

РОЛЬ СТГ/ИФР-1 В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ И РАЗВИТИИ ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



© А.К. Ильющенко*, Л.В. Мачехина, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева

Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Одно из важнейших направлений в современной геронауке — поиск биомеханизмов старения и геропротективных методов. В последние годы все большее внимание стало уделяться роли возраст-индуцированного снижения уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), изменениям в регуляторном механизме влияния оси соматотропного гормона (СТГ)/ИФР-1 на гормонально-метаболический профиль; процессам, которые запускаются со снижением активности оси СТГ/ИФР-1. Уровни ИФР-1 по-разному коррелируют со многими возраст-ассоциированными заболеваниями: сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Снижение уровня ИФР-1 и гормона роста в пожилом возрасте может как способствовать ухудшению течения ряда патологий, так и обладать протективным эффектом в возникновении отдельных нозологий. Возможность замедления старения с помощью ИФР-1 в фундаментальных исследованиях привела к проведению исследований, направленных на изучение возможности применения в клинической практике препаратов ИФР-1 и гормона роста с целью замедления старения. Нами была изучена литература на платформах Pubmed, Scopus за последние 10 лет с целью поиска информации об основных механизмах влияния ИФР-1 на процесс старения, о связи между уровнями ИФР-1 и основными возраст-ассоциированными заболеваниями. Был проведен отбор научных публикаций, посвященных изучению роли ИФР-1 в старении, развитии возраст-ассоциированных заболеваний. Поиск осуществлялся с использованием ключевых слов ИФР-1, СТГ, заместительная гормональная терапия, в обзор были включены данные более 60 научных публикаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение; ИФР-1; соматотропный гормон; гормональная терапия.

THE ROLE OF GH/ IGF-1 IN THE AGING PROCESS AND THE DEVELOPMENT OF AGE-RELATED DISEASES

© Anna K. Ilyushchenko*, Liubov V. Machekhina, Irina D. Strazhesko, Olga N. Tkacheva

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

One of the most important trends in geroscience is the search for the biomechanisms of aging and geroprotective methods. In recent years, more and more attention has been paid to the role of age-related decline in IGF-1 levels; processes that start with a decrease in the activity of the GH/IGF-1 axis. IGF-1 levels correlate differently with many age-associated diseases: diabetes mellitus, cancer, cardiovascular disease. A decrease in the level of IGF-1 and growth hormone in the elderly can contribute to the deterioration of the course of some pathologies, and also have a protective effect in the occurrence of different nosologies. The possibility of slowing down aging with the help of IGF-1 in basic research led to research aimed at studying the possibility of using IGF-1 preparations and growth hormone in clinical practice to slow down aging. We have studied the literature on the Pubmed platform, Scopus for the past 10 years in order to find some new information regarding influence of IGF-1 on aging, about the association between IGF-1 levels and major age-related diseases. We analyzed data of publications on the role of IGF-1 in aging and the development of age-related diseases. The search was carried out using key words: IGF-1, growth hormone, aging, the review included data from more than 60 publications.

KEYWORDS: aging; IGF-1; growth hormone; hormone therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Ось соматотропный гормон (СТГ)/ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и ее влияние на организм человека в разные возрастные периоды — один из наиболее перспективных для изучения механизмов старения, поскольку играет важную роль в возрастных метаболических нарушениях. Достаточная концентрация ИФР-1 способствует поддержанию процессов репарации и пролиферации клеток, уровня обменных процессов. Несомненным является вклад

оси СТГ/ИФР-1 в развитие таких часто встречаемых заболеваний, как сахарный диабет, онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы. Тем не менее многообразие регуляторных звеньев оси СТГ/ИФР-1 определяет противоречивость результатов применения ИФР-1 в качестве геропротектора. В последние годы активно продолжаются поиски терапевтического применения препаратов ИФР-1 и СТГ в терапии возраст-ассоциированных заболеваний, но на данный момент не установлен профиль безопасности подобных вмешательств.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



ИФР-1 — полипептид, через который реализуются периферические эффекты СТГ. Он стимулирует пролиферацию клеток всех тканей, в первую очередь — хрящевой и костной. ИФР-1 регулирует высвобождение СТГ по принципу отрицательной обратной связи [1].

Возраст-ассоциированное физиологическое снижение уровня СТГ интерпретируется по-разному: как симптом нейроэндокринного старения, как механизм естественной защиты от онкологических заболеваний, но единого мнения о роли оси СТГ/ИФР-1 в старении человека до сих пор не сформировано [1]. Несмотря на результаты исследований, подтверждающих влияние концентрации ИФР-1 на возникновение и течение многих заболеваний, терапия СТГ и ИФР-1 на данный момент ограничена. В данном обзоре будут освещены основные сложности клинической интерпретации возраст-ассоциированного снижения ИФР-1, а также перспективы коррекции ИФР-1 у пациентов пожилого возраста и риски, ассоциированные с изменением концентрации ИФР-1.

ДАННЫЕ ПО ИЗМЕНЕНИЮ КОНЦЕНТРАЦИИ ИФР-1 В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Отрезными точками в секреции ИФР-1 являются пубертатный период (максимальная концентрация) и возраст 30 лет (снижение концентрации ИФР-1 вдвое и начало соматопаузы). Одним из наиболее крупных исследований, целью которого являлось определение референсных интервалов ИФР-1, можно считать многоцентровое исследование с включением более 15 тысяч участников из США, Канады, Европы [2]. Преимуществом данной работы можно считать большую выборку, которая включала участников в возрасте от 0 до 94 лет, а также включение в обработку данных разных популяций. Авторами были предложены референсные интервалы по полу и возрасту для каждого пятилетнего возрастного интервала до возраста 90 лет. Так, в исследовании Stojanovic M. на репрезентативной выборке здорового взрослого населения Сербии (N=1200, 21–80 лет, 1:1 мужчины:женщины) анализировали уровень сывороточного ИФР-1 для каждого из 12 пятилетних возрастных интервалов. Снижение ИФР-1 достоверно коррелировало с возрастом с наиболее заметным снижением в возрасте 21–50 лет, за которым следует плато до 70 лет. Были отмечены различия ИФР-1 между полами в некоторых возрастных группах, с более высоким средним ИФР-1 у мужчин 21–25 лет и 70–80 лет и более высоким средним ИФР-1 у женщин 31–46 лет [3]. Тем не менее существуют сложности с клинической интерпретацией уровня ИФР-1: на данный момент в мировой клинической практике нет унифицированных референсных интервалов. В исследовании Stojanovic M. для возрастной категории 66–70 лет значение 2,5 и 95 перцентиля общее для обоих полов — 62,15 и 210,75 нг/мл соответственно, в то время как в исследовании Bidlingmaier значение 2,5 и 97,5 перцентиля для женщин данной возрастной категории составляет 38,3 нг/мл и 162,5 нг/мл, у мужчин — 46,5 нг/мл и 191,9 нг/мл [2].

Требуется обработка накопленных данных по возраст-ассоциированному изменению концентрации ИФР-1 с целью определения единых референсных

интервалов. Также важным является использование данных разных популяций и определение оптимальных методов статистической обработки данных.

СВЯЗЬ УРОВНЯ ИФР-1 И ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Все больше исследований в последние годы посвящены изучению влияния концентрации ИФР-1 на развитие возраст-ассоциированных заболеваний, а также на смертность от данных заболеваний. В исследование Zhang W.B. были включены 440 185 человек европейского происхождения (54,3% женщин), за которыми наблюдали более 10 лет на предмет заболеваемости и смертности. Были проанализированы ассоциации концентрации ИФР-1 в сыворотке со смертностью, деменцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, остеопорозом и онкологическими заболеваниями (рис. 1) [4].

При анализе результатов были установлены следующие закономерности: риски возникновения заболеваний ассоциированы с уровнем ИФР-1 в соответствии с принципом антагонистической плейотропии — как высокие, так и низкие уровни ИФР-1 могут менять риски одного и того же исхода. Таким образом, была установлена U-образная связь между уровнями ИФР-1 и сахарным диабетом, деменцией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом. Тем не менее для онкологических заболеваний не была установлена U-образная связь с концентрацией ИФР-1 [4]. Схожие результаты были получены и при метаанализе 19 исследований по оценке корреляции риска общей смертности и уровней ИФР-1. Как низкие, так и высокие значения ИФР-1 были ассоциированы с повышенным уровнем общей смертности (исследование Rahmani J. и соавт., 2022) [5]. В то время как в некоторых исследованиях была установлена связь только для низких уровней ИФР-1 и общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, например в проспективном исследовании Rancho Bernardo Study [6].

Результаты исследований ассоциаций низких и высоких уровней ИФР-1 с заболеваемостью и смертностью может быть сложно сопоставить в связи с различным делением ИФР-1 на низкие и высокие уровни, используется как сравнение первого и пятого квантиля, первого и четвертого квартиля, так и деление по уровню медианы, при этом отрезные значения низкого и высокого ИФР-1 могут существенно различаться. Тем не менее результаты исследований обуславливают перспективность более широкого использования ИФР-1 в клинической практике для прогнозирования риска развития заболеваний и смертности, ассоциированной с ними.

ОПИСАНИЕ В ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ РОЛИ ИФР-1/СТГ В ПРОЦЕССАХ СТАРЕНИЯ

Роль ИФР-1 в старении достаточно хорошо изучена на экспериментальных моделях. Наиболее хорошо задокументировано влияние уровней СТГ на продолжительность жизни на животных моделях. Было установлено, что ИФР-1 влияет на старение многих организмов, включая нематод *Caenorhabditis elegans* (Kenyon и соавт., 1993),

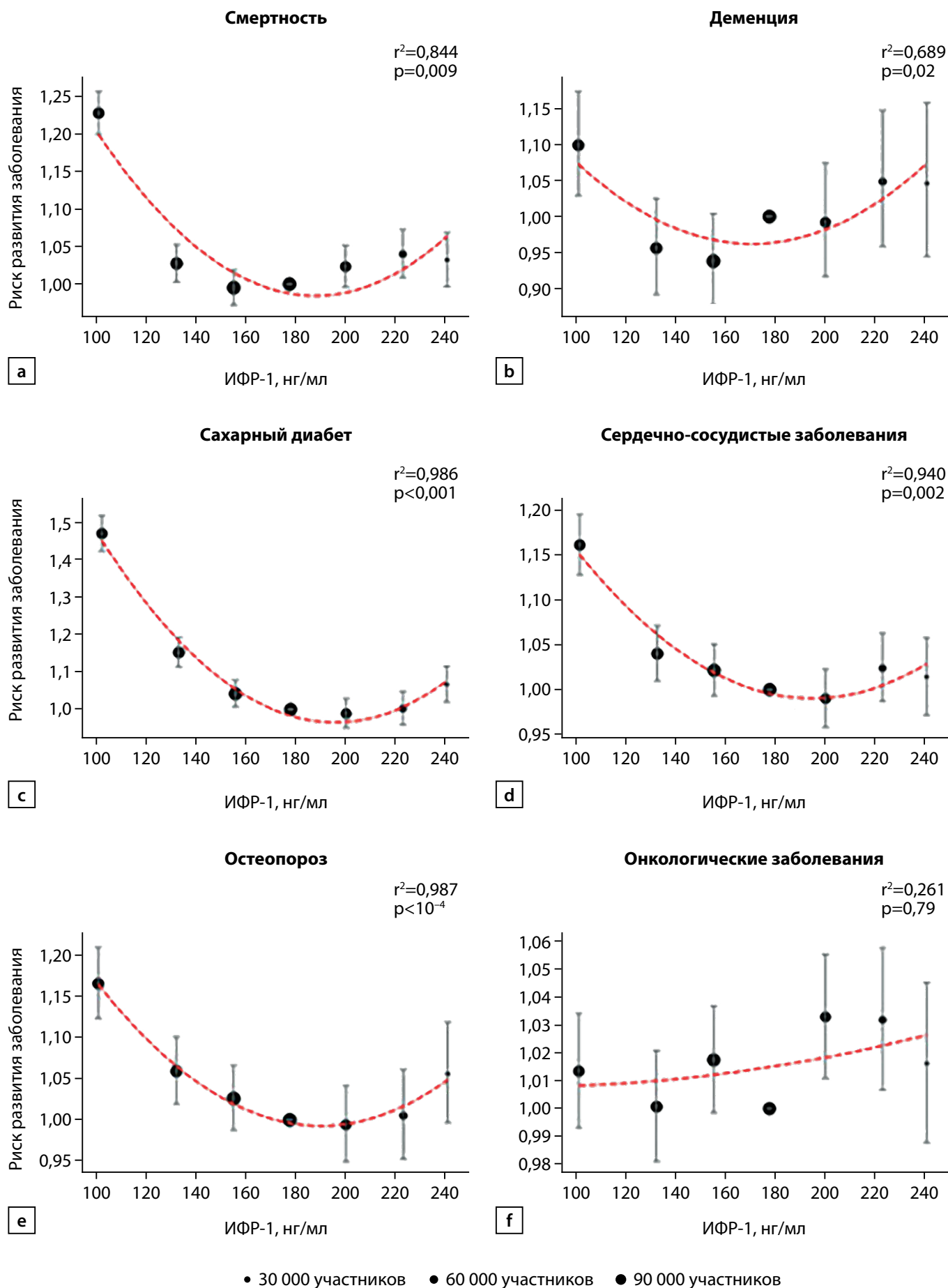


Рисунок 1. Взаимосвязь уровней ИФР-1 и риска смертности, деменции, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, онкологических заболеваний (адаптировано [3]).

Figure 1. The relationship between IGF-1 levels and the risk of mortality, dementia, diabetes mellitus, cardiovascular disease, osteoporosis, cancer.

плодовых мушек (Broughton и соавт., 2005) и грызунов (Brown-Borg и соавт., 1996) [7–9]. У круглого червя *Caenorhabditis elegans* одиночные мутации, снижающие передачу сигналов инсулина/ИФР-1, могут увеличивать продолжительность жизни более чем в 2 раза. Точно так же значительное увеличение продолжительности жизни связано с мутациями, которые снижают передачу сигналов инсулина/ИФР-1 у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* [10]. В генетически модифицированных мышиных моделях со сниженной передачей рецепции или выключенным рецептором гормона роста СТГ у гетерозиготных мышей отмечается увеличенная продолжительность жизни, а мыши, гомозиготные по гену, нарушающему сигналинг гормона роста, не выживают [11–13]. Говоря о нарушениях в оси СТГ/ИФР-1 у человека, рассмотрим акромегалию и карликовость. Данные заболевания представляют собой информативные примеры действия избытка или недостаточности ИФР-1 соответственно. Избыток СТГ, который характеризует акромегалию, стимулирует избыточную секрецию ИФР-1, что вызывает неблагоприятные эффекты, включая развитие артериальной гипертензии, сахарного диабета, сердечной недостаточности [14]. Пациенты, страдающие карликовостью, у которых ослаблена передача сигналов ИФР-1 из-за дефекта рецептора СТГ, имеют более низкую частоту встречаемости онкологических заболеваний, но могут чаще страдать нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. И избыточная секреция, и недостаток, ИФР-1 и СТГ вызывают нежелательные эффекты, повышают частоту встречаемости различных заболеваний у человека, способны вызывать неблагоприятные исходы.

Несмотря на накопленный пул данных влияния ИФР-1 на процессы старения на животных моделях, трансляция результатов фундаментальных исследований в клиническую практику сталкивается с рядом сложностей: регуляция оси СТГ/ИФР-1 у человека включает существование более сложных механизмов, чем присутствуют в описанных экспериментальных моделях. Также результаты изучения роли СТГ/ИФР-1 в старении человека ограничены невозможностью экспериментального применения препаратов ИФР-1 у пожилых людей из-за неустановленного профиля безопасности.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИФР-1 В МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ, ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ, ХРОНИЧЕСКОМ ВЯЛОТЕКУЩЕМ ВОСПАЛЕНИИ

Роль ИФР-1 доказана в таких процессах старения, как окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, иммунное воспаление [16]. Снижение уровней ИФР-1 в пожилом возрасте может способствовать ускоренному старению за счет усиления митохондриальной дисфункции, выработки окислительных радикалов. Достаточная концентрация ИФР-1 препятствует образованию свободных радикалов, предотвращает окислительное повреждение в митохондриях [16]. Одной из целей терапевтического воздействия для протекции функций митохондрий может быть введение низких доз ИФР-1, но профиль безопасности для подобного воздействия у человека еще не установлен.

Терапия ИФР-1 на мышиных моделях в исследовании Puche J.E. снижала показатели митохондриальной дисфункции, эффект ИФР-1 был связан со снижением продукции свободных радикалов, защитой от окислительного повреждения и апоптоза [17].

Роль ИФР-1 в протекции клеток реализуется также за счет способности оказывать протективный эффект в тканях, подвергшихся окислительному стрессу. Способность ИФР-1 к гепатопротекции в условиях окислительного стресса была показана в исследовании Morales-Garza L.A. и соавт. Терапия ИФР-1 при остром повреждении печени у мышей оказалась более эффективна относительно группы контроля [18]. Тем не менее протективные эффекты ИФР-1 в отношении развития митохондриальной дисфункции и окислительного стресса были доказаны только на экспериментальных моделях, но не в клинических исследованиях.

Хроническое вялотекущее воспаление способствует ускоренному старению, а вырабатываемые воспалительные цитокины способны ингибировать экспрессию ИФР-1 в гепатоцитах. Снижение концентрации ИФР-1 может возникать при острых инфекциях, сепсисе, а также при хроническом вялотекущем воспалении. Уменьшение системного воспаления после терапии СТГ/ИФР-1 предотвращает атрофию мышц, что снижает выраженность кахексии и частоту неблагоприятных исходов при заболеваниях, связанных с выраженной воспалительной реакцией [19].

Можно считать актуальным дальнейшее изучение возможности применения терапии препаратами ИФР-1 и СТГ с целью протекции тканей, поддержания способности к регенерации и пролиферации клеток.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИФР-1 В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ, РЕПАРАЦИИ, ПОДДЕРЖАНИИ ПЛАСТИЧНОСТИ МОЗГА

Старение характеризуется нарушением репаративных процессов. Вероятность возникновения онкологических заболеваний тем выше, чем выше число делящихся клеток и чем ниже активность клеточного иммунитета, макрофагов и систем репарации [20]. Высокие концентрации гормона роста и ИФР-1 способны повышать частоту онкологических заболеваний. Нарушение регуляции экспрессии рецепторов ИФР-1 может способствовать прогрессированию онкологических заболеваний, что является основным ограничением использования препаратов ИФР-1 в терапии возраст-ассоциированных заболеваний [21].

Рецепторы ИФР-1 (ИФР-1Р) избыточно экспрессируются при многих типах злокачественных опухолей, включая рак яичников, рак легкого, рак молочной железы, что обуславливает пролиферацию и миграцию опухолевых клеток [22–24]. Хотя терапия таргетными препаратами к ИФР-1Р для онкологических пациентов не показала свою эффективность в клинической практике, все еще возможно предположить, что воздействие на ИФР-1Р может играть важную роль в качестве адъювантного лечения онкологических заболеваний [25]. В настоящий момент продолжается ряд исследований по применению терапии моноклональными антителами к рецептору ИФР-1Р, например, ганитумабом для терапии рабдомиосаркомы [26]. ИФР-1Р остается возможной терапевтической мишенью

для отдельных типов опухолей, идентификация прогностических маркеров и рациональных комбинаций препаратов будет иметь решающее значение для лечения онкологических заболеваний в будущем [27].

Ось СТГ/ИФР-1 влияет на поддержание пластичности мозга и способствует сохранению когнитивных функций. Данные эффекты могут быть опосредованы механизмами, включающими стимуляцию рецепторов СТГ и ИФР-1 в головном мозге. СТГ и ИФР-1 могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, сайты связывания для СТГ и ИФР-1 обнаружены в сосудистом сплетении, гипоталамусе, гиппокампе и лобной коре [28]. Способность ИФР-1 к нейропротекции реализуется за счет стимуляции роста нейритов и синаптогенеза во время процесса репарации, происходящего в ответ на повреждение нейронов. В исследовании Olivares-Hernández J. и соавт. были оценены нейропротекторные эффекты СТГ в культуре нейронов гиппокампа, подвергшихся ишемическому повреждению и дальнейшей реоксигенации. Результаты показали, что добавление СТГ (10 нМ) к культурам гиппокампа индуцировало значительное увеличение выживаемости клеток. Обработка СТГ оказывала эффект на пролиферацию дендритов клеток, вызывая пластические изменения [29]. Так и в исследовании Sanchez-Bezanilla S. и соавт. терапия гормоном роста после экспериментального инсульта коры головного мозга улучшила показатели пластичности гиппокампа. Добавление препаратов СТГ после тромботической окклюзии сосудов соматосенсорной и моторной коры способствовало улучшению показателей ассоциативной памяти [30].

Клинических исследований по изучению терапии ИФР-1 с целью коррекции когнитивных нарушений у человека не было проведено. Тем не менее связь уровней СТГ/ИФР-1 с когнитивными нарушениями была подтверждена рядом работ, низкие уровни ИФР-1 ассоциированы с более плохими тестами когнитивного функционирования [31, 32]. Данные потенциально возможные цели для применения препаратов СТГ и ИФР-1 в клинической практике представляются перспективными для дальнейшего изучения.

ИФР-1 И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Одним из механизмов старения является метаболическое возрастное ремоделирование: снижение толерантности к глюкозе и повышение резистентности к инсулину. С учетом гомологичности рецепторов инсулина и ИФР-1 несомненна роль изменения уровней ИФР-1 в развитии сахарного диабета [33]. В исследовании Federici M. и соавт. было установлено, что сниженная чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением имела обратную корреляцию с уровнем ИФР-1 в плазме [34]. В исследовании Paolisso G. и соавт. на популяции долгожителей Италии было обнаружено, что резистентность к инсулину увеличивается с возрастом и достигает плато у лиц старше 90 лет. У долгожителей также отмечались более высокая чувствительность к ИФР-1 и более высокая концентрация свободного ИФР-1 в плазме, что было ассоциировано с сохранением функции бета-клеток [35]. В поджелудочной железе количество рецепторов ИФР-1 значительно больше, чем в других тканях [36].

Физиологическая роль рецепторов ИФР-1 в функционировании клеток поджелудочной железы до сих пор недостаточно изучена, однако локально продуцируемый ИФР-1 может быть полезен для поддержания функции бета-клеток, число которых снижается с возрастом и приводит к развитию нарушений углеводного обмена [37]. Это дает возможность рассматривать ИФР-1 как таргетную точку для терапии заболеваний поджелудочной железы и в качестве потенциальной цели для терапии сахарного диабета.

ИФР-1 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ИФР-1 способствует поддержанию функциональной активности кардиомиоцитов, контролируя таким образом сократительную функцию миокарда, усиливает сердечный выброс и регулирует метаболизм миокарда, снижая тонус симпатико-адреналовой системы. ИФР-1 за счет антиапоптотического действия препятствует распространению очага некроза при ишемии миокарда [38]. Кроме того, ИФР-1 стимулирует выработку оксида азота в эндотелиальных гладкомышечных клетках посредством активации синтетазы оксида азота [39]. Тем не менее в исследовании Neri Serneri G.G. и соавт. было продемонстрировано, что высокие концентрации ИФР-1 могут приводить к развитию функциональной гипертрофии миокарда у спортсменов. Предполагается, что в ответ на увеличение ударного объема во время физической нагрузки из кардиомиоцитов в избытке высвобождается ИФР-1 и оказывает анаболическое действие на миокард [40]. ИФР-1 может как обладать протективным эффектом в развитии некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, так и способствовать прогрессированию отдельных нозологий.

В исследовании A. Juul и соавт. было доказано, что у мужчин и женщин среднего возраста низкий уровень ИФР-1 ассоциируется с повышенным риском ишемической болезни сердца и смертностью, в пожилом возрасте паттерны корреляции сохраняются [41]. Так и в обсервационном исследовании PRIME были проанализированы связи ИФР-1 с ишемической болезнью сердца у 10 600 человек. При анализе результатов было обнаружено, что исходно низкий уровень ИФР-1 был ассоциирован с большей частотой развития острого коронарного синдрома и у участников с самым высоким квартилем распределения ИФР-1 относительный риск развития инфаркта миокарда был снижен на 55% [42].

В исследовании Saber H. и соавт. у 757 пожилых участников (средний возраст 79±5 лет, 62% женщины) измеряли исходные уровни ИФР-1 и вероятность развития ишемического инсульта. В течение среднего периода наблюдения 10,2 года у 99 человек развился ишемический инсульт. После корректировки по возрасту, полу и потенциальным искажающим факторам более высокие уровни ИФР-1 были связаны с более низким риском возникновения ишемического инсульта, при этом у субъектов с самым низким квантилем уровней ИФР-1 риск возникновения ишемического инсульта был в 2,3 раза выше [43].

По результатам исследований оценка уровня ИФР-1 может использоваться для прогнозирования риска заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности, ассоциированной с ними.

ИФР-1 И ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

ИФР-1 способствует обновлению матрикса хрящевой ткани за счет пролиферации клеток хряща, синтеза протеогликанов и коллагена II типа [44]. Хондроциты в хрящевой ткани пациентов, страдающих остеоартритом, имеют сниженный ответ на ИФР-1, что обусловлено снижением количества рецепторов ИФР-1 в хрящевой ткани [45]. В исследовании Nazli S.A. и соавт. было установлено, что избыток свободных жирных кислот, присутствующих в диете с высоким содержанием жиров, влияет на биологическую активность ИФР-1 в хрящевой ткани. В препаратах хрящевой ткани мышей, которых содержали на диете с высоким содержанием жиров, было выявлено снижение синтеза протеогликанов в ответ на введение ИФР-1, по сравнению с группой мышей, которых содержали на диете с низким содержанием жиров [46]. На данный момент нет данных о применении препаратов ИФР-1 у пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы, тем не менее существуют данные о влиянии ИФР-1 на дифференцировку костной ткани на мышиных моделях. ИФР-1 стимулирует синтез костного морфогенетического белка-2 (КМБ-2), который широко используется в ортопедической хирургии за счет остеогенной активности. В исследовании Rico-Llanos G.A. сравнили эффект при применении КМБ-2 и костного морфогенетического белка-6 (КМБ-6) в комбинации с ИФР-1 на протект-областах костной ткани мышей. Результаты показали, что применение ИФР-1 усиливало ИФР-1-индуцированную остеогенную дифференцировку клеток, кроме того, комбинация КМБ-2 с ИФР-1 оказалась эффективнее комбинации КМБ-6 с ИФР-1 [47].

Результаты данных исследований определяют перспективность дальнейшего изучения терапии ИФР-1 при дегенеративных заболеваниях хрящевой и костной ткани у пожилых пациентов.

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ УРОВНЕЙ СТГ И ИФР-1

Заместительная терапия СТГ используется при дефиците у детей с дефицитом гормона роста с 1950-х годов. На данный момент терапия СТГ применяется только в педиатрической практике, проводятся клинические исследования по использованию рекомбинантного СТГ для коррекции заболеваний, проявляющихся низкорослостью, но не ассоциированных напрямую с дефицитом СТГ, например при синдроме Тернера, Прадера-Вилли, идиопатической низкорослости [48]. У взрослых и пожилых пациентов не рекомендована заместительная терапия СТГ, что обусловлено высоким риском побочных эффектов — артралгий, миалгий, парестезий и риском возникновения онкологических заболеваний [49]. В РФ не зарегистрированы препараты ИФР-1, в то время как в мировой практике проходят клинические исследования комбинированной терапии СТГ и ИФР-1. Однако не установлен до конца профиль безопасности подобного вмешательства, часть пациентов приостановили участие в клинических исследований в связи с возникновением доброкачественных и злокачественных новообразований [50].

Препараты ИФР-1 и СТГ не используются у пожилых пациентов для замедления старения и развития возраст-ассоциированных заболеваний. Тем не менее немедикаментозные воздействия также способны скорректировать уровни ИФР-1 и в меньшей степени способны вызывать нежелательные эффекты в пожилом возрасте.

Одним из наиболее часто встречаемых синдромов у гериатрических пациентов является мальнотриция, связь между ИФР-1 и мальнотрицией была выявлена во многих исследованиях [51]. Также была установлена связь с саркопенией, которая может быть объяснена влиянием уровня ИФР-1 на пролиферацию и дифференцировку мышечной ткани [52]. В исследованиях на животных моделях было установлено, что существует оптимальный уровень калорийности питания, способствующий поддержанию уровней ИФР-1. Как недостаток калорийности, так и избыточное питание способствовали снижению концентрации ИФР-1 в крови [53]. ИФР-1 является маркером нутритивного статуса, особенно у пожилых людей. Установлена U-образная связь концентрации ИФР-1 с индексом массы тела у человека, как недостаток массы тела, так и избыточная масса тела способствуют снижению концентрации ИФР-1 в крови [54]. Определение концентрации ИФР-1 не используется в клинической практике и не входит в стандарты обследования пациентов с мальнотрицией. Тем не менее возможна немедикаментозная коррекция уровня ИФР-1 у пациентов с мальнотрицией, поскольку несбалансированное по нутритивным компонентам питание приводит к снижению концентрации ИФР-1 [48]. Увеличение потребления продуктов, содержащих ряд аминокислот, способствует увеличению концентрации СТГ и ИФР-1 [55]. К аминокислотам с подобным эффектом относятся: глицин (творог, нут, семена, грецкий орех), глутамин (творог, мясо курицы, рыба и молоко), аргинин (творог, морепродукты, грецкие орехи), ниацин (мясо, кисломолочные продукты, семена подсолнечника, тыквы, миндаль) [55–57]. Такие микронутриенты, как магний, селен и цинк, в совокупности с оптимальным содержанием аминокислот и суточным содержанием калорий в рационе могут способствовать нормализации уровней ИФР-1 [58].

Хотя медикаментозная терапия препаратами СТГ и ИФР-1 в настоящий момент не рекомендована с целью геропротекции, а эффективность и безопасность их применения не доказаны в клинической практике, дальнейшее изучение как медикаментозных, так и немедикаментозных способов коррекции уровней ИФР-1 перспективно для изучения. Определение концентрации ИФР-1 потенциально может быть полезно в гериатрической практике из-за ассоциаций уровней ИФР-1 с отдельными гериатрическими синдромами, но требуется дальнейшее изучение связи уровня ИФР-1 с гериатрическими синдромами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение активности оси СТГ/ИФР-1 является важным механизмом старения человека, которое приводит к нарушению процессов репарации

и пролиферации клеток, метаболическим нарушениям, развитию дегенеративных, возраст-ассоциированных заболеваний. Разнонаправленность влияния уровней ИФР-1 в разные возрастные периоды требует оценки индивидуальных рисков низких или высоких концентраций уровней ИФР-1, определения целевых значений для пациентов в каждом конкретном случае. Несмотря на перспективность терапии препаратами СТГ/ИФР-1 у пожилых пациентов с определенными возраст-ассоциированными заболеваниями, профиль безопасности данного воздействия не установлен до конца и требует дальнейшего изучения и уточнения. Использование нефармакологических способов изменения уровней ИФР-1 может быть безопасным вмешательством для таких пациентов. Дальнейшие исследования по возможностям применения препаратов СТГ и ИФР-1 как в экспериментальных моделях, так и в клинической практике способны открыть новые возможности для терапии возраст-ассоциированных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Ильющенко А.К. — разработка концепции и дизайна, получение, анализ данных, написание статьи; Мачехина Л.В. — внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи; Стражеско И.Д. — проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи; Ткачева О.Н. — проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение в рукопись правок с целью повышения научной ценности статьи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bartke A. Growth hormone and aging: Updated review. *World J Mens Health*. 2019;37(1):19-30. doi: <https://doi.org/10.5534/wjmh.180018>
- Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, 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;105(12)]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1712-1721. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3059>
- 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)*. 2021;17(4):462-471. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2021.462>
- Zhang WB, Ye K, Barzilai N, Milman S. The antagonistic pleiotropy of insulin-like growth factor 1. *Aging Cell*. 2021;20(9):e13443. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.13443>
- Rahmani J, Montesanto A, Giovannucci E, et al. Association between IGF-1 levels ranges and all-cause mortality: A meta-analysis. *Aging Cell*. 2022;21(2):e13540. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.13540>
- Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritzer-Silverstein D. 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*. 2004;89(1):114-120. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030967>
- Kenyon C, Chang J, Gensh E, et al. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature*. 1993;366(6454):461-464. doi: <https://doi.org/10.1038/366461a0>
- Broughton SJ, Piper MD, Ikeya T, et al. Longer lifespan, altered metabolism, and stress resistance in *Drosophila* from ablation of cells making insulin-like ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(8):3105-3110. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0405775102>
- Brown-Borg HM, Borg KE, Meliska CJ, Bartke A. Dwarf mice and the ageing process. *Nature*. 1996;384(6604):33. doi: <https://doi.org/10.1038/384033a0>
- Tatar M, Kopelman A, Epstein D, et al. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science*. 2001;292(5514):107-110. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1057987>
- Bonkowski MS, Rocha JS, Masternak MM, et al. Targeted disruption of growth hormone receptor interferes with the beneficial actions of calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(20):7901-7905. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0600161103>
- Liu J-P, Baker J, Perkins AS, et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type 1 IGF receptor (Igf1r). *Cell*. 1993;75(1):59-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80084-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80084-4)
- Holzenberger M. The GH/IGF-I axis and longevity. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(S1):S23-27. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.151s023>
- Thomas M, Berni E, Jenkins-Jones S, et al. Insulin-like growth factor-1, growth hormone and disease outcomes in acromegaly: A population study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(1):143-152. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14468>
- Laron Z. Lessons from 50 years of study of laron syndrome. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1395-1402. doi: <https://doi.org/10.4158/EP15939.RA>
- Olleros Santos-Ruiz M, Sádaba MC, Martín-Estal I, et al. The single IGF-1 partial deficiency is responsible for mitochondrial dysfunction and is restored by IGF-1 replacement therapy. *Growth Horm IGF Res*. 2017;35(1):21-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.05.007>
- Sádaba MC, Martín-Estal I, Puche JE, Castilla-Cortázar I. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) therapy: Mitochondrial dysfunction and diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(7):1267-1278. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.03.010>
- Morales-Garza LA, Puche JE, Aguirre GA, et al. Experimental approach to IGF-1 therapy in CCl₄-induced acute liver damage in healthy controls and mice with partial IGF-1 deficiency. *J Transl Med*. 2017;15(1):96. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1198-4>
- Martín AI, Priego T, Moreno-Ruperez Á, et al. IGF-1 and IGF-BP-3 in Inflammatory Cachexia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9469. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179469>
- Геннадиник А.Г., Нелаева А.А. Роль инсулиноподобного фактора роста-I в метаболизме, регуляции клеточного обновления и процессах старения // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — Т. 7. — №2. — С. 10-15. [Gennadinik AG, Nelaeva AA. Rol' insulinopodobnogo faktora rosta-I v metabolizme, regulyácii kletocznego obnoveniya i processax stareniya. *Obesity and metabolism*. 2010;7(2):10-15. (In Russ.)].
- Ameline B, Kovac M, Nathrath M, et al. Overactivation of the IGF signalling pathway in osteosarcoma: a potential therapeutic target? *J Pathol Clin Res*. 2021;7(2):165-172. doi: <https://doi.org/10.1002/cjp2.191>
- Alsina-Sanchis E, Figueras A, Lahiguera Á, et al. The TGFβ pathway stimulates ovarian cancer cell proliferation by increasing IGF1R levels. *Int J Cancer*. 2016;139(8):1894-1903. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30233>
- Lovly CM, McDonald NT, Chen H, et al. Rationale for co-targeting IGF-1R and ALK in ALK fusion-positive lung cancer. *Nat Med*. 2014;20(9):1027-1034. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3667>
- King H, Aleksic T, Haluska P, Macaulay VM. Can we unlock the potential of IGF-1R inhibition in cancer therapy? *Cancer Treat Rev*. 2014;40(9):1096-1105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.07.004>

25. Janssen JA, Varewijck AJ. IGF-IR targeted therapy: past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:224. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00224>
26. Vlahovic G, Meadows KL, Hatch AJ, et al. A Phase I Trial of the IGF-1R Antibody Ganitumab (AMG 479) in Combination with Everolimus (RAD001) and Panitumumab in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2018;23(7):782-790. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0377>
27. Ameline B, Kovac M, Nathrath M, et al. Overactivation of the IGF signalling pathway in osteosarcoma: a potential therapeutic target? *J Pathol Clin Res*. 2021;7(2):165-172. doi: <https://doi.org/10.1002/cjp.2.191>
28. van Bunderen CC, Deijen JB, Drent ML. 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. doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0963-2>
29. Olivares-Hernández JD, Balderas-Márquez JE, Carranza M, et al. Growth Hormone (GH) Enhances Endogenous Mechanisms of Neuroprotection and Neuroplasticity after Oxygen and Glucose Deprivation Injury (OGD) and Reoxygenation (OGD/R) in Chicken Hippocampal Cell Cultures. *Neural Plast*. 2021;2021:1-24. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9990166>
30. Sanchez-Bezanilla S, Åberg ND, Crock P, et al. Growth hormone treatment promotes remote hippocampal plasticity after experimental cortical stroke. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4563. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21124563>
31. 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(S1):5-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.006>
32. Wennberg AMV, Hagen CE, Machulda MM, et al. The association between peripheral total IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 and functional and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurobiol Aging*. 2018;66:68-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.017>
33. Federici M, Porzio O, Lauro D, et al. Increased abundance of insulin/insulin-like growth factor-1 hybrid receptors in skeletal muscle of obese subjects is correlated with in vivo insulin sensitivity1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2911-2915. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.4935>
34. Paolisso G, Ammendola S, Del Buono A, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding protein-3 in healthy centenarians: relationship with plasma leptin and lipid concentrations, insulin action, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2204-2209. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.7.4087>
35. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*. 2009;30(6):586-623. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0047>
36. Giannoukakis N, Mi Z, Rudert WA, et al. Prevention of beta cell dysfunction and apoptosis activation in human islets by adenoviral gene transfer of the insulin-like growth factor I. *Gene Ther*. 2000;7(23):2015-2022. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301333>
37. Пронин В.С., Колода Д.Е., Чаплыгина Е.В. Инсулиноподобные ростовые факторы в клинической практике: биологическая роль и перспективы использования // *Клиницист*. — 2008. — Т. 3. — №1 — С. 18-27. [Pronin VS, Koloda DE, Chaplygina EV. Clinical use of insulin-like growth factors: their biological action and perspectives of application. *Klinicist*. 2008;3(1):18-27. (In Russ.)].
38. Burgos JI, Yeves AM, Barrena JP, et al. Nitric oxide and CaMKII: Critical steps in the cardiac contractile response To IGF-1 and swim training. *J Mol Cell Cardiol*. 2017;112(8):16-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2017.08.014>
39. Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res*. 2001;89(11):977-982. doi: <https://doi.org/10.1161/hh2301.100982>
40. Juul A, Scheike T, Davidsen M, et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*. 2002;106(8):939-944. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027563.44593.cc>
41. Ruidavets JB, Luc G, Machez E, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 in preventing acute coronary syndromes: The PRIME study. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):464-469. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.034>
42. Saber H, Himali JJ, Beiser AS, et al. Serum insulin-like growth factor 1 and the risk of ischemic stroke: The framingham study. *stroke*. 2017;48(7):1760-1765. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016563>
43. Loeser RF. Growth factor regulation of chondrocyte integrins. Differential effects of insulin-like growth factor 1 and transforming growth factor beta on alpha 1 beta 1 integrin expression and chondrocyte adhesion to type VI collagen. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):270-276. doi: <https://doi.org/10.1002/art.1780400211>
44. Loeser RF, Shanker G, Carlson CS, et al. Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth factor 1 in aging and osteoarthritis: studies in a non-human primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):2110-2120. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9<2110::AID-ANR23>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9<2110::AID-ANR23>3.0.CO;2-U)
45. Nazli SA, Loeser RF, Chubinskaya S, et al. High fat-diet and saturated fatty acid palmitate inhibits IGF-1 function in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(9):1516-1521. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.05.011>
46. Rico-Llanos GA, Becerra J, Visser R. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances the osteogenic activity of bone morphogenetic protein-6 (BMP-6) in vitro and in vivo, and together have a stronger osteogenic effect than when IGF-1 is combined with BMP-2. *J Biomed Mater Res A*. 2017;105(7):1867-1875. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36051>
47. Harvey S, Martinez-Moreno CG. Growth hormone: therapeutic possibilities-an overview. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):2015. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19072015>
48. Луценко А.С., Нагаева Е.В., Белая Ж.Е., и др. Современные аспекты диагностики и лечения СТГ-дефицита взрослых // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №5. — С. 373-388. [Lutsenko AS, Nagaeva EV, Belaya ZhE, et al. Current aspects of diagnosis and treatment of adult GH-deficiency. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(5):373-388. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10322>
49. Kamil G, Karolina S, Aleksandra S, et al. Alterations in stem cell populations in igf-1 deficient pediatric patients subjected to mecasermin (Increlex) treatment. *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(2):392-405. doi: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10457-2>
50. 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. *Int Urol Nephrol*. 2023;43(9):2110-2120. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03526-z>
51. Alizadeh Pahlavani H. Exercise therapy for people with sarcopenic obesity: myokines and adipokines as effective actors. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(9):2110-2120. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.811751>
52. Hadem IKH, 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: <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0431-7>
53. Gram IT, 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: <https://doi.org/10.1038/sj.sjo.0803324>
54. Lifshitz F. Nutrition and growth. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(4):157-163. doi: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.v1i4.39>
55. Chromiak JA, Antonio J. Use of amino acids as growth hormone-releasing agents by athletes. *Nutrition*. 2002;18(7-8):657-661. doi: [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(02\)00807-9](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00807-9)
56. Alba-Roth J, Müller OA, Schopohl J, von Werder K. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(6):1186-1189. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-6-1186>
57. Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J. Glycemic response and health—a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(1):258S-268S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.258S>
58. Suminski RR, Robertson RJ, Goss FL, et al. Acute effect of amino acid ingestion and resistance exercise on plasma growth hormone concentration in young men. *Int J Sport Nutr*. 1997;7(1):48-60. doi: <https://doi.org/10.1123/ijns.7.1.48>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Ильющенко Анна Константиновна [Anna K. Ilyushchenko];** адрес: Россия, 129226, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16 [address: 129226, 16 Leonova 1st street, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3544-5347>; e-mail: anna.savicheva1998@yandex.ru

Мачехина Любовь Викторовна, к.м.н. [Liubov V. Machekhina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2028-3939>; eLibrary SPIN: 6453-5835; e-mail: mlv66@list.ru

Стражеско Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор [Irina D. Strazhesko, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>; eLibrary SPIN: 9049-7884; e-mail: strazhesko_id@rgnkc.ru

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор [Olga N. Tkacheva, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; eLibrary SPIN: 6129-5809; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ильющенко А.К., Мачехина Л.В., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Роль ИФР-1/СТГ в процессах старения и развитии возраст-ассоциированных заболеваний // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №2. — С. 149-157. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12934>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ilyushchenko AK, Machekhina LV, Strazhesko ID, Tkacheva ON. The role of IGF-1/GH in the aging process and the development of age-related diseases. *Obesity and metabolism*. 2023;20(2):149-157. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12934>