

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ УРОВНЯ ИФР-1 С ГЕРИАТРИЧЕСКИМИ СИНДРОМАМИ У ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-321-327

УДК: 616-06

Ильющенко А.К. ^{*}, Мачехина Л.В. ¹, Ткачева О.Н. ¹, Шелли Е.М. ¹, Мамчур А.А. ², Ерема В.В. ², Иванов М.В. ², Каштанова Д.А. ², Румянцева А.М. ², Юдин В.С. ², Макаров В.В. ², Кескинов А.А. ², Краевой С.А. ², Юдин С.М. ², Стражеско И.Д. ¹

¹ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

² ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва Россия

* Автор, ответственный за переписку Ильющенко Анна Константиновна. E-mail: ilyushchenko_ak@rgnkc.ru

Резюме

ОБОСНОВАНИЕ. Результаты последних фундаментальных и клинических исследований указывают на важную роль инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в процессе старения. При этом в основе снижения функциональных и адаптационных возможностей, сопровождающего процесс старения, лежит развитие гериатрических синдромов. На данный момент нет единого мнения о вкладе возраст-ассоциированного снижения секреции ИФР-1 в развитие этих синдромов, что обуславливает актуальность нашего исследования на уникальной когорте долгожителей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение связи уровня ИФР-1 с гериатрическими синдромами у долгожителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В рамках поперечного исследования была изучена когорта долгожителей в возрасте 90 лет и старше, для которых проводилась комплексная гериатрическая оценка со сбором анамнеза, применением гериатрических шкал и опросников. Уровень ИФР-1 в сыворотке крови измерялся с помощью хемилюминесцентного анализа. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 30 от 24.12.2019). Статистический анализ и визуализация данных выполнялись с помощью языка программирования R версии 4.2.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование были включены 3789 человек в возрасте от 90 до 107 лет, соответствующих критериям включения. Медиана возраста составила 92 года, медиана уровня ИФР-1 — 99,8 нг/мл (min — 30,8 нг/мл, max — 208 нг/мл). По результатам межгруппового сравнения значимую связь с уровнем ИФР-1 показали зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, старческая астения, высокий риск падений, когнитивные нарушения, саркопения и мальнутриция. Однако после введения поправок на физическую активность и индекс массы тела статистическая значимость сохранилась только для ассоциации уровня ИФР-1 с когнитивными нарушениями.

ВЫВОДЫ. Полученные нами результаты позволяют предположить, что снижение уровня ИФР-1 повышает вероятность развития когнитивных нарушений у долгожителей. Тем не менее требуется дальнейший анализ подобных ассоциаций в проспективных исследованиях.

Ключевые слова: долгожители; ИФР-1; гериатрические синдромы; мальнутриция; старческая астения; когнитивные нарушения.

Для цитирования: Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Шелли Е.М., Мамчур А.А., Ерема В.В., Иванов М.В., Каштанова Д.А., Румянцева А.М., Юдин В.С., Макаров В.В., Кескинов А.А., Краевой С.А., Юдин С.М., Стражеско И.Д. Изучение взаимосвязи уровня ИФР-1 с гериатрическими синдромами у долгожителей. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;4(20):321–327. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-321-327

ASSOCIATIONS BETWEEN THE LEVEL OF IGF-1 AND GERIATRIC SYNDROMES IN NONAGENARIANS

Ilyushchenko A.K. ^{*}, Matchekhina L.V. ¹, Tkacheva O.N. ¹, Shelley E.M. ¹, Mamchur A.A. ², Erema V.V. ², Ivanov M.V. ², Kashtanova D.A. ², Rumyantseva A.M. ², Yudin V.S. ², Makarov V.V. ², Keskinov A.A. ², Kraevoy S.A. ², Yudin S.M. ², Strazhesko I.D. ¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Institution «Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Federal Medical Biological Agency (Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia). Moscow, Russia

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

Abstract

BACKGROUND. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its levels in aging have been established in clinical and experimental studies. Aging-associated geriatric syndromes underlie functional and adaptive decline in older patients. However, there is insufficient evidence that aging-associated decrease in circulating levels of IGF-1 is associated with geriatric syndromes, particularly in long-living adults. This study aimed to examine the associations between IGF-1 levels and geriatric syndromes in long-living adults.

METHODS. This cross-sectional study included nonagenarians recruited with the assistance of social services, nursing homes, geriatric centers, and other geriatric services. The participants underwent a comprehensive geriatric assessment, including medical history, geriatric scales, and questionnaires. Blood samples were collected, and IGF-1 levels were assessed using chemiluminescence. The study was approved by the ethics committee (Protocol № 30 dated December 24, 2019). Statistical analysis was performed using the R package (v. 4.2.2).

RESULTS. The study included 3,789 participants aged 90–107 (median age = 92) who met the inclusion criteria. The median IGF-1 level was 99.8 ng/mg (min: 30.8 ng/ml; max: 208 ng/ml). The intergroup analysis showed associations between IGF-1 levels and functional dependence, frailty, risk of falls, malnutrition, sarcopenia, and cognitive impairment. However, after adjusting for physical activity and BMI, a significant association was demonstrated only between IGF-1 levels and cognitive impairment.

CONCLUSION. Our study showed a significant association between IGF-1 levels and cognitive impairment. However, the detected associations require further analysis in prospective studies.

Keywords: nonagenarians; insulin-like growth factor-1 (IGF-1); geriatric syndromes; malnutrition; cognitive impairment; frailty.

For citation: Pyushchenko A.K., Matchekhina L.V., Tkacheva O.N., Shelley E.M., Mamchur A.A., Erema V.V., Ivanov M.V., Kashtanova D.A., Romyantseva A.M., Yudin V.S., Makarov V.V., Keskinov A.A., Kraevoy S.A., Yudin S.M., Strazhesko I.D. Associations between the level of IGF-1 and geriatric syndromes in nonagenarians. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;4(20):321–327. DOI: 10.37586/2686-8636-4-2024-321-327

ВВЕДЕНИЕ

ИФР-1 является анаболическим гормоном, который реализует эффекты соматотропного гормона на периферическом уровне. Результаты нескольких крупных исследований показали, что уровень ИФР-1 заметно снижается с возрастом [1, 2]. Так, в работе Bindlingmaier, где в анализ были включены более 15 000 участников в возрасте от 0 до 94 лет из США, Канады, Франции, Германии, Италии, Дании и Китая, было установлено, что после подросткового периода концентрация ИФР-1 в сыворотке крови начинает значительно снижаться, при этом минимальные значения этого показателя наблюдались в самой старшей возрастной группе, включенной в анализ: у мужчин в возрасте от 86 до 90 лет уровень ИФР-1 составил 32,2–166 нг/мл (значения от 2,5 до 97,5 процентиля), а у женщин того же возраста — 33,6–177,8 нг/мл [3]. Более старшая возрастная группа долгожителей рассматривается учеными крайне редко. Одной из немногих таких работ стало исследование, проведенное в Японии: средний возраст участников составил 100,4 года, средний уровень ИФР-1 — 64,4 нг/мл [4].

Обнаружение такого возраст-ассоциированного снижения уровня ИФР-1 не могло остаться незамеченным при проведении исследований, направленных на выявление причин старения. Достаточная концентрация ИФР-1 необходима для поддержания биосинтеза белка и скорости метаболических процессов, сохранения мышечной массы и минеральной плотности костной ткани [5], в связи с чем возникают гипотезы о влиянии снижения концентрации ИФР-1 на риск наличия гериатрических синдромов. Однако противоречивые данные об ассоциации уровня ИФР-1 со старческой

астенией, когнитивными нарушениями, саркопенией и мальнутрицией [6] не позволяют утверждать, что сниженный уровень ИФР-1 требует коррекции в пожилом возрасте. Более того, высокая концентрация ИФР-1 увеличивает скорость метаболических процессов, способствует ускорению клеточной пролиферации и регенерации, что при чрезмерной активации может приводить к возникновению и прогрессированию онкологических заболеваний [7].

В настоящее время оценка уровня ИФР-1 еще не вошла в рутинную гериатрическую практику. До сих пор многие особенности секреции ИФР-1 и ее влияния на процессы старения не установлены до конца. Изучение подобных ассоциаций позволит определить целесообразность использования ИФР-1 в качестве терапевтической мишени и возможность применения подобного вмешательства для профилактики развития гериатрических синдромов, что обуславливает актуальность нашего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**Набор участников**

Поперечное когортное исследование было проведено в период с 2019 по 2022 год в рамках совместной работы ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) и ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. В общей сложности в исследование были включены 3789 человек, соответствующих критериям включения, поиск участников осуществлялся с привлечением социальных служб, пансионатов для ветеранов труда, геронтологических центров

и других гериатрических служб. Критериями включения были наличие добровольного согласия и возраст от 90 лет, критериями исключения — отказ от участия в исследовании на любом его этапе или неспособность участника самостоятельно принять решение об участии в исследовании (лица, признанные недееспособными).

Всем участникам проводилась комплексная гериатрическая оценка, включающая оценку наличия синдрома старческой астении с использованием краткой батареи тестов физического функционирования (SPPB): на наличие старческой астении указывал показатель SPPB менее 7 баллов. Оценка зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни проводилась с использованием шкалы Barthel: участники с результатом 95 баллов или ниже считались зависимыми от посторонней помощи в повседневной жизни. Когнитивный статус оценивали с применением краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE): результат менее 24 баллов расценивался как когнитивные нарушения. Для оценки статуса питания использовалась краткая шкала оценки питания (MNA): мальнутриция определялась у участников, набравших менее 17 баллов; на риск мальнутриции указывали значения от 17 до 23,5 балла.

Выводы о наличии саркопении делались на основании лучшего показателя динамометрии: применялись референсные значения с учетом пола и индекса массы тела (ИМТ). Для участников мужского пола с ИМТ 24 кг/м² или ниже саркопения определялась при значении показателя кистевой динамометрии 29 кг или ниже; с ИМТ 24,01–28 кг/м² — при значении динамометрии 30 кг или ниже; с ИМТ более 28 кг/м² — при значении динамометрии 32 кг или ниже. Для участников женского пола с ИМТ 23 кг/м² или ниже саркопения определялась при значении показателя кистевой динамометрии 17 кг или ниже; с ИМТ 23,01–26 кг/м² — при значении динамометрии 17,5 кг или ниже; с ИМТ 26,01–29 кг/м² — при значении динамометрии 18 кг или ниже; с ИМТ более 29 кг/м² — при значении динамометрии 21 кг или ниже. Кроме того, для выявления саркопении использовался опросник для скрининга саркопении (SARC-F): результат 4 балла или выше расценивался как саркопения.

Наличие депрессии оценивалось на основании гериатрической шкалы оценки риска депрессии (GDS-5): результат 2 балла и более расценивался как депрессия. Риск падений оценивался по анамнезу падений за 12 месяцев: если участник падал 1 и более раз за последний год, то риск падений оценивался как высокий. Оценка наличия хронического болевого синдрома проводилась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ): результат более 1 балла расценивался как болевой синдром. Для определения уровня физической активности (ФА) участники были разделены на 5 групп на основе данных опроса: 1 — «Практически не встаю

с кровати», 2 — «Передвигаюсь по квартире, но не выхожу из дома», 3 — «Выхожу из дома только по необходимости», 4 — «Выхожу на прогулку», 5 — «Занимаюсь дополнительными физическими упражнениями (плавание, бег, организованные групповые занятия и т. д.)». Уровень ИФР-1 определялся хемилюминесцентным методом.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом РГНКЦ (протокол № 30 от 24.12.2019).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью языка программирования R версии 4.2.2. На первом этапе был проведен анализ данных методами описательной статистики. Для проверки выборок на отклонения от нормального распределения использовался критерий Шапиро — Уилка. Числовые переменные с распределением, отличным от нормального, были описаны следующим образом: число непропущенных значений (N); медиана (Me); значения первого и третьего квартиля (Q1; Q3). Для сравнения групп использовался критерий Манна — Уитни (в случае двух групп) и критерий Краскелла — Уоллиса (в случае трех и более групп). Категориальные переменные были описаны с помощью показателей абсолютного и относительно количества участников. Для сравнения использовались критерий χ^2 и точный критерий Фишера.

В статистическом анализе гериатрические синдромы были представлены бинарными категориальными переменными (1 в случае наличия синдрома и 0 в случае отсутствия): старческая астения, саркопения, когнитивные нарушения, депрессия, хронический болевой синдром, зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни, высокий риск падений, мальнутриция. Наличие мальнутриции включало как риск мальнутриции (показатель по шкале MNA от 17 до 23,5 балла), так и мальнутрицию (показатель MNA менее 17 баллов). Была проведена оценка статистической значимости различий уровня ИФР-1 в зависимости от наличия и отсутствия гериатрического синдрома.

Для изучения независимой от пола, возраста и образа жизни связи ИФР-1 с гериатрическими синдромами был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ, где зависимой переменной был шанс наличия ГС, а независимыми переменными — пол, возраст, увеличение концентрации ИФР-1 на 10 нг/мл, ИМТ и наличие физической активности на улице (в данном контексте бинарная переменная «наличие физической активности на улице» принимала значение 1 для групп 3–5 уровня физической активности и значение 0 для групп 1–2).

При оценке статистической значимости вводилась поправка Хольма для учета множественной проверки гипотез. Порог значимости для приводимых в статье значений p -value равен 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 3789 участников в возрасте от 90 до 107 лет, медиана уровня ИФР-1 составила 99,8 нг/мл (77,2; 130,2). В табл. 1 представлено описание исследуемой группы. Важно обозначить значительный перевес в сторону женщин в исследуемой выборке (они составляют

75,5% участников), а также очень высокую представленность таких гериатрических синдромов, как саркопения (93,6%), зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни (90,4%), старческая астения (88,4%) и мальнотриция (83,6%, включая риск мальнотриции).

Таблица 1

Описание исследуемой выборки долгожителей

Параметр		Число участников n (%) или Me (Q1–Q3)
Пол (N = 3789)	Мужской	929 (24,5%)
	Женский	2860 (75,5%)
Возраст (N = 3789)		92 (91–94)
ИМТ, кг/м ² (N = 3587)		25,4 (23–28,3)
Уровень физической активности (N = 3753)	1 — «Практически не встаю с кровати»	398 (10,6%)
	2 — «Передвигаюсь по квартире, но не выхожу из дома»	1258 (33,5%)
	3 — «Выхожу из дома только по необходимости»	501 (13,3%)
	4 — «Выхожу на прогулку»	1467 (39,1%)
	5 — «Занимаюсь дополнительными физическими упражнениями (плавание, бег, организованные групповые занятия и т. д.)»	129 (3,4%)
Саркопения (N = 3563)		3334 (93,6%)
Зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни (N = 3735)		3378 (90,4%)
Старческая астения (N = 3789)		3351 (88,4%)
Высокий риск падений (N = 3712)		2157 (58,1%)
Хронический болевой синдром (N = 3736)		2128 (57%)
Когнитивные нарушения (N = 3618)		1815 (50,2%)
Депрессия (N = 3701)		1687 (45,6%)
Мальнотриция (N = 3509)	Риск мальнотриции	2379 (67,8%)
	Мальнотриция	553 (15,8%)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Для решения задачи поиска ассоциаций между гериатрическими синдромами и уровнем ИФР-1 было проведено межгрупповое сравнение среди участников с наличием или отсутствием ГС, результаты представлены в табл. 2. Значимо более низкий уровень ИФР-1 был характерен для участников с саркопенией (p -value = 0,007), зависимостью от посторонней помощи в повседневной жизни (p -value = 0,001), старческой астенией (p -value = 0,002), высоким риском падений (p -value = 0,003), когнитивными нарушениями (p -value < 0,001) и мальнотрицией, включая риск мальнотриции (p -value < 0,001).

Для гериатрических синдромов, показавших значимую ассоциацию с уровнем ИФР-1, были рассчитаны модели логистической регрессии с целью

прогнозирования шанса наличия гериатрического синдрома при увеличении концентрации ИФР-1 на 10 нг/мл. Помимо уровня ИФР-1, предикторами являлись пол, возраст, ИМТ, наличие физической активности на улице. Введение описанных поправок привело к потере значимого эффекта уровня ИФР-1 при определении саркопении, зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, старческой астении, высокого риска падений и мальнотриции. Однако для когнитивных нарушений найденная ассоциация сохранилась: было установлено, что увеличение концентрации ИФР-1 на 10 нг/мл снижает риск наличия когнитивных нарушений на 3,4 % (p -value < 0,001). Параметры модели для предсказания риска когнитивных нарушений представлены в табл. 3.

Таблица 2

Уровень ИФР-1 в зависимости от наличия или отсутствия гериатрических синдромов

Синдром	Уровень ИФР-1, Ме (Q1-Q3)		P-value (с поправкой на множественное сравнение)
	При отсутствии синдрома	При наличии синдрома	
Саркопения	106,3 (85–133,8)	99 (76,2–130)	0,007
Зависимость от посторонней помощи в повседневной жизни	104,9 (84,5–135,8)	99,1 (76,4–130)	0,001
Старческая астения	104 (81,8–134,7)	99,1 (76,6–129,7)	0,002
Высокий риск падений	101,7 (79,7–132,5)	98 (76,1–127,5)	0,003
Хронический болевой синдром	98,9 (77–130)	100,8 (78–130,3)	0,350
Когнитивные нарушения	103,9 (80,7–133,1)	95,6 (74,2–126,2)	< 0,001
Депрессия	100,7 (78–130,8)	98,4 (77,1–130)	0,268
Мальнутриция	107,6 (86–134,3)	98,6 (76–128,9)	< 0,001

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Таблица 3

Многофакторная модель логистической регрессии, оценивающая вклад повышения ИФР-1 на 10 нг/мл в развитие когнитивных нарушений (с поправкой на пол, возраст, уровень физической активности, ИМТ)

Фактор	ОШ	95% ДИ	p-value
Intercept	1,263	0,07–23,57	0,876
ИФР-1 (увеличение концентрации на 10 нг/мл)	0,966	0,95–0,98	< 0,001
Физическая активность на улице	0,488	0,42–0,57	< 0,001
ИМТ	0,975	0,96–0,99	0,003
Возраст	1,011	0,98–1,04	0,472
Пол	1,079	0,91–1,28	0,381

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

ОБСУЖДЕНИЕ

Для исследуемой выборки был характерен медианный уровень ИФР-1, равный 99,8 нг/мл (77,2; 130,2). Схожие медианы концентрации этого гормона были получены и в исследованиях, целью которых была стандартизация референсных значений ИФР-1 [2, 3]. Выход за пределы референсного интервала не наблюдался и при рассмотрении долгожителей с гериатрическими синдромами, однако были обнаружены статистически значимые ассоциации более низких значений уровня ИФР-1 с наличием отдельных заболеваний. Так, в исследуемой группе отмечались тенденции к снижению уровня ИФР-1 при наличии саркопении, зависимости от посторонней помощи в повседневной жизни, старческой астении, высокого риска падений, когнитивных нарушений и мальнутриции. При этом важно отметить, что перечисленные выше

гериатрические синдромы часто связаны с функциональной полноценностью опорно-двигательного аппарата и действием соматотропного гормона, посредником которого является ИФР-1. Снижение уровня ИФР-1 в данном случае может свидетельствовать о нарушениях регенерации мышечной ткани, так как связано со снижением активности синтеза белка через сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR [8, 9]. Деактивация этого пути, связанная со снижением концентрации ИФР-1, может увеличить вероятность апоптоза и значительно снизить количество функциональных клеток в ткани.

Обнаруженная ассоциация низких значений ИФР-1 с мальнутрицией может оказаться двусторонней, как это часто бывает при исследованиях взаимосвязи между биохимическим показателем крови и статусом питания. В предыдущих исследованиях было установлено, что существует

оптимальный уровень калорийности питания, способствующий поддержанию уровня ИФР-1: как недостаток массы тела, так и избыточная масса тела способствуют снижению концентрации ИФР-1 в крови [10, 11]. Также известно, что низкий уровень ИФР-1 является маркером мальнутриции, что подтверждено исследованиями на когорте пожилых пациентов с различными хроническими заболеваниями [12, 13].

Помимо полноценности питания, на уровень ИФР-1 влияют различные факторы: уровень физической активности, достаточное количество сна и низкий уровень стресса [14]. В данном исследовании это учитывалось введением индекса массы тела и показателей физической активности в модель, предсказывающую риск наличия гериатрического синдрома. Важно отметить, что введение вышеуказанных поправок, а также учет пола и возраста участника привели к тому, что показатель уровня ИФР-1 оказался значимо ассоциированным только с риском наличия когнитивных нарушений, что говорит об особенно стойкой ассоциации исследуемого гормона с этим гериатрическим синдромом. Известно, что ИФР-1 способен преодолевать гематоэнцефалический барьер, а рецепторы ИФР-1 обнаруживаются во многих структурах мозга, таких как гиппокамп и миндалинное тело [15]. Более того, ИФР-1 является важным нейротрофическим фактором и играет критическую роль в гомеостазе нервной системы [16]. Вероятно, этим и можно объяснить ассоциацию низкого уровня инсулиноподобного фактора роста с когнитивными нарушениями.

Важно отметить, что в последние годы все больше исследователей отмечают взаимосвязь между изменением уровня ИФР-1 и нейродегенеративными заболеваниями. Так, например, было показано, что более низкие концентрации ИФР-1 могут вносить вклад в развитие болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [17, 18]. Можно также обратиться к исследованию Angelini, целью которого являлась оценка связи концентрации ИФР-1 и когнитивного статуса у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (75 участников, средний возраст 78 лет). Оказалось, что более низкие уровни ИФР-1 (при сравнении 1-го и 3-го квартилей уровня ИФР-1) были ассоциированы с большей встречаемостью когнитивных нарушений по данным тестов MMSE и Frontal Assessment Battery (FAB) [19]. В исследовании Rui-Hua также была установлена связь более низких уровней ИФР-1 и когнитивных нарушений — в нем оценивали концентрации ИФР-1 у 173 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (возраст от 50 до 73 лет). В группе с когнитивными нарушениями (баллы по тесту МОСА — 25 баллов и менее) уровень ИФР-1 был статистически значимо ниже, чем у участников с нормальным когнитивным статусом (МОСА — 26 баллов и более) [20].

Проведенное нами исследование, представленное в этой статье, помогает изучить ассоциации

между низким уровнем ИФР-1 и когнитивными нарушениями в когорте долгожителей в возрасте более 90 лет. Полученный результат может быть в дальнейшем использован при рассмотрении возможности терапевтической коррекции уровня данного анаболического гормона в пожилом возрасте для предотвращения развития когнитивных нарушений. Однако для полной уверенности в эффективности данного подхода необходимо проведение продолжительных интервенционных исследований.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование ограничивается поперечным дизайном, а также не имеет своей целью набор репрезентативной выборки долгожителей ввиду ограниченного доступа к данной возрастной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования были получены данные о достоверной связи низкого уровня ИФР-1 с когнитивными нарушениями. Поддержание определенного значения уровня ИФР-1 может оказаться средством профилактики развития когнитивных нарушений. Безусловно, требуется дальнейшее изучение ассоциации ИФР-1 с гериатрическими синдромами в проспективных исследованиях, включая детальный анализ механизмов и причинно-следственных связей, лежащих в основе выявленных ассоциаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источники финансирования. Исследование выполнено без источников финансирования.

Funding Sources: This study had no external funding sources.

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

Conflict of Interests: The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and ap-proving the text of the article.

ORCID АВТОРОВ:

Ильющенко А.К. — 0000-0002-3544-5347

Мачехина Л.В. — 0000-0002-2028-3939

Ткачева О.Н. — 0000-0002-4193-688X

Шелли Е.М. — 0000-0003-0394-4245
Мамчур А.А. — 0000-0002-6025-7663
Ерема В.В. — 0000-0003-0547-3280
Иванов М.В. — 0009-0004-7070-5636
Каштанова Д.А. — 0000-0001-8977-4384
Макаров В.В. — 0000-0001-9495-0266
Кескинов А.А. — 0000-0001-7378-983X
Краевой С.А. — 0000-0003-1775-9235
Юдин С.М. — 0000-0002-7942-8004
Юдин В. С. — 0000-0002-9199-6258
Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676
Румянцева А.М. — 0009-0006-4830-8057

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zhang W.B., Ye K., Barzilai N., Milman S. The antagonistic pleiotropy of insulin-like growth factor 1. *Aging Cell*. 2024;20(9):e13443. doi:10.1111/acel.13443.
2. Stojanovic M., Popevic M., Pekic S., et al. Serum Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Age-Specific Reference Values for Healthy Adult Population of Serbia. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2024;17(4):462-471. doi:10.4183/aeb.2024.462.
3. Bidlingmaier M., Friedrich N., Emeny R.T., et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-1) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12)]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1712-1721. doi:10.1210/jc.2013-3059.
4. Arai Y., Hirose N., Yamamura K., et al. Serum insulin-like growth factor-1 in centenarians: implications of IGF-1 as a rapid turnover protein. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;56(2):M79-M82. doi:10.1093/gerona/56.2.m79.
5. Bartke A. Growth Hormone and Aging: Updated Review. *World J Mens Health*. 2019;37(1):19-30. doi:10.5534/wjmh.180018.
6. Sanders J.L., Guo W., O'Meara E.S., et al. Trajectories of IGF-I Predict Mortality in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(7):953-959. doi:10.1093/gerona/glx143.
7. Travis R., Watts E., Fensom G., Perez-Cornago A., Knuppel A., Allen N., Gunter M., Martin R., Byrne K.S., Murphy N., et al. Serum Hormones and Prostate Cancer Incidence and Mortality in UK Biobank [abstract]. NCRI Cancer Conference. [(accessed on 17 January 2021)];2019.
8. Angulo J., El Assar M., Álvarez-Bustos A., Rodríguez-Mañas L. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol*. 2020;35:101513. doi:10.1016/j.redox.2020.101513.
9. Chen H.T., Chung Y.C., Chen Y.J., Ho S.Y., Wu H.J. Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(4):827-832. doi:10.1111/jgs.14722.
10. Hadem I.K.H., Sharma R. Differential Regulation of Hippocampal IGF-1-Associated Signaling Proteins by Dietary Restriction in Aging Mouse. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(6):985-993. doi:10.1007/s10571-016-0431-7.
11. Gram I.T., Norat T., Rinaldi S., et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio and serum levels of IGF-I and IGFBP-3 in European women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(11):1623-1631. doi:10.1038/sj.ijo.0803324.
12. Xing T., Xu Y., Li J., et al. Associations between insulin-like growth factor-1 standard deviation score and overall nutritional parameters in patients with maintenance hemodialysis: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2023 Feb 28]. *Int Urol Nephrol*. 2023;10.1007/s11255-023-03526-z. doi:10.1007/s11255-023-03526-z.
13. Wang X., Tian F., Sun H., et al (2019) Insulin-like growth factor-1 as a nutritional monitoring factor in patients with chronic intestinal failure. *Clin Nutr* 38:1737-1744. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.07.031>.
14. Colon G., Saccon T., Schneider A., et al. The enigmatic role of growth hormone in age-related diseases, cognition, and longevity. *Geroscience*. 2019;41(6):759-774. doi:10.1007/s11357-019-00096-w.
15. Van Bunderen C.C., Deijen J.B., Drent M.L. Effect of low-normal and high-normal IGF-1 levels on memory and wellbeing during growth hormone replacement therapy: a randomized clinical trial in adult growth hormone deficiency. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):135. Published 2018 Jul 6. doi:10.1186/s12955-018-0963-2.
16. Watanabe T., Miyazaki A., Katagiri T., Yamamoto H., Idei T., Iguchi T. Relationship between serum insulin-like growth factor-1 levels and Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(10):1748-1753. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53524.x.
17. Vidal J.-S., Hanon O., Funalot B., et al. Low serum insulin-like growth factor-1 predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;52(2):644-649. doi:10.3233/JAD-151162.
18. Fernandez A.M., Torres-Aleman I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012;15(4):225-239. doi:10.1038/nrn3209.
19. Angelini A., Bendini C., Neviani F., et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1): relation with cognitive functioning and neuroimaging marker of brain damage in a sample of hypertensive elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49 Suppl 1:5-12. doi:10.1016/j.archger.2009.09.006.
20. Rui-Hua C., Yong-de P., Xiao-Zhen J., Chen J., Bin Z. Decreased Levels of Serum IGF-1 and Vitamin D Are Associated With Cognitive Impairment in Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2019;34(7-8):450-456. doi:10.1177/1533317519860334.