

Взаимосвязь гормонально-метаболического и когнитивного статуса у российских долгожителей

Л.В. Мачехина^{✉1}, О.Н. Ткачева¹, Е.М. Шелли¹, Н.Г. Дудченко¹, А.А. Мамчур², Е.Д. Спектор², Л.Е. Артемьева², В.В. Даниэль², Д.А. Каштанова², А.М. Румянцева², В.С. Юдин², В.В. Макаров², А.А. Кескинов², С.А. Краевой², С.М. Юдин², И.Д. Стражеско¹

¹ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Когнитивные расстройства (КР) – один из наиболее часто встречающихся гериатрических синдромов, который оказывает значимое негативное влияние на автономность и качество жизни пожилых пациентов. Перспективным представляется изучение ассоциации состояния нейropsychологического статуса лиц старше 90 лет с параметрами их соматического и гериатрического статуса с целью выявления потенциальных модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования КР в данной возрастной группе.

Цель. Оценить взаимосвязь гормонально-метаболических показателей с нейropsychологическим статусом долгожителей.

Материалы и методы. В исследование включены 3494 человека в возрасте от 90 лет. Участникам исследования во время визита врача и медицинской сестры проводилась комплексная гериатрическая оценка, а также анализ крови с определением ряда метаболических и гормональных показателей. Когнитивные функции оценивали с использованием Краткой шкалы оценки психического статуса, а также Батареи тестов для оценки лобной дисфункции, а симптомы депрессии – с использованием Гериатрической шкалы депрессии. Статистический анализ данных осуществляли с помощью языков программирования R версии 4.2.2 и Python версии 3.9.12.

Результаты. Несмотря на корреляцию между результатами тестирования по описанным выше шкалам, различные типы деменции имеют свои гормонально-метаболические маркеры. Так, именно нейродегенеративные состояния, диагностируемые с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса, оказываются связанными с холестерином липопротеинов высокой плотности и аполипопротеином А1, тогда как лобная дисфункция, диагностируемая с помощью Батареи тестов для оценки лобной дисфункции, в большей степени связана с адипонектином. Для депрессии уникальных маркеров, не связанных с прогрессированием КР, не обнаружено.

Заключение. Значимый вклад в определение степени выраженности когнитивных нарушений у долгожителей вносят разные гормональные и метаболические параметры в зависимости от конкретного типа неврологических нарушений. Полученные данные требуют подтверждения в проспективных исследованиях и в дальнейшем могут быть многообещающими для оптимизации алгоритмов диагностики, лечения и профилактики КР у долгожителей.

Ключевые слова: долгожители, когнитивные нарушения, лобная дисфункция, витамин D, липидный обмен

Для цитирования: Мачехина Л.В., Ткачева О.Н., Шелли Е.М., Дудченко Н.Г., Мамчур А.А., Спектор Е.Д., Артемьева Л.Е., Даниэль В.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. Взаимосвязь гормонально-метаболического и когнитивного статуса у российских долгожителей. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):425–432. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203380

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мачехина Любовь Викторовна** – канд. мед. наук, зав. лаб. биомаркеров старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Шелли Ева Мария – исследователь-лаборант лаб. биомаркеров старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Дудченко Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. нейрогеронтологии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Мамчур Александра Александровна – аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Спектор Екатерина Дмитриевна – канд. мед. наук, аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Артемьева Лилия Евгеньевна – канд. биол. наук, аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Даниэль Вероника Вячеславовна – канд. мед. наук, аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Каштанова Дарья Андреевна – канд. мед. наук, зам. начальника отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

Румянцева Антонина Михайловна – аналитик отд. мед. геномики ФГБУ ЦСП ФМБА России

✉ **Lubov V. Matchekhina** – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: machehina_lv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-2028-3939

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4193-688X

Eva M. Shelley – Research Assistant, Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-0394-4245

Nadezhda G. Dudchenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-8852-8587

Alexandra A. Mamchur – Medical Genomics Dept Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-6025-7663

Ekaterina D. Spektor – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0003-0714-9476

Liliya E. Artemyeva – Cand. Sci. (Biol.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-0807-7403

Veronika V. Daniel – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0003-0547-3280

Daria A. Kashtanova – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0001-8977-4384

Antonina M. Rumyantseva – Medical Genomics Dept Analyst, Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0009-0006-4830-8057

The interplay between hormonal, metabolic status and cognitive functions in long-living individuals

Lubov V. Matchekhina^{✉1}, Olga N. Tkacheva¹, Eva M. Shelley¹, Nadezhda G. Dudchenko¹, Alexandra A. Mamchur², Ekaterina D. Spektor², Liliya E. Artemyeva², Veronika V. Daniel², Daria A. Kashtanova², Antonina M. Rummyantseva², Vladimir S. Yudin², Valentin V. Makarov², Anton A. Keskinov², Sergey A. Kraevoy², Sergey M. Yudin², Irina D. Strazhesko¹

¹Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russia

Abstract

Background. Cognitive impairment (CI) is one of the most common geriatric syndromes, which has a significant negative impact on the autonomy and quality of life of older patients. It seems promising to study the association of the neuropsychological status of individuals over 90 years old with the parameters of their clinical and geriatric status in order to identify potential modifiable risk factors for the occurrence and progression of CI in this age group.

Aim. To assess the relationship between hormonal and metabolic parameters and the neuropsychological status of long-livers.

Materials and methods. The study included 3494 people aged 90 years and older. During a medical team visit, the study participants underwent a comprehensive geriatric assessment, as well as blood sampling to determine a number of metabolic and hormonal parameters. Cognitive functions were assessed using the Mini Mental State Examination, as well as the Frontal Assessment Battery. Depression symptoms were assessed using the Geriatric Depression Scale. Statistical analysis of the data was performed using the R programming languages version 4.2.2. and Python version 3.9.12.

Results. Despite the correlation between the test results on the scales described above, different types of dementia have their own hormonal and metabolic markers. Thus, it is neurodegenerative conditions diagnosed with Mini Mental State Examination, that are associated with HDL-cholesterol and apolipoprotein A1. Whereas frontal dysfunction diagnosed with Frontal Assessment Battery is more associated with adiponectin. For depression, no unique markers not associated with the progression of CI were found.

Conclusion. Different hormonal and metabolic parameters make a significant contribution to determining the severity of cognitive impairment in long-livers, depending on the specific type of neurological disorders. The obtained data require confirmation in prospective studies and may further be promising for optimizing guidelines for diagnosis, treatment and prevention of CI in long-livers.

Keywords: long-living individuals, cognitive impairment, frontal dysfunction, vitamin D, lipid metabolism

For citation: Matchekhina LV, Tkacheva ON, Shelley EM, Dudchenko NG, Mamchur AA, Spektor ED, Artemyeva LE, Daniel VV, Kashtanova DA, Rummyantseva AM, Yudin VS, Makarov VV, Keskinov AA, Kraevoy SA, Yudin SM, Strazhesko ID. The interplay between hormonal, metabolic status and cognitive functions in long-living individuals. *Consilium Medicum*. 2025;27(8):425–432. DOI: 10.26442/20751753.2025.8.203380

Введение

Под термином «когнитивные расстройства» (КР) понимают приобретенное снижение когнитивных функций (внимание, память, речи, восприятия, праксиса и управляющих функций) относительно исходного уровня [1]. Распространенность КР прогрессирует с возрастом. Согласно результатам метаанализа данных стран Западной и Восточной Европы (2021 г.) среди лиц в возрасте 65 лет и старше распространенность выраженных КР или деменции составляет от 5,7 до 10,1% (в среднем деменция выявляется у 7,1% лиц старше 65 лет), значение этого показателя, как правило, выше в более старших возрастных группах [2]. Данные о распространенности КР в популяции долгожителей варьируют в зависимости от изучаемой когорты и метода оценки КР от 24 до 85% [3–5]. Например, по данным Т. Perls, доля когнитивно сохранных лиц старше 100 лет составляет всего 15–25% [6]. В российском исследовании Р.И. Исаева и соавт.

продемонстрировано, что у 69% институционализированных долгожителей отмечаются когнитивные нарушения, достигающие степени деменции [7]. КР могут возникать вследствие различных причин и приводят к снижению автономности и увеличению зависимости в повседневной жизни, оказывают значимое негативное влияние на качество жизни пациентов и их родственников, создают дополнительную нагрузку на систему здравоохранения и на всю экономику в целом. В связи с этим становятся особенно актуальными исследования, целью которых является изучение потенциальных диагностических и терапевтических подходов к КР.

Самой частой причиной КР и деменции у долгожителей, как и у всех пациентов старше 60 лет, является болезнь Альцгеймера (БА): на ее долю приходится не менее 40–70% случаев этого заболевания, второе место по распространенности занимают сосудистая и смешанная деменция (сочетание БА и сосудистой деменции) [8]. Нозологическая диагности-

Юдин Владимир Сергеевич – канд. биол. наук, дир. Института синтетической биологии и геномной инженерии ФГБУ ЦСП ФМБА России

Макаров Валентин Владимирович – канд. биол. наук, зам. дир. Института синтетической биологии и геномной инженерии по научно-экспериментальной работе ФГБУ ЦСП ФМБА России

Кескинов Антон Артурович – канд. мед. наук, канд. экон. наук, зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП ФМБА России

Краевой Сергей Александрович – канд. мед. наук, первый зам. ген. дир. ФГБУ ЦСП ФМБА России

Юдин Сергей Михайлович – д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ ЦСП ФМБА России

Стражеско Ирина Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Vladimir S. Yudin – Cand. Sci. (Biol.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-7831-4734

Valentin V. Makarov – Cand. Sci. (Biol.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0001-9495-0266

Anton A. Keskinov – Cand. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Econ.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0001-7378-983X

Sergey A. Kraevoy – Cand. Sci. (Med.), Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0003-1775-9235

Sergey M. Yudin – D. Sci. (Med.), Prof., Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks. ORCID: 0000-0002-7942-8004

Irina D. Strazhesko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Gerontology Clinical Research Center of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3657-0676

ка деменции крайне важна для определения тактики лечения, она осуществляется на основании комплексного анализа жалоб пациента, информации от родственников или ухаживающих лиц, изучения нейрокогнитивного и психоэмоционального статуса, а также результатов лабораторных и инструментальных методов обследования [9].

Для оценки состояния познавательной и аффективной сферы у пожилых пациентов широко применяются специализированные шкалы и опросники. Они позволяют подтвердить наличие когнитивных нарушений, помогают определить их профиль и косвенно оценить степень выраженности, а также выявить расстройства эмоциональной сферы, такие как симптомы депрессии, что крайне важно для диагностики и дифференциальной диагностики деменции. Одной из наиболее часто используемых как в клинической практике, так и в научных исследованиях скрининговых шкал является Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС). Т. Neeren и соавт. продемонстрировано, что данный тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления деменции в популяции лиц старше 90 лет [10].

В ряде работ показано, что использование Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) может быть полезно для дифференциальной диагностики БА и деменции, связанной с цереброваскулярными заболеваниями [11]. Данный тест с большей чувствительностью, чем КШОПС, выявляет нарушение исполнительных функций, что наиболее характерно для сосудистой деменции в отличие от БА, при которой, особенно на ранних этапах, преимущественно отмечается снижение памяти. Данные литературы по применению БТЛД у долгожителей крайне ограничены. Однако в работе А. Iavagone и соавт. продемонстрировано, что БТЛД является надежным инструментом для оценки исполнительных функций, в том числе у людей старше 90 лет [12]. Несмотря на потенциальную ценность в качестве инструментов для дифференциальной диагностики деменции, результаты по шкалам КШОПС и БТЛД часто коррелируют между собой.

Другим состоянием, имеющим высокую степень коморбидности с деменцией, является депрессия, которая диагностируется у долгожителей с помощью Гериатрической шкалы депрессии (ГШД-5).

В настоящее время все более широко изучаются взаимосвязи когнитивного статуса долгожителей с социально-экономическими факторами образа жизни, а также с особенностями их соматического и гериатрического статуса. Одной из важнейших задач таких работ является поиск модифицируемых факторов риска возникновения и прогрессирования КР, воздействуя на которые, потенциально возможно снизить частоту нарушений когнитивных функций в данной группе пациентов. Так, в исследовании В.В. Еремы и соавт. [13] продемонстрировано, что основными среднесрочными социально-экономическими факторами, ассоциированными с сохранным когнитивным статусом долгожителей, являются наличие хобби, физическая активность, забота о домашнем животном, высшее образование, работа преимущественно умственного характера и высокий уровень дохода на пике профессиональной деятельности, а также приверженность религии.

Среди гормонально-метаболических показателей наиболее известными являются ассоциации КР с витамином D и показателями липидного обмена, которые наблюдаются и в выборке долгожителей. Ранее нами выявлена стойкая ассоциация между КР и уровнем витамина D у лиц старше 90 лет [14]. Показано, что долгожители с низким уровнем витамина D имели более высокий риск развития когнитивных нарушений. При этом важно отметить, что распространенность дефицита витамина D в данной выборке оказалась крайне высокой и составила 86,7%. Также для долгожителей продемонстрирована ассоциация КР с низкими значени-

ями общего холестерина (ОХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (АпоА-1) и высокими значениями ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [15]. В китайском исследовании с участием 549 пациентов в возрасте от 65 до 97 лет показано, что низкий уровень АпоА-1 связан с более высоким риском развития когнитивных нарушений. В работе австралийских авторов изучались показатели различных аполипопротеинов у лиц возрасте от 70 до 90 лет с умеренным КР и без когнитивных нарушений, период наблюдения составил 2 года. Показано, что низкий уровень АпоА-1 являлся наиболее значимым предиктором когнитивного снижения в обеих группах пациентов [16]. Также с наличием КР у долгожителей ранее оказались связаны низкие значения уровня глюкозы, инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [17].

Однако с учетом коморбидности состояний, диагностируемых с помощью упомянутых шкал КШОПС, БТЛД и ГШД-5, невозможно сказать однозначно, с каким из них связаны найденные ассоциации. Остается открытым вопрос о существовании гормонально-метаболических маркеров, которые связаны только с определенным проявлением нарушений когнитивного статуса. В этом исследовании мы попытались расширить представления о взаимосвязи гормонально-метаболических показателей с когнитивным и аффективным статусом за счет попытки провести стратификацию долгожителей, основанную на совместном использовании всех трех перечисленных шкал.

Материалы и методы

Набор участников

В исследование включены 3494 человека в возрасте от 90 лет. Участникам исследования во время визита врача и медицинской сестры проводилась комплексная гериатрическая оценка. У всех участников забраны образцы крови для дальнейшей оценки следующих биохимических показателей: глюкоза (фотометрический метод), альбумин, общий белок и его фракции, С-реактивный белок (биуретовый метод), гликированный гемоглобин – HbA_{1c} (капиллярный электрофорез), АпоА-1, аполипопротеин В – АпоВ (иммунотурбодиметрический метод), а также следующих гормональных показателей: тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин (свТ₃), ИФР-1, кортизол, тестостерон, эстрадиол, витамин 25(ОН)D, адипонектин, лептин, инсулин (хемилюминесцентный анализ).

Исследование выполнено на базе ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» совместно с ФГБУ ЦСП ФМБА России, одобрено локальным этическим комитетом ОСП РГНКЦ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол № 30 от 24.12.2019).

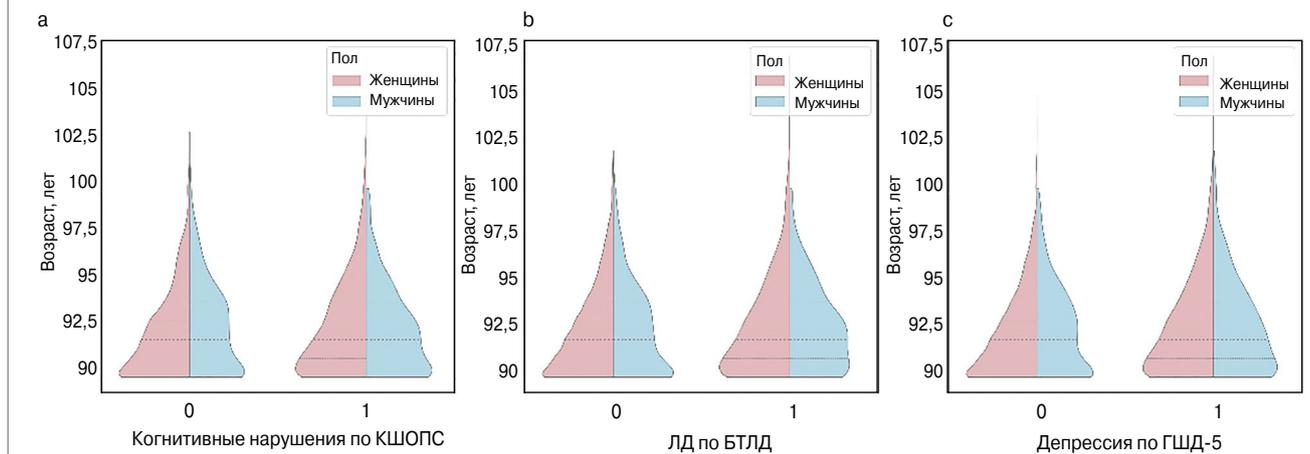
Оценка когнитивного и психического статуса

Для оценки когнитивного и психического статуса проводили анализ анамнестических данных, а также скрининговое нейропсихологическое тестирование с использованием КШОПС, БТЛД, ГШД-5.

Наличие и степень выраженности КР оценивали по шкале КШОПС. В соответствии со степенью выраженности КР участники разделены на 2 группы: 0 – нет нарушений когнитивных функций или додементные когнитивные нарушения (КШОПС≥24), 1 – выраженные когнитивные нарушения, достигающие деменции легкой, умеренной и тяжелой степени выраженности (КШОПС<24).

Наличие лобной дисфункции (ЛД) определялось по шкале БТЛД. В соответствии со степенью выраженности ЛД участники разделены на 2 группы: 0 – нет нарушений (БТЛД≥11), 1 – ЛД (БТЛД<11). Отсечка в 11 баллов выбрана на основании исследования А. Slachevsky и соавт. как наиболее подходящая для дифференцировки разных типов деменции на основе совокупной оценки с помощью шкал КШОПС и БТЛД [11].

Рис. 1. Половозрастное распределение участников в группах, определенных по каждой из шкал, используемых для оценки когнитивного и психического статуса.



Симптомы депрессии оценивались с использованием ГШД-5. Участники разделены на 2 группы в соответствии со степенью выраженности депрессивных симптомов: 0 – нет нарушений (ГШД-5<2), 1 – вероятная депрессия (ГШД-5≥2).

Статистический анализ

Для статистического анализа и визуализации данных использовался язык программирования R версии 4.2.2 с применением специализированного программного обеспечения Rstudio, а также язык программирования Python версии 3.9.12. Значения $p \geq 0,001$ репортировались с 3 десятичными знаками; значения $p < 0,001$ репортировались как «<0,001». Количественные переменные описаны следующим образом: Медиана [1-й квартиль; 3-й квартиль].

Для анализа взаимосвязи гормонально-метаболического статуса участника и его когнитивного статуса использовались следующие переменные: ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП (по Фридвальду), глюкоза, HbA_{1c} , инсулин, АпоА-1, АпоВ, ИФР-1, $свT_3$, тестостерон, эстрадиол, тиреотропный гормон, кортизол, витамин D, адипонектин, лептин.

Все рассчитанные p -value представлены в статье с учетом поправки Бонферрони–Холма на множественную проверку гипотез. Уровень значимости для поправленного p -value установлен на уровне 0,05. Межгрупповое сравнение для непрерывных показателей проводилось с использованием критерия Манна–Уитни. Для введения поправки на пол и возраст строились многофакторные логистические модели, где целевой переменной выступало наличие или отсутствие исследуемого состояния, а предикторами – пол, возраст и изучаемый параметр. Величина эффекта (d) рассчитывалась по Коэну. Значение $d < 0,2$ рассматривалось как небольшая величина эффекта, от 0,2 до 0,8 – средняя, $d > 0,8$ – большая.

Для кластеризации долгожителей по их когнитивному и психическому статусу использовался алгоритм Agglomerative Clustering библиотеки scikit-learn языка программирования Python 3.9.12. В качестве переменных, на которых строилась кластеризация, выбраны значения по шкалам КШОПС, БТЛД, ГШД-5. Оптимальное количество кластеров определялось визуально на основе иерархического дерева. Итоговое количество кластеров – 5. Межгрупповое сравнение кластеров по непрерывным показателям проводилось с использованием критерия Кракскела–Уоллиса.

Результаты

Описание выборки

В исследование включены 3494 человека. Медиана возраста составила 92 [90, 94] года, 75,5% (2639) участников – женщины. Для оценки нейропсихического статуса использовались три шкалы: КШОПС, БТЛД и ГШД-5.

Их медианные значения составили 24,00 [20,00; 26,00], 13,00 [9,00; 15,00] и 1,00 [0,00; 3,00] соответственно. Когнитивные нарушения, достигающие степени деменции по КШОПС, выявлены у 49% участников, ЛД по шкале отмечалась у 35% пациентов, симптомы депрессии по ГШД-5 – у 45% обследованных долгожителей.

По каждой шкале проведено бинарное разделение в соответствии с отсечками, описанными в разделе «Материалы и методы». Половозрастной состав групп, полученных в каждом случае, представлен на рис. 1.

Когнитивные нарушения по шкале КШОПС

Для анализа использовали 2 группы участников, разделенные по наличию когнитивных нарушений следующим образом: группа 0 включала участников с нормальным когнитивным статусом или додементными когнитивными нарушениями (КШОПС≥24), группа 1 – участников с деменцией легкой, умеренной и тяжелой степени (КШОПС<24). Половозрастной состав групп представлен на рис. 1, а. Группы сравнивались по перечню метаболических параметров. Результаты межгрупповых сравнений представлены в табл. 1 (перечислены только те параметры, ассоциация которых со степенью выраженности когнитивных нарушений оказалась статистически значимой).

С когнитивными нарушениями значимо ассоциированы индекс массы тела (ИМТ), ОХС, ХС ЛПВП, АпоА-1, инсулин, ИФР-1, $свT_3$, витамин D и эстрадиол (рассматривался только среди женщин). Однако при введении поправки на пол и возраст ассоциация инсулина с когнитивными нарушениями теряет свою значимость. Более того, исходя из величины эффекта по Коэну, мы видим, что для большинства параметров различия в группах незначительны ($d < 0,2$). Средняя величина эффекта наблюдается для ХС ЛПВП ($d = 0,23$), АпоА-1 ($d = 0,3$), $свT_3$ ($d = 0,2$) и витамина D ($d = 0,28$). Все четыре перечисленных фактора оказались протективными – более высокие значения наблюдались в группе участников без когнитивных нарушений.

ЛД по шкале БТЛД

В этом случае для анализа использовали группы участников, разделенные в зависимости от ЛД. Группа 0 включала участников без ЛД (БТЛД≥11), группа 1 – участников с ЛД (БТЛД<11). Половозрастной состав групп представлен на рис. 1, б. Группы сравнивались по перечню метаболических параметров. Результаты межгрупповых сравнений представлены в табл. 2 (перечислены только те параметры, ассоциация которых со степенью выраженности ЛД оказалась статистически значимой).

По результатам анализа обнаружены ассоциации с некоторыми параметрами, ставшими общими для ЛД и КР

Таблица 1. Взаимосвязь гормональных и метаболических факторов с наличием когнитивных нарушений по шкале КШОПС (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Участники с нормальным когнитивным статусом или додементными когнитивными нарушениями (КШОПС≥24); N=1714 (49%)	Участники с когнитивными нарушениями легкой, умеренной и тяжелой степени (КШОПС<24); N=1780 (51%)	p-value (тест Манна-Уитни)	Величина эффекта по Коэну (d)	ОШ (с поправкой на пол и возраст)	p-value (с поправкой на пол и возраст)
ИМТ, кг/м ²	25,70 [23,40; 28,60]	25,10 [22,80; 28,00]	<0,001	0,14	0,968	0,001
ХС, ммоль/л	4,79 [3,92; 5,55]	4,60 [3,79; 5,41]	0,024	0,09	0,914	0,015
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 [1,00; 1,54]	1,13 [1,00; 1,42]	<0,001	0,23	0,555	<0,001
АпоА-1, мг/дл	136,00 [116,00; 157,00]	127,00 [110,00; 147,00]		0,3	0,989	
Инсулин, мкЕд/мл	6,80 [4,70; 10,60]	6,10 [4,00; 10,60]	0,004	0,03	0,998	1
ИФР-1, нг/мл	105,00 [81,40; 135,40]	95,95 [73,78; 128,78]	<0,001	0,17	0,996	<0,001
свТ ₃ , пмоль/л	3,60 [3,00; 4,00]	3,40 [3,00; 3,90]		0,2	0,770	
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	9,00 [7,00; 15,00]	8,00 [5,00; 12,00]		0,28	0,969	
Эстрадиол для женщин, пмоль/л	46,00 [36,00; 68,00]	50,00 [36,00; 73,00]	0,002	-0,12	1,003	0,043*

Примечание. ОШ – отношение шансов; *здесь и далее в табл. 3: с поправкой только на возраст.

Таблица 2. Взаимосвязь гормональных и метаболических факторов с наличием ЛД по шкале БТЛД (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Участники с нормальным когнитивным статусом (БТЛД≥11); N=2265	Участники с ЛД (БТЛД<11); N=1229	p-value (тест Манна-Уитни)	Величина эффекта по Коэну (d)	ОШ (с поправкой на пол и возраст)	p-value (с поправкой на пол и возраст)
ИМТ, кг/м ²	25,60 [23,50; 28,30]	25,00 [22,30; 28,30]	<0,001	0,12	0,970	0,009
ХС, ммоль/л	4,62 [3,78; 5,45]	4,81 [3,98; 5,55]	0,014	-0,11	1,070	0,215
ХС ЛПНП (по Фридвальду), ммоль/л	2,75 [2,00; 3,45]	2,90 [2,18; 3,56]	<0,001	-0,15	1,126	0,008
АпоА-1, мг/дл	133,00 [114,00; 153,00]	129,00 [112,00; 149,00]	0,034	0,14	0,994	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,50; 5,60]	5,00 [4,60; 5,90]	0,007	-0,09	1,062	0,118
НbA _{1c} , %	5,70 [5,40; 6,00]	5,60 [5,30; 5,90]	0,027	0,10	0,880	0,167
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	9,00 [6,00; 14,00]	8,00 [5,00; 11,00]	<0,001	0,23	0,973	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	26,15 [8,95; 61,10]	32,60 [11,06; 72,05]		-0,13	1,002	0,075

Таблица 3. Взаимосвязь гормональных и метаболических факторов с наличием депрессии по шкале ГШД-5 (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Участники с нормальным психическим статусом (ГШД-5<2); N=1914	Участники с депрессией (ГШД-5≥2); N=1580	p-value (тест Манна-Уитни)	Величина эффекта (по Коэну)	ОШ (с поправкой на пол и возраст)	p-value (с поправкой на пол и возраст)
ХС, ммоль/л	4,57 [3,73; 5,44]	4,80 [3,98; 5,55]	0,003	-0,14	1,084	0,06
ХС ЛПНП (по Фридвальду), ммоль/л	2,74 [2,00; 3,44]	2,90 [2,13; 3,57]	<0,001	-0,15	1,123	0,008
АпоВ, мг/дл	87,00 [70,00; 105,00]	89,00 [72,00; 109,00]	0,029	-0,10	1,003	0,461
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,40; 5,60]	5,00 [4,60; 5,90]	<0,001	-0,13	1,089	0,003
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	9,00 [6,00; 15,00]	8,00 [6,00; 12,00]	<0,001	0,15	0,985	0,004
Эстрадиол для женщин, пмоль/л	47,00 [36,00; 68,00]	50,00 [36,00; 73,00]	0,032	-0,10	1,003	0,182*

по КШОПС: ИМТ, ХС, АпоА-1 и витамином D. Однако при введении поправки на пол и возраст ассоциация ОХС с ЛД потеряла свою статистическую значимость. Уникально с ЛД оказались связанными ХС ЛПНП, глюкоза, НbA_{1c} и адипонектин, однако из этих параметров после поправки на пол и возраст сохранился только ХС ЛПНП. Наибольшей величиной эффекта в данном случае обладал витамин D (d=0,23).

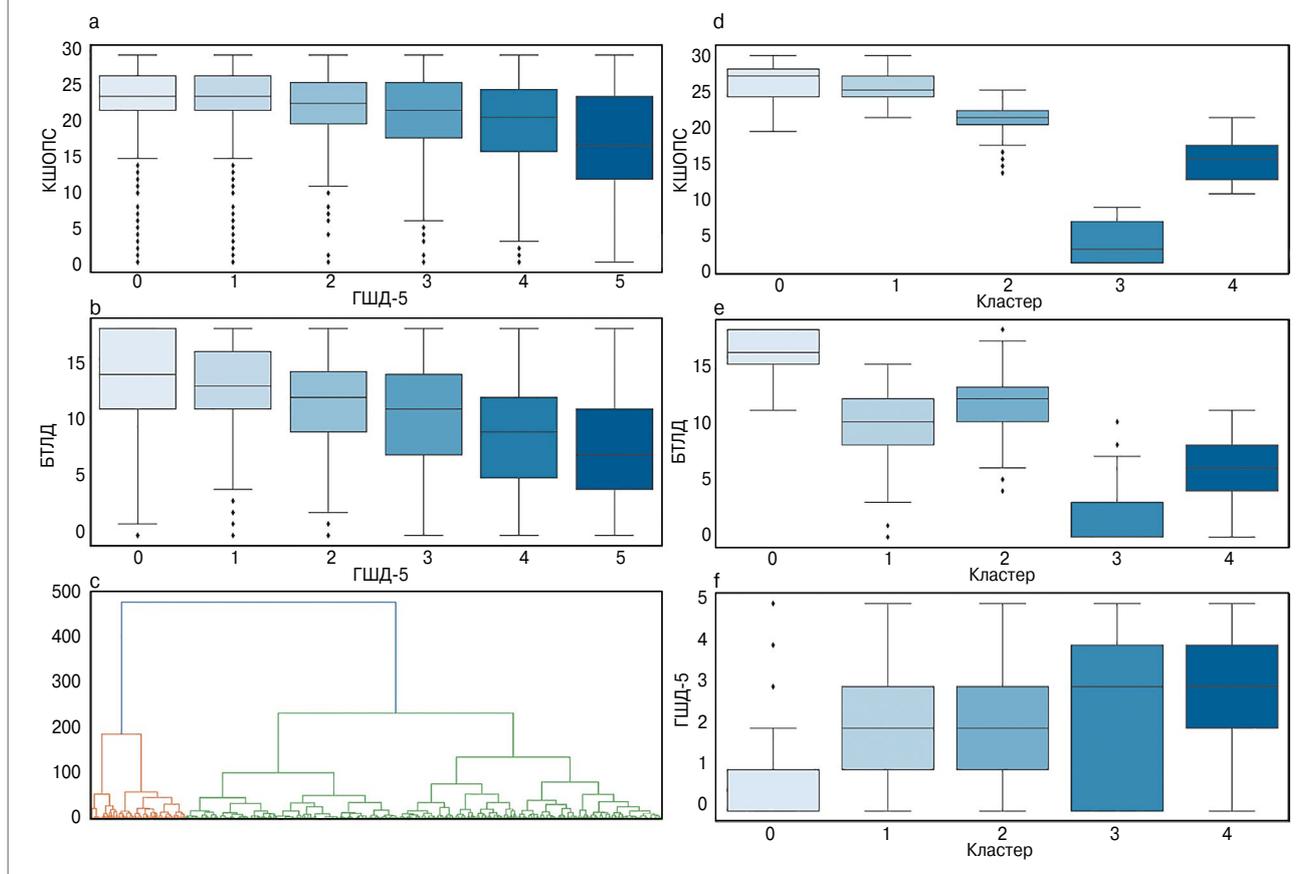
Симптомы депрессии по шкале ГШД-5 и ее взаимосвязь с когнитивным статусом

Дополнительно проанализированы симптомы депрессии по шкале ГШД-5 у представителей данной выборки долгожителей. Половозрастной состав групп, выделенных

по наличию вероятной депрессии, представлен на рис. 1, с межгрупповое сравнение по метаболическим параметрам – в табл. 3.

С наличием депрессии оказались связаны ОХС, ХС ЛПНП, АпоВ, глюкоза, витамин D, эстрадиол для женщин. При введении поправок на пол и возраст статистическую значимость сохраняют только ХС ЛПНП, глюкоза и витамин D. Интересно, что по набору значимых ассоциаций депрессия по шкале ГШД-5 имеет больше пересечения с ЛД по БТЛД, чем с когнитивными нарушениями по КШОПС. Аналогичную картину мы наблюдаем и при рассмотрении корреляции между самими показателями шкал: ГШД-5 оказывается сильнее скоррелированной с БТЛД (рис. 2, b), чем с КШОПС (рис. 2, a).

Рис. 2. Взаимосвязь между тремя шкалами для оценки когнитивного и психического статуса: *a* – взаимосвязь между шкалами КШОПС и ГШД-5; *b* – взаимосвязь между шкалами БТЛД и ГШД-5; *c* – иерархическая кластеризация участников исследования на основе результатов трех шкал; *d* – результаты тестирования по шкале КШОПС участников из разных кластеров; *e* – результаты тестирования по шкале БТЛД участников из разных кластеров; *f* – результаты тестирования по шкале ГШД-5 участников из разных кластеров.



Для определения паттернов в когнитивном и психическом статусе долгожителей и рассмотрения коморбидности рассматриваемых состояний проведен кластерный анализ (рис. 2, *c*), по результатам которого исследуемая выборка долгожителей разделена на 5 групп. Интересно, что обнаруженные кластеры не отличаются по возрасту – медиана составила 92 года во всех пяти группах. Межгрупповое сравнение кластеров по метаболическим показателям представлено в табл. 4, значения шкал КШОПС, БТЛД и ГШД-5 для участников в каждом кластере представлены на рис. 2, *d-f* соответственно.

Кластер 0 включает в себя участников с нормальным когнитивным и психическим статусом (высокие баллы по шкалам КШОПС и БТЛД и низкие баллы по шкале ГШД-5). Именно в этом кластере наблюдаются участники с самым высоким уровнем витамина D, ИФР-1, лептина. Кластер 1 соотносится с группой с ЛД и высокими баллами по шкале КШОПС, кластер 2 – с группой с выраженными когнитивными нарушениями по КШОПС без ЛД. Интересно, что для этих двух кластеров характерно одинаковое распределение баллов по ГШД-5 с медианой в 2 балла. Кластеры 3 и 4 характеризуются наличием как ЛД, так и КР по КШОПС. При этом кластер 3 содержит наблюдения с наименьшими показателями по КШОПС, а в кластере 4 по обоим шкалам наблюдаются средние по выборке, но соответствующие снижению когнитивных функций значения. Медианы ГШД-5 в обоих кластерах находятся на уровне 3 баллов, однако нижний квартиль в кластере 4 находится выше, что свидетельствует о наличии в этом кластере самых высоких значений по шкале депрессии, что, по всей видимости, объясняется низкой чувствительностью ГШД-5 для оценки депрессивных симптомов у пациентов с тяжелой деменцией. Важно отметить, что кластер 3 отличается метаболически-

ми маркерами, характерными для недостаточного питания, относительно других групп долгожителей (табл. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование имело целью разграничить гормонально-метаболические маркеры, ассоциированные с различными типами КР. Исходя из полученных результатов удалось установить, что баллы по шкале ГШД-5 имеют более сильную корреляцию с баллами по шкале БТЛД, чем по шкале КШОПС, в связи с чем наборы параметров, значимо ассоциированных с депрессией и ЛД, во многом совпадают. При переходе к анализу кластеров, полученных на основании показателей каждой из трех шкал, интересным наблюдением является отсутствие параметров, которые являлись бы строго скоррелированы с результатами по шкале ГШД-5 (см. табл. 4) – все они имеют более очевидную связь с одной из других шкал (исходя из сравнения медианных уровней в группах), т.е. гормонально-метаболические маркеры, которые отмечены как ассоциированные с депрессией, на самом деле связаны с когнитивной дисфункцией. Также интересно отметить, что наибольшие значения по шкале ГШД-5 наблюдались не в том кластере, который характеризовался самыми низкими значениями по КШОПС и БТЛД, а в том, который демонстрировал чуть более высокие значения, которые тем не менее соответствуют наличию заболевания, что может означать большую подверженность аффективным нарушениям у долгожителей с начальными проявлениями КР, а также быть обусловленным низкой чувствительностью ГШД-5 в отношении выявления депрессивной симптоматики у пациентов с грубым когнитивным дефектом.

При этом оценки когнитивного статуса по КШОПС и по БТЛД имели как общие, так и различные ассоциации с по-

Таблица 4. Сравнение кластеров по различным параметрам (представлены только статистически значимые результаты)

Параметр	Кластер					p-value (тест Краскела- Уоллиса)
	0 (N=1309)	1 (N=723)	2 (N=881)	3 (N=172)	4 (N=409)	
ИМТ, кг/м ²	25,70 [23,75; 28,65]	25,40 [23,30; 28,40]	25,40 [23,10; 28,10]	23,40 [20,70; 27,20]	24,80 [22,00; 27,70]	<0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 [1,00; 1,50]	1,22 [1,00; 1,52]	1,10 [0,99; 1,41]	1,19 [1,00; 1,49]	1,17 [1,00; 1,42]	
ХС ЛПНП (по Фридвальду), ммоль/л	2,80 [2,04; 3,45]	2,77 [2,00; 3,54]	2,70 [2,00; 3,50]	2,98 [2,35; 3,50]	2,93 [2,24; 3,51]	0,038
АпоА-1, мг/дл	133,00 [114,00; 155,00]	136,00 [118,00; 155,00]	130,00 [112,00; 149,00]	120,00 [105,75; 143,00]	125,00 [109,50; 145,50]	<0,001
НbA _{1c} , %	5,70 [5,40; 6,00]	5,60 [5,40; 6,00]	5,70 [5,40; 6,00]	5,50 [5,20; 5,80]	5,60 [5,30; 5,90]	
Инсулин, мкМЕ/мл	6,60 [4,60; 10,05]	7,00 [4,70; 11,30]	6,40 [4,30; 10,75]	5,10 [3,52; 8,30]	6,30 [4,00; 11,90]	
ИФР-1, нг/мл	104,50 [80,60; 136,20]	103,95 [80,15; 133,20]	97,30 [75,70; 127,50]	88,00 [62,45; 121,05]	96,50 [75,00; 128,40]	
свТ ₃ , пмоль/л	3,60 [3,10; 4,00]	3,50 [3,00; 3,90]	3,40 [3,00; 3,90]	3,30 [2,80; 3,70]	3,50 [3,00; 3,90]	
Витамин 25(ОН)D, нг/мл	10,00 [7,00; 15,00]	9,00 [6,00; 13,00]	8,00 [6,00; 12,00]	5,00 [4,00; 8,75]	7,00 [5,00; 11,00]	
Адипонектин, мкг/мл	32,70 [9,77; 67,05]	25,00 [9,07; 63,75]	20,05 [8,00; 55,98]	33,75 [10,95; 71,75]	38,65 [11,24; 78,25]	
Лептин, нг/мл	14,70 [5,27; 34,20]	13,00 [5,13; 33,62]	14,20 [5,16; 33,75]	8,50 [2,79; 16,00]	10,30 [4,55; 30,25]	0,001
Эстрадиол для женщин, пмоль/л	46,00 [36,00; 68,00]	47,00 [36,00; 67,25]	48,00 [36,00; 71,50]	57,00 [36,00; 88,00]	53,00 [36,00; 73,00]	0,004

казателями метаболического статуса. Среди общих имелся витамин D, для которого наблюдалось снижение как в группах КР и ЛД при бинарном сравнении, так и по мере ухудшения когнитивного статуса при сравнении кластеров. При проведении кластерного анализа самые низкие показатели витамина D выявлены в кластере пациентов с минимальными баллами по шкалам КШОПС и БТЛД и высокими – по шкале ГШД-5 (кластер 3), а наиболее высокие – в кластере 1 без когнитивных нарушений, ЛД и симптомов депрессии. Таким образом, результаты проведенного нами исследования в очередной раз продемонстрировали связь между уровнем витамина D и состоянием когнитивной и аффективной сфер у долгожителей, описанную ранее в ряде отечественных и зарубежных работ [14, 18]. Механизмы, за счет которых реализуется связь между уровнем витамина D и психоневрологическим статусом долгожителей, а также характер этой связи продолжают оставаться предметом дискуссий. Установлено, что рецепторы к витамину D имеются в коре головного мозга и гиппокампе человека, также известно, что 25(ОН)D способствует выработке факторов роста нервов [19]. Имеются данные, что витамин D обладает также антиоксидантными свойствами, однако попытки применения препаратов 25(ОН)D с антиоксидантной целью не увенчались успехом [20]. Не исключено также, что ассоциация уровня витамина D с КР обусловлена тем, что пациенты с деменцией часто потребляют меньше продуктов, содержащих витамин D, и реже подвергаются инсоляции.

Полученные нами результаты исследования демонстрируют, что у долгожителей как с выраженными когнитивными нарушениями по КШОПС, так и с ЛД по БТЛД отмечаются более низкие показатели ХС ЛПВП и АпоА-1, чем у лиц без КР. Однако наибольшую корреляцию эти параметры показывают со значением по шкале КШОПС. Это особенно отчетливо заметно при сравнении кластера 0 (нормальный когнитивный статус) с кластером 1 (ЛД с нормальными показателями КШОПС). Здесь можно заметить, что, несмотря на снижение по шкале БТЛД, уровень АпоА-1 и ХС ЛПВП остается стабильно высоким, тогда как в других кластерах, для которых характерны более низкие значения по баллам КШОПС, наблюдается снижение уровня обоих параметров. Проведенное ранее французское исследование с участием 98 пациентов с БА (средний возраст – 75,7±5,27 года) также продемонстрировало корреляцию АпоА-1 не только с наличием, но и с тяжестью деменции [21, 22]. Таким образом, по всей видимости, протективный эффект АпоА-1 в отношении когнитивных функций имеет наибольшее значение

при нейродегенеративных деменциях и потенциально реализуется через механизмы подавления нейровоспаления и амилоидогенеза [23].

Адипонектин – это белок плазмы, секретируемый жировой тканью, обладающий антидиабетическими, антиатерогенными и противовоспалительными свойствами. Первоначально считалось, что его основная роль заключается только в контроле обмена веществ [24]. Позже рецепторы адипонектина обнаружены также в различных областях головного мозга, включая гипоталамус, гиппокамп и кору головного мозга [25]. По данным нашего исследования, уровень адипонектина является ведущим фактором для разделения участников на группы по наличию ЛД. С прогрессированием ЛД по баллам БТЛД также связан уровень лептина. По мере усугубления тяжести когнитивного дефицита и эмоциональных нарушений отмечается тенденция к снижению концентрации ИФР-1 и уровня инсулина. Такие изменения могут быть связаны в том числе с особенностями диеты пациентов с деменцией и депрессией (уменьшение количества приемов пищи, потребление пищи с низкой калорийностью и низким гликемическим индексом).

Помимо этого ИФР-1 может влиять на морфофункциональную организацию синапсов [26], обладает нейропротективным эффектом за счет подавления процессов перекисного окисления и иммунного воспаления, а также участвует в регуляции процессов апоптоза [27]. В нашем исследовании наиболее высокие уровни ИФР-1 отмечались у пациентов без когнитивных и аффективных расстройств (кластер 1), а наиболее низкие – у пациентов с тяжелыми нарушениями когнитивных функций и выраженными депрессивными симптомами (кластер 3), что соотносится с данными ранее проведенных работ [17] и служит подтверждением протективной роли ИФР-1 в отношении когнитивного статуса.

Важно отметить, что выявленные ассоциации между когнитивными нарушениями и гормонально-метаболическими факторами могут быть как прямыми, так и косвенными. Более того, исследования с одномоментным дизайном не позволяют оценить направление причинно-следственных связей. Для решения этой задачи необходима проверка полученных результатов в будущих исследованиях, в том числе с проспективным дизайном.

Заключение

Таким образом, нам удалось подтвердить многие ранее найденные ассоциации с КР на выборке российских дол-

гожителей. Более того, в работе показано, что с ЛД и КР диагностируемыми с помощью КШОПС, могут быть связаны различные гормонально-метаболические маркеры. Эти результаты могут быть в дальнейшем использованы для проведения проспективных и интервенционных исследований, нацеленных на поиск терапевтических мишеней и методов дифференциальной диагностики.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол № 30 от 24.12.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol №30 dated 24.12.2019). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Литература/References

- Боголепова А.Н., Васенина Е.Е., Гомзякова Н.А., и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10-3):6-137 [Bogolepova AN, Vasenina EE, Gomzyakova NA, et al. Clinical Guidelines for Cognitive Disorders in Elderly and Older Patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10-3):6-137 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20211211036
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-25. DOI:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- Nybo H, Petersen HC, Gaist D, et al. Predictors of mortality in 2,249 nonagenarians – the Danish 1905-Cohort Survey. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1365-73. DOI:10.1046/j.1532-5415.2003.51453.x
- Molino-Lova R, Sofi F, Pasquini G, et al. The Mugello study, a survey of nonagenarians living in Tuscany: design, methods and participants' general characteristics. *European J Intern Med*. 2013;24(8):745-9. DOI:10.1016/j.ejim.2013.09.008
- Herr M, Arvieu JJ, Robine JM, et al. Health, frailty and disability after ninety: Results of an observational study in France. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;66:166-75. DOI:10.1016/j.archger.2016.06.002
- Perls T. Dementia-free centenarians. *Exper Gerontol*. 2004;39(11-12):1587-93. DOI:10.1016/j.exger.2004.08.015
- Исаев Р.И., Мхитарян Э.А., Стражеско И.Д., и др. Когнитивный статус институционализованных долгожителей. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(6):63-9 [Isaev RI, Mkhitarayan EA, Strazhesko ID, et al. Cognitive status in institutionalized oldest old. *Russian Neurological Journal*. 2022;27(6):63-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2022-27-6-63-69
- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer's and Vascular Types. *BioMed Res Int*. 2014;3:1-8. DOI:10.1155/2014/908915
- Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Обследование пациентов с когнитивными нарушениями. *РМЖ*. 2017;25:1880-3 [Tkacheva ON, Cherdak MA, Mkhitarayan EA Examination of patients with cognitive impairments. *RMJ*. 2017;25:1880-3 (in Russian)].
- Heeren TJ, Lagaay AM, von Beek WC, et al. Reference values for the Mini-Mental State Examination (MMSE) in octo- and nonagenarians. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38(10):1093-6. DOI:10.1111/j.1532-5415.1990.tb01371.x
- Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, et al. Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2004;61(7):1104-7. DOI:10.1001/archneur.61.7.1104
- Iavarone A, Lorè E, De Falco C, et al. Dysexecutive performance of healthy oldest old subjects on the Frontal Assessment Battery. *Aging Clin Exp Res*. 2011;23(5-6):351-6. DOI:10.1007/BF03337760
- Ерема В.В., Мамчур А.А., Каштанова Д.А., и др. Связь между когнитивным статусом долгожителей Центрального федерального округа Российской Федерации и социо-экономическими факторами: анализ ассоциаций. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2024;10(2):303-19 [Erema VV, Mamchur AA, Kashtanova DA, et al. Relationship between the cognitive status of the long-living adults of the Central Federal District of the Russian Federation and socioeconomic factors: analysis of associations. *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(2):303-19 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2024-10-2-1-0
- Мачехина Л.В., Балашова А.В., Ткачева О.Н., и др. Витамин D и гериатрический статус: когортное исследование долгожителей центрального региона Российской Федерации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024;1(17):21-9 [Machekhina LV, Balashova AV, Tkacheva ON, et al. Vitamin D and Geriatric Assessment: A Cross-Sectional Study on the Cohort of Centenarians in the Central Region of Russian Federation. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024;1(17):21-9 (in Russian)].
- Mamchur A, Zelenova E, Dzhumaniazova I, et al. Cognitive Impairment in Nonagenarians: Potential Metabolic Mechanisms Revealed by the Synergy of In Silico Gene Expression Modeling and Pathway Enrichment Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(6):3344. DOI:10.3390/ijms25063344
- Song F, Poljak A, Crawford J, et al. Plasma apolipoprotein levels are associated with cognitive status and decline in a community cohort of older individuals. *PLoS One*. 2012;7(6):e34078. DOI:10.1371/journal.pone.0034078
- Kooijman R. Regulation of apoptosis by insulin-like growth factor (IGF)-I. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006;17:305-23. DOI:10.1016/j.cytogr.2006.02.002
- Lv Y, Mao C, Yin Z, et al. Healthy Ageing and Biomarkers Cohort Study (HABCS): a cohort profile. *BMJ Open*. 2019;9(10). DOI:10.1136/bmjopen-2018-026513
- Jeong SP, Sharma N, An SSA. Role of Calcitriol and Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4806. DOI:10.3390/ijms25094806
- Russo C, Valle MS, D'Angeli F, et al. Resveratrol and Vitamin D: Eclectic Molecules Promoting Mitochondrial Health in Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7503. DOI:10.3390/ijms25147503
- Merched A, Xia Y, Visvikis S, et al. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2020;21(1):27-30.
- Paula-Lima AC, Tricerri MA, Brito-Moreira J, et al. Human apolipoprotein A-I binds 676 amyloid-beta and prevents Abeta-induced neurotoxicity. *J Biochem Cell Biol*. 2009;41:1361-70.
- Zhang X, Geng T, Li N, et al. Associations of Lipids and Lipid-Lowering Drugs with Risk of Vascular Dementia: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022;15(1):69. DOI:10.3390/nu15010069
- Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100. DOI:10.1093/jmcb/mjw011
- Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. *Compr Physiol*. 2018;8(3):1031-63. DOI:10.1002/cphy.c170046
- 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;20(2):149-57 [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):149-57 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12934
- Frater J, Lie D, Bartlett P, McGrath JJ. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) as a marker of cognitive decline in normal ageing: A review. *Ageing Res. Rev*. 2018;42:14-27. DOI:10.1016/j.arr.2017.12.002



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию /
The article received:
03.02.2025
Статья принята к печати /
The article accepted for publication:
25.08.2025