *Front. Endocrinol.*, **11**, 100, <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00100>.
113. Andress, D. L., and Birnbaum, R. S. (1991) A novel human insulin-like growth factor binding protein secreted by osteoblast-like cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **176**, 213-218, [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(91\)90911-P](https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)90911-P).

114. Bautista, C. M., Baylink, D. J., and Mohan, S. (1991) Isolation of a novel insulin-like growth factor (IGF) binding protein from human bone: a potential candidate for fixing IGF-II in human bone, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **176**, 756-763, [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(05\)80249-9](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(05)80249-9).
115. Liu, L., Wang, J., Li, X., Ma, J., Shi, C., Zhu, H., Xi, Q., Zhang, J., Zhao, X., and Gu, M. (2015) miR-204-5p suppresses cell proliferation by inhibiting IGFBP5 in papillary thyroid carcinoma, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **457**, 621-626, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.037>.
116. Zhang, W. R., Zhang, H. N., Wang, Y. M., Dai, Y., Liu, X. F., Li, X., Ding, X. B., and Guo, H. (2017) miR-143 regulates proliferation and differentiation of bovine skeletal muscle satellite cells by targeting IGFBP5, *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.*, **53**, 265-271, <https://doi.org/10.1007/s11626-016-0109-y>.
117. Camacho-Hubner, C., Busby, W. H., McCusker, R. H., Wright, G., and Clemmons, D. R. (1992) Identification of the forms of insulin-like growth factor-binding proteins produced by human fibroblasts and the mechanisms that regulate their secretion, *J. Biol. Chem.*, **267**, 11949-11956.
118. Jones, J. I., Gockerman, A., Busby, W. H., Camacho-Hubner, C., and Clemmons, D. R. (1993) Extracellular matrix contains insulin-like growth factor binding protein-5: potentiation of the effects of IGF-I, *J. Cell Biol.*, **121**, 679-687, <https://doi.org/10.1083/jcb.121.3.679>.
119. Zheng, B., Duan, C., and Clemmons, D. R. (1998) The effect of extracellular matrix proteins on porcine smooth muscle cell insulin-like growth factor (IGF) binding protein-5 synthesis and responsiveness to IGF-I, *J. Biol. Chem.*, **273**, 8994-9000, <https://doi.org/10.1074/jbc.273.15.8994>.
120. Salih, D. A. M., Tripathi, G., Holding, C., Szeszak, T. A. M., Gonzalez, M. I., Carter, E. J., Cobb, L. J., Eisemann, J. E., and Pell, J. M. (2004) Insulin-like growth factor-binding protein 5 (Igfbp5) compromises survival, growth, muscle development, and fertility in mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4314-4319, <https://doi.org/10.1073/pnas.0400230101>.
121. Ning, Y., Hoang, B., Schuller, A. G. P., Cominski, T. P., Hsu, M.-S., Wood, T. L., and Pintar, J. E. (2007) Delayed mammary gland involution in mice with mutation of the insulin-like growth factor binding protein 5 gene, *Endocrinology*, **148**, 2138-2147, <https://doi.org/10.1210/en.2006-0041>.
122. Fischer, F., Schulte, H., Mohan, S., Tataru, M., Köhler, E., Assmann, G., and Von Eckardstein, A. (2004) Associations of insulin-like growth factors, insulin-like growth factor binding proteins and acid-labile subunit with coronary heart disease, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **61**, 595-602, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02136.x>.
123. Rho, S. B., Dong, S. M., Kang, S., Seo, S.-S., Yoo, C. W., Lee, D. O., Woo, J. S., and Park, S.-Y. (2008) Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) acts as a tumor suppressor by inhibiting angiogenesis, *Carcinogenesis*, **29**, 2106-2111, <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn206>.
124. Martin, J. L., Willetts, K. E., and Baxter, R. C. (1990) Purification and properties of a novel insulin-like growth factor-II binding protein from transformed human fibroblasts, *J. Biol. Chem.*, **265**, 4124-4130.
125. Zhu, W., Wu, Y., Cui, C., Zhao, H.-M., Ba, J., Chen, H., and Yu, J. (2014) Expression of IGFBP-6 in proliferative vitreoretinopathy rat models and its effects on retinal pigment epithelial-J cells, *Mol. Med. Rep.*, **9**, 33-38, <https://doi.org/10.3892/mmr.2013.1794>.
126. Bach, L. A. (2015) Recent insights into the actions of IGFBP-6, *J. Cell Commun. Signal.*, **9**, 189-200, <https://doi.org/10.1007/s12079-015-0288-4>.
127. Zhang, C., Lu, L., Li, Y., Wang, X., Zhou, J., Liu, Y., Fu, P., Gallicchio, M. A., Bach, L. A., and Duan, C. (2012) IGF binding protein-6 expression in vascular endothelial cells is induced by hypoxia and plays a negative role in tumor angiogenesis, *Int. J. Cancer*, **130**, 2003-2012, <https://doi.org/10.1002/ijc.26201>.
128. Bach, L. A., Fu, P., and Yang, Z. (2013) Insulin-like growth factor-binding protein-6 and cancer, *Clin. Sci.*, **124**, 215-229, <https://doi.org/10.1042/CS20120343>.
129. Liso, A., Venuto, S., Coda, A. R. D., Giallongo, C., Palumbo, G. A., and Tibullo, D. (2022) IGFBP-6: at the crossroads of immunity, tissue repair and fibrosis, *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 4358, <https://doi.org/10.3390/ijms23084358>.
130. Liu, Y., Huan, W., Wu, J., Zou, S., and Qu, L. (2020) IGFBP6 is downregulated in unstable carotid atherosclerotic plaques according to an integrated bioinformatics analysis and experimental verification, *J. Atheroscler. Thromb.*, **27**, 1068-1085, <https://doi.org/10.5551/jat.52993>.
131. Frystyk, J., Skjærbaek, C., Dinesen, B., and Ørskov, H. (1994) Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum, *FEBS Lett.*, **348**, 185-191, [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(94\)00602-4](https://doi.org/10.1016/0014-5793(94)00602-4).
132. Berg, U., Bang, P., and Carlsson-Skewir, C. (2007) Calpain proteolysis of insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) -2 and -3, but not of IGFBP-1, *Biol. Chem.*, **388**, 859-863, <https://doi.org/10.1515/BC.2007.098>.
133. Clay Bunn, R., and Fowlkes, J. L. (2003) Insulin-like growth factor binding protein proteolysis, *Trends Endocrinol. Metab.*, **14**, 176-181, [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(03\)00049-3](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(03)00049-3).
134. Coppock, H. A., White, A., Aplin, J. D., and Westwood, M. (2004) Matrix metalloprotease-3 and -9 proteolyze insulin-like growth factor-binding protein-11, *Biol. Reprod.*, **71**, 438-443, <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.023101>.

135. Nakamura, M., Miyamoto, S., Maeda, H., Ishii, G., Hasebe, T., Chiba, T., Asaka, M., and Ochiai, A. (2005) Matrix metalloproteinase-7 degrades all insulin-like growth factor binding proteins and facilitates insulin-like growth factor bioavailability, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **333**, 1011-1016, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.010>.
136. Hills, F. A., Iles, R. K., and Sullivan, M. H. (2013) Differential proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in pregnancy, *J. Perinat. Med.*, **41**, 241-249, <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0086>.
137. Gibson, J. M. (2001) Regulation of IGF bioavailability in pregnancy, *Mol. Hum. Reprod.*, **7**, 79-87, <https://doi.org/10.1093/molehr/7.1.79>.
138. Martino-Echarri, E., Fernández-Rodríguez, R., Bech-Serra, J. J., Plaza-Calonge, M. D. C., Vidal, N., Casal, C., Colomé, N., Seoane, J., Canals, F., and Rodríguez-Manzanique, J. C. (2014) Relevance of IGFBP2 proteolysis in glioma and contribution of the extracellular protease ADAMTS1, *Oncotarget*, **5**, 4295-4304, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2009>.
139. Giudice, L. C., Farrell, E. M., Pham, H., Lamson, G., and Rosenfeld, R. G. (1990) Insulin-like growth factor binding proteins in maternal serum throughout gestation and in the puerperium: effects of a pregnancy-associated serum protease activity, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **71**, 806-816, <https://doi.org/10.1210/jcem-71-4-806>.
140. Maile, L. A., and Holly, J. M. P. (1999) Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) proteolysis: occurrence, identification, role and regulation, *Growth Horm. IGF Res.*, **9**, 85-95, <https://doi.org/10.1054/ghir.1999.0096>.
141. Cohen, P., Graves, H. C., Peehl, D. M., Kamarei, M., Giudice, L. C., and Rosenfeld, R. G. (1992) Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **75**, 1046-1053, <https://doi.org/10.1210/jcem.75.4.1383255>.
142. Marinaro, J. A., Hendrich, E. C., Leeding, K. S., and Bach, L. A. (1999) HaCaT human keratinocytes express IGF-II, IGFBP-6, and an acid-activated protease with activity against IGFBP-6, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **276**, E536-E542, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.276.3.E536>.
143. Gibson, T. L. B., and Cohen, P. (1999) Inflammation-related neutrophil proteases, cathepsin G and elastase, function as insulin-like growth factor binding protein proteases, *Growth Horm. IGF Res.*, **9**, 241-253, <https://doi.org/10.1054/ghir.1999.0115>.
144. Arai, T., Arai, A., Busby, W. H., and Clemmons, D. R. (1994) Glycosaminoglycans inhibit degradation of insulin-like growth factor-binding protein-5, *Endocrinology*, **135**, 2358-2363, <https://doi.org/10.1210/endo.135.6.7527332>.
145. Shalamanova, L., Kübler, B., Scharf, J.-G., and Bräulke, T. (2001) MDCK cells secrete neutral proteases cleaving insulin-like growth factor-binding protein-2 to -6, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **281**, E1221-E1229, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1221>.
146. Dean, R. A., Butler, G.S., Hamma-Kourbali, Y., Delbé, J., Brigstock, D. R., Courty, J., and Overall, C. M. (2007) Identification of candidate angiogenic inhibitors processed by matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) in cell-based proteomic screens: disruption of vascular endothelial growth factor (VEGF)/heparin affinity regulatory peptide (pleiotrophin) and VEGF/connective tissue growth factor angiogenic inhibitory complexes by MMP-2 proteolysis, *Mol. Cell. Biol.*, **27**, 8454-8465, <https://doi.org/10.1128/MCB.00821-07>.
147. Larsen, P. H., DaSilva, A. G., Conant, K., and Yong, V. W. (2006) Myelin formation during development of the CNS is delayed in matrix metalloproteinase-9 and -12 null mice, *J. Neurosci.*, **26**, 2207-2214, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1880-05.2006>.
148. Overgaard, M. T., Boldt, H. B., Laursen, L. S., Sottrup-Jensen, L., Conover, C. A., and Oxvig, C. (2001) Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase, *J. Biol. Chem.*, **276**, 21849-21853, <https://doi.org/10.1074/jbc.M102191200>.
149. Laursen, L. S., Overgaard, M. T., Nielsen, C. G., Boldt, H. B., Hopmann, K. H., Conover, C. A., Sottrup-Jensen, L., Giudice, L. C., and Oxvig, C. (2002) Substrate specificity of the metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) assessed by mutagenesis and analysis of synthetic peptides: substrate residues distant from the scissile bond are critical for proteolysis, *Biochem. J.*, **367**, 31-40, <https://doi.org/10.1042/bj20020831>.
150. Monget, P. (2002) Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation, *Biol. Reprod.*, **68**, 77-86, <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.007609>.
151. Mazerbourg, S., Callebaut, I., Zapf, J., Mohan, S., Overgaard, M., and Monget, P. (2004) Up date on IGFBP-4: regulation of IGFBP-4 levels and functions, *in vitro* and *in vivo*, *Growth Horm. IGF Res.*, **14**, 71-84, <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2003.10.002>.
152. Adasheva, D. A., Lebedeva, O. S., Goliusova, D. V., Postnikov, A. B., Teriakova, M. V., Kopylova, I. V., Lagarkova, M. A., Katrukha, A. G., and Serebryanaya, D. V. (2023) PAPP-A-specific IGFBP-4 proteolysis in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 8420, <https://doi.org/10.3390/ijms24098420>.

153. Prudova, A., Auf Dem Keller, U., Butler, G. S., and Overall, C. M. (2010) Multiplex N-terminome analysis of MMP-2 and MMP-9 substrate degradomes by iTRAQ-TAILS quantitative proteomics, *Mol. Cell. Proteomics*, **9**, 894-911, <https://doi.org/10.1074/mcp.M000050-MCP201>.
154. Xin, Z., Ma, Z., Jiang, S., Wang, D., Fan, C., Di, S., Hu, W., Li, T., She, J., and Yang, Y. (2017) FOXOs in the impaired heart: new therapeutic targets for cardiac diseases, *Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Basis Dis.*, **1863**, 486-498, <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.023>.
155. Skurk, C., Izumiya, Y., Maatz, H., Razeghi, P., Shiojima, I., Sandri, M., Sato, K., Zeng, L., Schiekofer, S., Pimentel, D., Lecker, S., Taegtmeier, H., Goldberg, A. L., and Walsh, K. (2005) The FOXO3a transcription factor regulates cardiac myocyte size downstream of AKT signaling, *J. Biol. Chem.*, **280**, 20814-20823, <https://doi.org/10.1074/jbc.M500528200>.
156. Jung, H. J., and Suh, Y. (2015) Regulation of IGF-1 signaling by microRNAs, *Front. Genet.*, **5**, <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00472>.
157. Meng, X., Cui, J., and He, G. (2021) Bcl-2 is involved in cardiac hypertrophy through PI3K-Akt pathway, *BioMed Res. Int.*, **2021**, 1-8, <https://doi.org/10.1155/2021/6615502>.
158. Xia, P., Liu, Y., and Cheng, Z. (2016) Signaling pathways in cardiac myocyte apoptosis, *BioMed Res. Int.*, **2016**, 1-22, <https://doi.org/10.1155/2016/9583268>.
159. Sugden, P. H., Fuller, S. J., Weiss, S. C., and Clerk, A. (2008) Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in the heart: a point of integration in hypertrophic signalling and a therapeutic target? A critical analysis, *Br. J. Pharmacol.*, **153**, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707659>.
160. Sciarretta, S., Volpe, M., and Sadoshima, J. (2014) Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease, *Circ. Res.*, **114**, 549-564, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302022>.
161. Xu, L., and Brink, M. (2016) mTOR, cardiomyocytes and inflammation in cardiac hypertrophy, *Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Cell Res.*, **1863**, 1894-1903, <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.003>.
162. Kim, J., Wende, A. R., Sena, S., Theobald, H. A., Soto, J., Sloan, C., Wayment, B. E., Litwin, S. E., Holzenberger, M., LeRoith, D., and Abel, E. D. (2008) Insulin-like Growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy, *Mol. Endocrinol.*, **22**, 2531-2543, <https://doi.org/10.1210/me.2008-0265>.
163. Gallo, S., Vitacolonna, A., Bonzano, A., Comoglio, P., and Crepaldi, T. (2019) ERK: a key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 2164, <https://doi.org/10.3390/ijms20092164>.
164. Huang, C., Lee, F., Peng, S., Lin, K., Chen, R., Ho, T., Tsai, F., Padma, V. V., Kuo, W., and Huang, C. (2018) HSF1 phosphorylation by ERK/GSK3 suppresses RNF126 to sustain IGF-IIR expression for hypertension-induced cardiomyocyte hypertrophy, *J. Cell. Physiol.*, **233**, 979-989, <https://doi.org/10.1002/jcp.25945>.
165. Bayes-Genis, A., Conover, C. A., Overgaard, M. T., Bailey, K. R., Christiansen, M., Holmes, D. R., Virmani, R., Oxvig, C., and Schwartz, R. S. (2001) Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.*, **345**, 1022-1029, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003147>.
166. Higashi, Y., Gautam, S., Delafontaine, P., and Sukhanov, S. (2019) IGF-1 and cardiovascular disease, *Growth Horm. IGF Res.*, **45**, 6-16, <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2019.01.002>.
167. Beaudeau, J.-L., Burc, L., Imbert-Bismut, F., Giral, P., Bernard, M., Bruckert, E., and Chapman, M. J. (2003) Serum plasma pregnancy-associated protein A: a potential marker of echogenic carotid atherosclerotic plaques in asymptomatic hyperlipidemic subjects at high cardiovascular risk, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **23**, <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000047448.76485.B8>.
168. Štulc, T., Malbohan, I., Malík, J., Fialová, L., Soukupová, J., and Češka, R. (2003) Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A in patients with hypercholesterolemia: the effect of atorvastatin treatment, *Am. Heart J.*, **146**, 1060-1063, [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00446-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00446-0).
169. Khan, N. U., Khan, F.A., Khan, D.A., and Asim, N. (2011) Pregnancy-associated plasma protein-A levels in individuals with and without coronary artery disease, *J. Coll. Physicians Surg. Pak. JCPSP.*, **21**, 450-454.
170. Gutiérrez-Leonard, H., Martínez-Lara, E., Fierro-Macías, A. E., Mena-Burciaga, V. M., Ronquillo-Sánchez, M. D., Floriano-Sánchez, E., and Cárdenas-Rodríguez, N. (2017) Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) as a possible biomarker in patients with coronary artery disease, *Ir. J. Med. Sci.*, **186**, 597-605, <https://doi.org/10.1007/s11845-016-1515-6>.
171. Mueller, T., Dieplinger, B., Forstner, T., Poelz, W., and Haltmayer, M. (2010) Pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for long-term mortality in patients with peripheral atherosclerosis: inconclusive findings from the Linz peripheral arterial disease (LIPAD) study, *Clin. Chem. Lab. Med.*, **48**, 537-542, <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.103>.
172. Conover, C. A., Mason, M. A., Bale, L. K., Harrington, S. C., Nyegaard, M., Oxvig, C., and Overgaard, M. T. (2010) Transgenic overexpression of pregnancy-associated plasma protein-A in murine arterial smooth muscle accelerates atherosclerotic lesion development, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **299**, H284-H291, <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00904.2009>.

173. Harrington, S. C., Simari, R. D., and Conover, C. A. (2007) Genetic deletion of pregnancy-associated plasma protein-A is associated with resistance to atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice challenged with a high-fat diet, *Circ. Res.*, **100**, 1696-1702, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.106.146183>.
174. Conover, C. A., Bale, L. K., and Oxvig, C. (2016) Targeted inhibition of pregnancy-associated plasma protein-A activity reduces atherosclerotic plaque burden in mice, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, **9**, 77-79, <https://doi.org/10.1007/s12265-015-9666-9>.
175. Boldt, H. B., Bale, L. K., Resch, Z. T., Oxvig, C., Overgaard, M. T., and Conover, C. A. (2013) Effects of mutated pregnancy-associated plasma protein-A on atherosclerotic lesion development in mice, *Endocrinology*, **154**, 246-252, <https://doi.org/10.1210/en.2012-1552>.
176. Jepsen, M. R., Kløverpris, S., Mikkelsen, J. H., Pedersen, J. H., Füchtbauer, E.-M., Laursen, L. S., and Oxvig, C. (2015) Stanniocalcin-2 inhibits mammalian growth by proteolytic inhibition of the insulin-like growth factor axis, *J. Biol. Chem.*, **290**, 3430-3439, <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.611665>.
177. Sun, Y., Chen, D., Cao, L., Zhang, R., Zhou, J., Chen, H., Li, Y., Li, M., Cao, J., and Wang, Z. (2013) MiR-490-3p modulates the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by ox-LDL through targeting PAPP-A, *Cardiovasc. Res.*, **100**, 272-279, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt172>.
178. Yu, X.-H., He, L.-H., Gao, J.-H., Zhang, D.-W., Zheng, X.-L., and Tang, C.-K. (2018) Pregnancy-associated plasma protein-A in atherosclerosis: molecular marker, mechanistic insight, and therapeutic target, *Atherosclerosis*, **278**, 250-258, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.004>.
179. McGill, H. C., and McMahan, C. A. (1998) Determinants of atherosclerosis in the young, *Am. J. Cardiol.*, **82**, 30-36, [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00720-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00720-6).
180. Wilson, P. (1998) Diabetes mellitus and coronary heart disease, *Am. J. Kidney Dis.*, **32**, S89-S100, <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v32.pm9820468>.
181. Stone, P. H., Muller, J. E., Hartwell, T., York, B. J., Rutherford, J. D., Parker, C. B., Turi, Z. G., Strauss, H. W., Willerson, J. T., Robertson, T., Braunwald, E., and Jaffe, A. S. (1989) The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **14**, 49-57, [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90053-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90053-3).
182. Singer, D. E., Moulton, A. W., and Nathan, D. M. (1989) Diabetic myocardial infarction: interaction of diabetes with other preinfarction risk factors, *Diabetes*, **38**, 350-357, <https://doi.org/10.2337/diab.38.3.350>.
183. Haffner, S. M. (1990) Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*, **263**, 2893, <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440210043030>.
184. Colao, A., Spiezia, S., Di Somma, C., Pivonello, R., Marzullo, P., Rota, F., Musella, T., Auriemma, R. S., De Martino, M. C., and Lombardi, G. (2005) Circulating insulin-like growth factor-I levels are correlated with the atherosclerotic profile in healthy subjects independently of age, *J. Endocrinol. Invest.*, **28**, 440-448, <https://doi.org/10.1007/BF03347225>.
185. Conti, E., Andreotti, F., Sciahbasi, A., Riccardi, P., Marra, G., Menini, E., Ghirlanda, G., and Maseri, A. (2001) Markedly reduced insulin-like growth factor-1 in the acute phase of myocardial infarction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **38**, 26-32, [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01367-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01367-5).
186. Juul, A., Scheike, T., Davidsen, M., Gyllenberg, J., and Jørgensen, T. (2002) Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study, *Circulation*, **106**, 939-944, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000027563.44593.CC>.
187. Reeves, I., Abribat, T., Laramee, P., Jasmin, G., and Brazeau, P. (2000) Age-related serum levels of insulin-like growth factor-I, -II and IGF-binding protein-3 following myocardial infarction, *Growth Horm. IGF Res.*, **10**, 78-84, <https://doi.org/10.1054/ghir.2000.0143>.
188. Booth, B. A., Boes, M., and Bar, R. S. (1996) IGFBP-3 proteolysis by plasmin, thrombin, serum: heparin binding, IGF binding, and structure of fragments, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **271**, E465-E470, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.3.E465>.
189. Bang, P., Brismar, K., and Rosenfeld, R. G. (1994) Increased proteolysis of insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) in noninsulin-dependent diabetes mellitus serum, with elevation of a 29-kilodalton (kDa) glycosylated IGFBP-3 fragment contained in the approximately 130- to 150-kDa ternary complex, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **78**, 1119-1127, <https://doi.org/10.1210/jcem.78.5.7513716>.
190. Vaessen, N., Heutink, P., Janssen, J. A., Witteman, J. C. M., Testers, L., Hofman, A., Lamberts, S. W. J., Oostra, B. A., Pols, H. A. P., and Van Duijn, C. M. (2001) A polymorphism in the gene for IGF-I, *Diabetes*, **50**, 637-642, <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.3.637>.

191. Heald, A. H., Anderson, S. G., Ivison, F., Laing, I., Gibson, J. M., and Cruickshank, K. (2003) C-reactive protein and the insulin-like growth factor (IGF)-system in relation to risk of cardiovascular disease in different ethnic groups, *Atherosclerosis*, **170**, 79-86, [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00235-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00235-1).
192. Kucukhuseyin, O., Toptas, B., Timirci-Kahraman, O., Isbir, S., Karsidag, K., and Isbir, T. (2015) The effect of GHR/exon-3 polymorphism and serum GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels in diabetes and coronary heart disease, *In Vivo*, **29**, 371-378.
193. Marra, A. M., Bobbio, E., D'Assante, R., Salzano, A., Arcopinto, M., Bossone, E., and Cittadini, A. (2018) Growth hormone as biomarker in heart failure, *Heart Fail. Clin.*, **14**, 65-74, <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.008>.
194. Hu, W. S., and Hwang, J. M. (2012) Association of serum cytokines, human growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding protein (IGFBP)-3 with coronary artery disease, *Chin. J. Physiol.*, **55**, 267-273, <https://doi.org/10.4077/CJP.2012.BAA043>.
195. Guven, A., Demircelik, B., Selcoki, Y., Gurel, O., Er, O., Aydin, H., Bozkurt, A., and Eryonucu, B. (2017) A coronary proatherosclerotic marker: Pregnancy-associated plasma protein A and its association with coronary calcium score and carotid intima-media thickness, *Adv. Clin. Exp. Med.*, **26**, 467-473, <https://doi.org/10.17219/acem/62225>.
196. Lund, J., Qin, Q.-P., Ilva, T., Pettersson, K., Voipio-Pulkki, L.-M., Porela, P., and Pulkki, K. (2003) Circulating pregnancy-associated plasma protein A predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation, *Circulation*, **108**, 1924-1926, <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000096054.18485.07>.
197. Heeschen, C., Dimmeler, S., Hamm, C. W., Fichtlscherer, S., Simoons, M. L., and Zeiher, A. M. (2005) Pregnancy-associated plasma protein-A levels in patients with acute coronary syndromes, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **45**, 229-237, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.060>.
198. Yeves, A. M., Burgos, J. I., Medina, A. J., Villa-Abrille, M. C., and Ennis, I. L. (2018) Cardioprotective role of IGF-1 in the hypertrophied myocardium of the spontaneously hypertensive rats: a key effect on NHE-1 activity, *Acta Physiol.*, **224**, e13092, <https://doi.org/10.1111/apha.13092>.
199. Sui, Y., Zhang, W., Tang, T., Gao, L., Cao, T., Zhu, H., You, Q., Yu, B., and Yang, T. (2020) Insulin-like growth factor-II overexpression accelerates parthenogenetic stem cell differentiation into cardiomyocytes and improves cardiac function after acute myocardial infarction in mice, *Stem Cell Res. Ther.*, **11**, 86, <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1575-4>.
200. Lin, M., Liu, X., Zheng, H., Huang, X., Wu, Y., Huang, A., Zhu, H., Hu, Y., Mai, W., and Huang, Y. (2020) IGF-1 enhances BMSC viability, migration, and anti-apoptosis in myocardial infarction via secreted frizzled-related protein 2 pathway, *Stem Cell Res. Ther.*, **11**, 22, <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1544-y>.
201. Vinciguerra, M., Santini, M. P., Claycomb, W. C., Ladurner, A. G., and Rosenthal, N. (2009) Local IGF-1 isoform protects cardiomyocytes from hypertrophic and oxidative stresses via SirT1 activity, *Aging*, **2**, 43-62, <https://doi.org/10.18632/aging.100107>.
202. Huynh, K., McMullen, J. R., Julius, T. L., Tan, J. W., Love, J. E., Cemerlang, N., Kiriazis, H., Du, X.-J., and Ritchie, R. H. (2010) Cardiac-specific IGF-1 receptor transgenic expression protects against cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in a mouse model of diabetic cardiomyopathy, *Diabetes*, **59**, 1512-1520, <https://doi.org/10.2337/db09-1456>.
203. Friehs, I., Stamm, C., Cao-Danh, H., McGowan, F. X., and Del Nido, P. J. (2001) Insulin-like growth factor-1 improves postischemic recovery in hypertrophied hearts, *Ann. Thorac. Surg.*, **72**, 1650-1656, [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03098-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03098-3).
204. Otani, H., Yamamura, T., Nakao, Y., Hattori, R., Kawaguchi, H., Osako, M., and Imamura, H. (2000) Insulin-like growth factor-I improves recovery of cardiac performance during reperfusion in isolated rat heart by a wortmannin-sensitive mechanism, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **35**, 275-281, <https://doi.org/10.1097/00005344-200002000-00015>.
205. Moses, A. C., Young, S. C., Morrow, L. A., O'Brien, M., and Clemmons, D. R. (1996) Recombinant human insulin-like growth factor I increases insulin sensitivity and improves glycemic control in type II diabetes, *Diabetes*, **45**, 91-100, <https://doi.org/10.2337/diab.45.1.91>.
206. Donath, M. Y., Sutsch, G., Yan, X.-W., Piva, B., Brunner, H.-P., Glatz, Y., Zapf, J., Follath, F., Froesch, E. R., and Kiowski, W. (1998) Acute cardiovascular effects of insulin-like growth factor I in patients with chronic heart failure, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 3177-3183, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5122>.
207. Wang, R., Xi, L., and Kukreja, R. C. (2017) PDE5 inhibitor tadalafil and hydroxychloroquine cotreatment provides synergistic protection against type 2 diabetes and myocardial infarction in mice, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **361**, 29-38, <https://doi.org/10.1124/jpet.116.239087>.
208. Cignarelli, A., Genchi, V. A., Le Grazie, G., Caruso, I., Marrano, N., Biondi, G., D'Oria, R., Sorice, G. P., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., and Giorgino, F. (2022) Mini review: effect of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on the growth hormone/IGF axis, *Front. Endocrinol.*, **13**, 846903, <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.846903>.

IGF-SIGNALING PATHWAY IN THE HEART INNORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITIONS

Review

D. A. Adasheva¹ and D. V. Serebryanaya^{1,2*}

¹ *Department of Biochemistry, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia*

² *Pirogov Russian National Research Medical University, 117997 Moscow, Russia*

The proper functioning of the cardiovascular system is one of the most important goals of the body. The physiological processes in myocardium is regulated by the balance of cardioprotective and pathological mechanisms. The system of insulin-like growth factors (IGF system, IGF signaling pathway) plays pivotal role in regulating the growth and development of various cells and tissues. In the myocardium, the IGF system provides both cardioprotective and pathological effects. This review summarizes recent data on the role of IGF signaling in the realization of cardioprotection from one side and the pathogenesis of various cardiovascular diseases from the other side, as well as analyzes the severity of these effects in various conditions.

Keywords: cardiovascular diseases, cardiomyocytes, insulin-like growth factors IGF-I and IGF-II, IGF-binding proteins (IGFBP), cardioprotective effect, IGFBP-4, PAPP-A