

**ЛАПШИНА
Наталья Евгеньевна**

**Темпы старения мужчин и женщин старше 60
лет в связи с морфофункциональными и
некоторыми генетическими особенностями**

03.03.02 – «антропология» по биологическим наукам

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

**Научные руководители:
д.б.н. М.А. НЕГАШЕВА
д.б.н. В.А. СПИЦЫН**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Теории старения.....	11
1.2. Старение основных функциональных систем организма	15
1.3. Социальные факторы старения	22
1.4. Способы оценки биологического возраста.....	23
1.5. Генетика долгожительства и поиск генов, потенциально влияющих на темпы старения и продолжительность жизни.....	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
Глава 3. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СТАРШЕ 60 ЛЕТ	56
3.1. Возрастные изменения морфофункциональных показателей у женщин	56
3.2. Возрастные изменения морфофункциональных показателей у мужчин	68
Глава 4. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ	75
4.1. Оценка биологического возраста по комплексу морфофункциональных признаков с использованием программы «Диагностика старения. Биовозраст»	75
4.2. Оценка биологического возраста по методу Горелкина и Пинхасова	83
4.3. Разработка оригинальной методики для оценки биологического возраста по комплексу показателей компонентного состава тела.....	86
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН	95
Глава 6. СРАВНЕНИЕ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГОРОДОВ.....	105
Глава 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ APOE, AGT, MTHFR и др. В СВЯЗИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН	109
7.1. Изучение связей полиморфизмов генов ApoE и FTO с особенностями телосложения.....	109

7.2. Ассоциации полиморфизмов генов AGT и ACE с морфофункциональными особенностями и темпами старения	113
7.3. Анализ частот встречаемости генотипов генов MTHFR и CYP1A2 в группах обследованных мужчин и женщин с разными темпами старения	119
7.4. Генотипы генов NOS3, GSTM1 и PON1 в связи с морфофункциональными особенностями и темпами старения.	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	128
ВЫВОДЫ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост численности пожилого населения в большинстве стран, с одной стороны, и невысокая продолжительность жизни в ряде стран (в том числе в России), – с другой, обуславливают необходимость внедрения новых высокотехнологичных подходов для оценки темпов старения современного населения с целью увеличения продолжительности жизни людей, сохранения физического и интеллектуального (творческого) долголетия.

Старение – это снижение с возрастом упорядоченности структур организма и увеличение степени их износа, выражающееся в уменьшении жизнеспособности организма, снижении функциональных возможностей и способности к адаптации, а также в повышении вероятности заболеваний и смерти от различных причин [Хрисанфова, 1999; Крутько с соавт., 2002]. Для изучения индивидуальных темпов старения было введено понятие биологического возраста, который изучается в сравнении с хронологическим (календарным, паспортным).

Биологический возраст – фундаментальная характеристика темпов старения организма, показатель изменения или износа структур или функций отдельных систем или организма в целом. Он определяется как соответствие индивидуального морфофункционального уровня некоторой среднестатистической норме для конкретного возрастного этапа в данной популяции [Голубева, Данилова, 2012; Хрисанфова, 1999; Vulpitt, 1995].

«Во второй половине жизни люди одного хронологического возраста могут особенно сильно различаться по морфофункциональному статусу, то есть по биологическому возрасту» (цит. по Хрисанфовой, 1999, с. 55). Опережение биологического возраста от календарного (хронологического, паспортного) может свидетельствовать о функциональных нарушениях, снижении жизненных функций, диапазона адаптации.

Для оценки биологического возраста в старших возрастных группах (после 40 лет) лучше всего разработаны критерии морфологической зрелости (скелетный, или костный возраст [Павловский,1987]) и функциональные критерии (показатели состояния органов и систем: артериальное давление, пульс, частота дыхания, жизненная емкость легких, динамометрия кистей, острота зрения, качество слуха, определение вибрационной чувствительности, тест на психомоторный темп и др.).

В качестве основного метода для индивидуальной оценки биологического возраста в нашем исследовании применена компьютеризированная программа «Диагностика старения. Биовозраст», разработанная Национальным Геронтологическим центром (г. Москва) [Крутько, Донцов, Смирнова, 2005] на базе «киевской» методики Института геронтологии АМН СССР (с 1993 г. Институт геронтологии НАМН Украины), основанная на особенностях возрастной изменчивости комплекса морфофункциональных показателей (длина и масса тела, артериальное давление, частота сердечных сокращений, форсированная жизненная емкость легких, время задержки дыхания, острота слуха в Дб, аккомодация хрусталика, динамометрия правой кисти) и результатах тестирования (самооценка здоровья, нейро-мышечный тест, символично-цифровой тест Векслера и др.).

В отечественной и зарубежной научной литературе большое количество работ посвящено изучению факторов и механизмов, влияющих на темпы старения современного населения [Анисимов, 2003; Crews, Garruto, 1994; Franceschi et al., 2007] и, как следствие, на здоровье человека. Многие авторы отводят ведущую роль при ускорении процессов старения развитию некоторых заболеваний и патологических процессов в организме [Медведев, Горшунова, 2007; Arbeev et al., 2009; Yashin et al., 2006], другие исследователи придают большое значение социальным факторам и особенностям климатической обстановки [Серова с соавт., 2011; Hughes et.al., 2002].

Актуальность проблемы. Изучение темпов старения мужчин и женщин в условиях информационного общества начала XXI века позволит обновить и дополнить существующую информацию об инволюционных процессах, происходящих в организме человека с возрастом, а также провести сравнительный анализ биологических и социальных факторов, влияющих на темпы старения современного населения.

Актуальность работы, основанной на представительном материале, объединяющем показатели компонентного состава тела, функциональные характеристики скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма, а также привлечение молекулярно-генетических данных по полиморфизмам генов, потенциально влияющих на продолжительность жизни, определяется ее направленностью на комплексное изучение совместной изменчивости морфологических признаков, показателей функционирования различных систем организма и некоторых генетических особенностей, определяющих темпы старения на индивидуальном и популяционном уровнях.

Научная гипотеза. В ходе исследования автор руководствовался представлениями о том, что особенности возрастных изменений морфологических и функциональных показателей являются биологическими маркерами темпов старения организма, позволяющими адекватным образом оценивать биологический возраст и степень развития инволюционных изменений на индивидуальном и популяционном уровнях. Изучение связей морфофункциональных показателей и полиморфизмов некоторых генов (APOE, AGT, MTHFR и др.) позволит установить особенности проявления межсистемных взаимоотношений в аспекте их влияния на темпы старения и потенциальную продолжительность жизни человека.

Объектом исследования послужили материалы комплексного антропологического обследования мужчин и женщин в возрасте от 60 до 104 лет, проведенного в городах Москва, Барнаул, Тирасполь.

Предмет исследования – возрастная изменчивость основных соматических характеристик и функциональных показателей скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма у мужчин и женщин от 60 до 104 лет; ассоциации морфофункциональных признаков с полиморфизмом некоторых генов, потенциально влияющих на темпы старения и продолжительность жизни человека.

Цель исследования – изучить темпы старения мужчин и женщин старше 60 лет в связи с особенностями изменчивости морфофункциональных показателей (скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем) и полиморфизмами некоторых генов (APOE, AGT, MTHFR и др.), потенциально влияющих на продолжительность жизни человека.

Задачи исследования:

1. Изучить возрастную динамику морфофункциональных показателей скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма у мужчин и женщин от 60 до 104 лет.
2. Провести оценку биологического возраста у обследованных мужчин и женщин с применением различных методов.
3. Проанализировать влияние половой принадлежности на особенности темпов старения.
4. Провести сравнительную оценку темпов старения в разных популяциях современного городского населения (на материалах обследования жителей гг. Москва, Барнаул, Тирасполь).
5. Изучить полиморфизмы генов APOE, AGT, MTHFR и др. в связи с особенностями темпов старения.

Научная новизна. Впервые на территории России и Приднестровья в начале XXI века проведено комплексное антропологическое обследование городского пожилого населения (в том числе долгожителей), включающее определение особенностей телосложения, компонентного состава тела (с помощью биоимпедансометрии), характеристик функционирования скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма,

а также определение генетического полиморфизма генов APOE, AGT, MTHFR и др. в связи с особенностями темпов старения.

Впервые в массовых антропологических исследованиях для оценки биологического возраста использовалось специальное программное обеспечение «Диагностика старения. Биовозраст», разработанное Национальным геронтологическим центром (г. Москва) и проведен сравнительный анализ темпов старения современного населения в разных городах РФ и Приднестровья (ПМР).

Получены новые данные о взаимосвязи между темпами старения и морфофункциональными особенностями, а также о влиянии биосоциальных факторов на скорость протекания инволюционных возрастных изменений. По сумме результатов исследования разработана оригинальная модель взаимосвязей различных систем признаков (морфологических, функциональных и генетических) с биологическим возрастом и темпами старения мужчин и женщин, основанная на статистически значимых канонических корреляциях и учитывающая степень влияния некоторых социально-экономических факторов.

Выявлены достоверно значимые связи полиморфной генетической системы AGT с морфологическими особенностями и темпами старения, что расширяет информацию о полиморфизмах генов, потенциально влияющих на темпы старения и продолжительность жизни человека.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическое значение исследования определяется введением в научный оборот новой базы данных по характеристикам компонентного состава тела, функциональным показателям скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма для пожилого населения различных городов (Москва, Барнаул, Тирасполь), проживающего в условиях современного урбанизированного общества начала XXI века.

По итогам сравнительного анализа показателей биологического возраста у обследованного контингента были выявлены группы с разными

темпами старения (замедленными, средними и ускоренными) и определены морфофункциональные особенности, оказывающие наиболее существенное влияние на скорость протекания инволюционных возрастных изменений.

По материалам исследования разработаны оригинальные формулы (уравнения множественной регрессии), основанные на показателях компонентного состава тела и предназначенные для определения биологического возраста у мужчин и женщин от 60 до 100 лет. Предложенная методика апробирована на других выборках, выгодно отличается удобством, простотой, малыми финансовыми и временными затратами, возможностью ее использования для массовых антропологических исследований, а также для оценки биологического возраста у долгожителей.

Результаты работы нашли отражение в курсе лекций по антропологии для студентов биологического факультета МГУ. Полученные автором данные об особенностях возрастной изменчивости показателей компонентного состава тела у мужчин и женщин от 60 до 100 лет могут быть использованы в предиктивной медицине при формировании профилактических мероприятий в старших возрастных группах.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Морфофункциональные особенности скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма составляют основу для определения биологического возраста и темпов старения человека на индивидуальном и популяционном уровнях.

2. На возрастную динамику морфофункциональных показателей и темпы старения организма существенное влияние оказывают особенности, связанные с половым диморфизмом.

3. Распределение частот встречаемости вариантов темпов старения (замедленный, средний и ускоренный) в разных популяциях зависит от региональных особенностей, степени урбанизации и влияния комплекса социально-экономических факторов.

4. Генотипы генов APOE, AGT и MTHFR ассоциированы с морфофункциональными характеристиками и потенциально связаны с темпами старения организма и продолжительностью жизни человека.

Апробация работы. Материалы диссертации были доложены и обсуждены на XX и XXI Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов», Москва, Россия (2013, 2014), Международной научно-практической конференции «Экология человека в условиях трансграничного сотрудничества», Минск, Беларусь (2013), Международной научно-практической конференции «Современная антропология: новые данные, перспективы развития и методологические принципы», Минск, Беларусь (2014), 19 Конгрессе Европейской антропологической ассоциации, Москва, Россия (2014), Международной конференции «Ontogeneza i promocja zdrowia w aspektach medycyny, antropologii i wychowania fizycznego», Зелёна-Гура, Польша (2014). Результаты диссертации доложены и обсуждены на открытом заседании кафедры антропологии биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (30.09.2014) и заседании научно-методического совета НИИ и Музея антропологии МГУ (08.10.2014).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время существует большое число определений термину «старение». Большое внимание к точности формулировки вызвано смешением социокультурного и биологического значения. В медицине, геронтологии и биологии важно, чтобы понятие максимально описывало особенности этого онтогенетического процесса. Следует различать понятия «старение» и «старости».

Признанной формулировкой процесса старения принята следующая: «Старение – это снижение с возрастом упорядоченности структур организма и увеличение степени их износа, выражающееся в уменьшении жизнеспособности организма, снижении функциональных возможностей и способности к адаптации, а также в повышении вероятности заболеваний и смерти от различных причин» [Хрисанфова, 1999; Крутько, Славин, Смирнова, 2002].

Старость – это закономерно наступающий заключительный этап жизнедеятельности человека, являющийся следствием процесса старения. [Филатова, Безденежная, Андреева, 2004].

Старение – не синоним болезни, однако, их появление и проявление экспоненциально возрастает в течении жизни и увеличивает вероятность смерти [Finch, 1994].

1.1. Теории старения

Существует больше трехсот теорий, объясняющих возникновение процессов старения. Но, как подтверждается многими авторами, в науке не существует достойного теоретического осмысления этой проблемы [Анисимов, 2003].

Условно все теории старения можно разделить на несколько групп, внутри которых существует более мелкие деления. Первая старается

объяснить старение с эволюционной точки зрения. В связи с этим назовем ее **эволюционным подходом**.

В первую подгруппу входят теории, признающие, что процесс старения неадаптивен, о чем свидетельствуют все перестройки функциональных системах организма. Этот довод впервые был предложен зоологами, которыми было отмечено, что в естественных диких условиях животные не доживают до возраста проявления признаков старости, что говорит об отсутствии влияния естественного отбора [Medawar, 1946; Medawar, 1952; Москалёв, 2010]. Подтверждение этого является сохранение в популяции человека некоторых заболеваний, которые проявляются в старших возрастах. Основной идеей данного комплекса гипотез является теория накопление мутаций, которая была выдвинута Питером Медаваром. Согласно ей, мутации, возникающие на поздних стадиях онтогенеза, не подвергаются мощному воздействию естественного отбора и носят нейтральный характер, сохраняясь в организме индивида. Чем больше продолжительность жизни человека, тем больше их накапливается, что в свою очередь и приводит к постарению организма.

Также было выдвинуто предположение, что некоторые гены, ответственные за формирование организма и дающие преимущественное выживание на ранних этапах онтогенеза, оказывают патологическое воздействие на в более поздних стадиях. [Williams,2001; Promislow, 2004; He, Zhang,2006; Monaghan et al.,2008; Vlagosklonny, 2012]. Накопление данных о молекулярных механизмах жизнедеятельности клетки подтверждают эту гипотезу. С своих работах Вильямс утверждает, что отбор, направленный на увеличение продолжительности жизни, приводит к уменьшению плодовитости.

Теория «отработанной сомы» часто встречается как синоним антагонистической плейотропии, но в ряде работ отмечается как ее частный случай [Батин, Москалёв, 2009]. Старения признается, как результат накопления мутаций, повреждений, которым противостоят системы

репарации и антиоксидантной защиты. Признается существование генов долгожительства, успешно выполняющих перечисленные функции. [Москалёв, 2008].

Ко второй подгруппе теорий относятся те, что признают адаптивность старения. Это теория «программированного старения». Она была сформулирована Августом Вейсманом [Weismann et.al., 1891]. Основная идея представленной теории заключается в том, что старение является частью онтогенеза и контролируется на генетическом уровне. Целью данного процесса является исключение старших особей, не способных к размножению из числа конкурентов за ресурсы.

Наиболее популярные теории программированного старения вошли в общую теорию фенотоза, разработанную В.П. Скулачевым [Skulachev, 2004; Скулачев, 2005]. Фенотоз - деградация под воздействием агрессивных факторов (стохастический механизм старения) и реализация генетической программы самоликвидации организма [Трубицын, 2009]. Действующим механизмом старения, согласно этому механизму, является апоптоз, вызванный дисфункцией митохондрий и нарушения биоэнергетики клетки [Северин, Скулачев, 2009]. Эта теория включает в себя и митохондриальную теорию старения [Трубицын, 2006], свободнорадикальную теорию [Harman, 1992; Арутюнян, Козина, 2009], иммунную теорию [Candore et.al., 2006; Larbi et.al., 2008]. Большую роль в формировании программированной теории старения сыграло изучение теломер и их роли в процессах репликации клетки. Как было установлено А.М. Оловниковым, при матричном синтезе полинуклеотидов ДНК-полимераза не в состоянии полностью воспроизвести линейную матрицу, реплика становится короче в ее начальной стадии [Olovnikov, 1996].

Вывод о программированном старении подтверждается большим числом работ, часть из которых были цитированы выше. Это факт считается научнодоказанным [Анисимов, 2003]. Конечно, существуют работы, опровергающие этот постулат. Например, наличие биологической

программы какого либо процесс как чаще воспроизводится в лабораторных условиях на модельных объектах. Однако, зачастую в условиях неволи лабораторные животные проживают значительно дольше, чем в естественных условиях [Gavrilov, Gavrilova, 2002; Gavrilov, Gavrilova, 2006]. Таким образом, мы пришли к вопросу о факторах, влияющих на продолжительность жизни и скорость старения, но они будут рассмотрены ниже.

Четвертая подгруппа эволюционных теорий старения относится скорее к общебиологическому масштабу изучения и не ограничивается видом *Homo sapiens*. Согласно тому подходу разные группы организмов имеют совершенно разные механизмы старения или не имеют их вовсе. В таком контексте старение – есть характеристика лишь высокоорганизованных существ, не способных к неограниченному росту, регенерации. Подробнее об этом подходе к изучению старения см. в работах Бойко А.Г. [Бойко, 2007].

Подводя краткий анализ эволюционных гипотез старения человека можно выдвинуть их три подгруппы: 1) теория накопления мутаций; 2) антагонистической плейотропии и отработанной сомы; 3) запрограммированной смерти. Все эти теории были созданы с целью объединения огромного числа гипотез и научных открытий, работающих над общей проблемой: открытия механизмов старения.

Согласно всем вышеизложенным теориям была построена общая теория эволюции форм старения, которая представлена в качестве фрактала: молекулярный, субклеточный, клеточно-тканевой и системный уровни старения, которые самоподобны с случайными и закономерными составляющими [Москалёв, 2010].

К неэволюционным теориям относится теория термодинамической неизбежности, согласно которой старение, в явной или неявной степени, неизбежно в следствии физической природы живой материи. Все организмы, накапливающие энергию, стареют (начиная от бактерий, заканчивая крупными позвоночными).

Другая группа теорий относится к разряду механистических, определяющих старение как результат повреждения генома и клеток, но не объясняющих смерть индивида, как следствие действия отбора [Masoro, Austad, 2001].

Существуют и другие подходы к систематизации теорий старения. Одна из них была предложена В.М. Дильманом, который разделил теории согласно четырем моделям возникновения болезней (экологической, генетической, аккумуляционной и онтогенетической).

Наиболее полный перечень основных теорий старения представлен Шульз-Аленом (1997), в котором теории разделены на вероятностные (стохастические) теории и теории программного старения [Анисимов, 2003].

Существуют и другие подходы к классификации теорий. Одну из них, основанную на отношении к организму, как к моделированной системе, в своих работах предложили В.И. Донцов, В.Н. Крутько и А.А. Подколзин [2002]. Они выделяют несколько типов старения организма человека: 1) невозможность удаления дефектов, поступающих из внешней среды вследствие нарушения открытости живой системы; 2) недостаточный внутриорганизменный отбор; 3) сохранение побочных и неработающих систем; 4) нарушение регуляции систем. Таким образом, процессы старения усиливаются при нарушении процессов обновления и замещения нерабочих клеток и внутриклеточных систем, что приводит к нарушению функционирования и накоплению патогенных изменений. [Крутько, Славин, Смирнова, 2002].

Прежде всего разрабатываются гипотезы служащие для выявления ключевого фактора старения. Этой задачей на сегодняшний день и занимаются геронтологи всего земного шара.

1.2. Старение основных функциональных систем организма

Большое число научных работ посвящено половым различиям в процессах старения, как всего организма, так и отдельных систем. Общеизвестно, что продолжительность жизни женщин выше, чем у мужчин. Это явление обнаруживается при проведении демографических исследований во многих странах. Изучение старения на других позвоночных животных также демонстрирует различия у представителей разных полов.

Ранее считалось, что старение у женщин происходит быстрее, чем у мужчин, что связано с прекращением детородной функции. Это своего рода адаптация, защита стареющего организма нагрузки, вызванной вынашиванием ребенка и родами. Наступление климакса – сложный и многоплановый процесс. Часто в его результате проявляется «мускулинизация» женщин. У мужчин увядание происходит медленнее и растягивается на больший срок, но физиологические перестройки значительнее [Физиология старения, 2004].

Наибольшую роль, определяющую эти различия, ученые отводят действию стероидных гормонов. [Regan, Partridge, 2013]. Наибольшее число различий в иволютивных возрастных процессах определено работой половых гормонов, и их влиянием на другие органы.

Врачам и антропологам известна тенденция увеличения артериального давления с возрастом, которое происходит в следствии потери эластичности сосудистой стенки и увеличения сопротивления кровотоку в мелких артериях, повышающих общее периферическое сопротивление [Физиология старения, 2004]. Но при детальном рассмотрении скорости этого процесса у мужчин и женщин было обнаружено, что они различны. Во многом это определяется ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, которая ответственна за артериальное давление и работу почек. Женщины в пременопаузном возрасте обладают лучшими показателями сердечно-сосудистой системой, что определяется влиянием эстрадиола [Hilliard et.al., 2013]. Эстраген увеличивает уровень ангиотензиногена и уменьшает уровень ренина, активность ангиотензин-конвертирующего фермента (АСЕ),

продукцию альдостерона. Тестостерон наоборот увеличивает уровень ренина и активность ACE. [Komukai, Mochizuki, Yoshimura, 2010].

В связи с этим и связаны более низкие значения артериального давления у женщин при сравнении с мужчинами. Однако, после наступления менопаузы, значения АД возрастают и становятся соизмеримыми с мужскими. [Maric-Bilcan, Manigrasso, 2012]. Этим же объясняется более раннее появление гипертензии у мужчин [Bachmann et.al., 1991].

Отмечено, что эстрадиол также вызывает активацию некоторых генов, определяющих долгожительство. В частности, изучено, что эстрогены вызывают экспрессию генов, кодирующих ферменты-антиоксиданты: супероксид дисмутазу и глутатион пероксидазу). В результате митохондрии женщин продуцируют меньшее количество радикалов кислорода, повреждающего клетки. [Vina et.al., 2005; Vina et.al., 2005; Vina, Borrás, 2010; Vina et.al., 2011].

Еще одной теорией, объясняющей возрастное изменение в показателях артериального давления, является изменение размера теломер. Как известно, одной из популярных теорией старения является теломерная, которая указывает на укорочение ДНК при делении клетки. Было обнаружено, что теломеры у мужчин короче, чем у женщин. Таким образом, было предположено, что теломеры могут служить индикаторами раннего постарения сердечно-сосудистой системы [Nilsson, 2012].

Также отмечаются половые различия в проявлении многих заболеваний, определяющих продолжительность жизни: аутоиммунные заболевания, болезнь Альцгеймера. Большую роль в регуляции метаболических механизмов отводят X-хромосоме [Pan, Chang, 2012].

Возрастные изменения дыхательной системы также представляют большой интерес для биологии и медицины. Наибольшую информативность об функционировании этой системы дают данные спирометрии, который берет свое начало с середины XIX века [Hutchinson, 1846]. Прежде всего, это связано с большой физиологической значимостью процесса дыхания,

поэтому показатели функции внешнего дыхания являются неотъемлемой составляющей большого числа методов оценки скорости возрастных изменений. Прежде, чем говорить о самих показателях дыхательной системы, следует разобрать физиологические причины их формирующие.

После 60 лет наблюдаются ослабление мускулатуры грудной клетки, потеря эластичности реберных хрящей, уменьшение подвижности реберно-позвоночных суставов. Существенные изменения происходят и в строении грудного отдела позвоночника. Из-за морфологических изменений скелета грудной клетки, последняя приобретает особый вид: вытянута вперед и уплощена с боков, изменяются и легкие, в которых увеличивается отрицательное внутриплевральное давление и перетягиваются альвеолы. Изменение строения дыхательной мускулатуры, выраженное в снижении поперечной исчерченности миофибрилл и увеличения количества соединительной ткани, вызывают снижение подвижности грудной клетки. Также наблюдается снижение просвета бронхов и значительная ригидность легких. Эластичные волокна становятся грубыми и гомогенными, теряют свою фибриллярность. Уменьшается количество альвеолярных клеток и макрофагов.

Все это приводит к уменьшению жизненной емкости легких (рис.1). К 20 – 25 годам показатели ЖЕЛ приобретают свои максимальные значения. С 25 до 35 показатели остаются неизменными, а после начинают свое снижение. Считается, что скорость общего снижения составляет 5 мл/год. Для показателей ОФВ1 составляет 25-30 мл/год в возрастном интервале 35-40 лет и 60 мл\год после 70 лет.

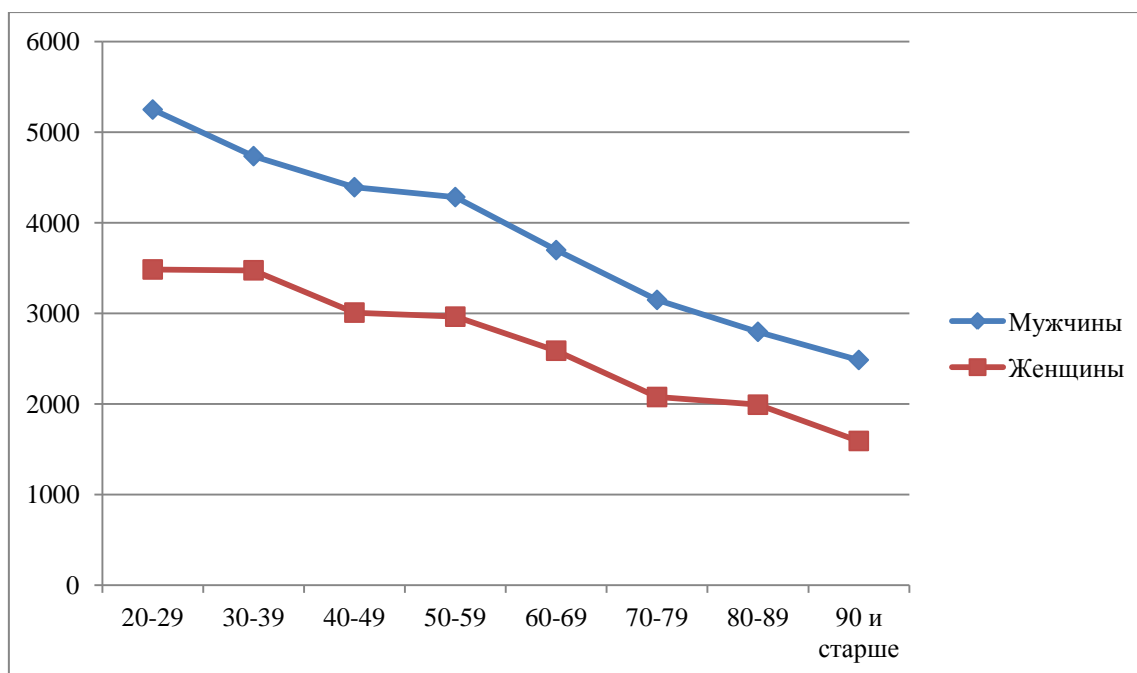


Рис. 1 Возрастные изменения жизненной емкости легких у мужчин и женщин.

Ухудшение бронхиальной проходимости проявляется снижением индекса Тиффно – отношения секундного объема форсированного выдоха к ЖЕЛ. Также следует отметить ряд компенсаторных механизмов, способствующих сохранению нормальной величины парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе. К ним относятся: учащение дыхания, уменьшение резервного объема выдоха по сравнению с резервным объемом вдоха. [Levitzky, 1984; Коркушко, Чеботарев, Чеботарев, 2005; Sharma, Goodwin, 2006].

Половых различий в скорости возрастных изменений дыхательной системы обнаружено не было. Следует отметить, большую частоту встречаемости возрастных патологий у мужчин, что связано с внешними факторами: курение, вредные производства и т.д. [Enright et.al., 1993].

С возрастом также отмечается потеря остроты зрения и слуха. Было отмечено, что для мужчин этот процесс более интенсивный, чем для женщин. По данным американского исследования среди пожилых людей, переступивших 65-летний рубеж, приходится 44,3% женщин и 58,3% мужчин с нарушениями слуха. [Navlik, 1986]. Также было выявлено, что у мужчин

снижение слуха чаще, чем у женщин ассоциировано с другими заболеваниями [Helzner et.al., 2005].

Ускоренная потеря слуха у мужчин обнаруживается в возрасте от 20 до 30 лет, а у женщин после 50. У мужчин в отличие от женщин отмечается меньшая слуховая чувствительность для представителей одной и той же возрастной группы. Считается, что немаловажную роль в этом играют социальные факторы. Женщины испытывают больший дискомфорт при нарушении слуха в следствии большей социальной активности, поэтому раньше обращают внимание на подобные отклонения и обращаются за помощью к врачам. [Garstecki, Erler, 1999; Gordon-Salant, 2005].

Молекулярный механизм потери слуха до конца не изучен, но его ассоциируют с митохондриальной теорией старения. Метаболиты митохондрий, которые накапливаются в клетке, оказывают повреждающее воздействие на последнюю. Для органов слуха это выражено в повреждении слухового нейроэпителлия. Этим и объясняется различия в скорости возрастных изменений органов чувств у мужчин и женщин, для которых отмечалась лучшая антиоксидантная активность (см. выше). [Seidman, Ahmad, Bai, 2002].

Отечественными и зарубежными учеными были обнаружены возрастные изменения в компонентах состава тела. Увеличение массы тела характерно до 45 – 50 летнего возраста [Peter et al., 2014]. Было выявлено уменьшение массы тела при переходе к старшим возрастным группам [Ghosh, Bala, 2011]. Снижение жировой массы происходит медленно, с небольшим ускорением к старшим возрастам. При этом, следует отметить, изменение в топографии жировотложения с преимущественной локализацией на корпусе [Seidell, Visscher, 2000]. Отмечаются, что у женщин жировая масса выше, чем у мужчин. Последние демонстрируют большее количество мышечной ткани и лучшие силовые возможности [Tseng et.al., 2014].

Изучение гендерных аспектов старения занимает большое число умов ученых со всех стран земного шара. Большое число исследователей заняты

поиском социальных факторов, оказывающих наибольшее значение на скорость старения. Немаловажным остается гендерный аспект, ведь влияние «пола» существовало на протяжении длительной истории человечества.

Гендер представляет собой конструкцию индивидуальную и общественную, которая определяет человека всегда либо как женщину, либо как мужчину. Гендер приписывает личности стратегию поведения в обществе. Принадлежа к мужскому или женскому полу, человек с рождения попадает в сложную сложившуюся систему взаимоотношений, где женщина отведена пассивная роль, а мужчинам активная. [Абубикирова, 1996].

На сегодняшний день этот аспект геронтологии начинает пользоваться все большей популярностью. Увеличилось число научных публикаций посвященных гендерным стереотипам старения [Чернышкова, 2008]. Утверждается, что с переходом в пожилой возраст происходит резкое изменение социальных ролей.

Отмечается, что постарение общества способствует исчезновению половых различий и преобладанию «андрогинных психологических установок», т.е. происходит стирание четких социальных ролей мужчины и женщины [Чернышкова, 2008].

Для изучения особенностей социальных ролей мужчин и женщин были произведены специальные исследования, позволяющие выявить ключевые факторы, способствующие более успешному выживанию женщин в пожилом возрасте. Для этого изучались разные типы семейного уклада, социального положения семьи и его членов и т.д. [Heikkinen, Kuusinen, Ruoppila, 1995]. Женская жизнь имеет ряд характерных и уникальных особенностей, таких как материнство, сочетание личной и общественной жизни, психологическая лабильность. Также отмечается современная эмансипация семьи женщиной, т.е. она выступает как определяющая семейный уклад. Если в молодости определяющим фактором для жизни является общественная жизнь, то в пожилом возрасте – семья, где у женщины положение «лучше».

В результате лонгитудинальных исследований пожилых людей в Австралии было обнаружено, что для мужчин наличие социальной принадлежности, т.е. положение в общественной структуре, имеет большое значения для благополучного старения [Kendig, 2014].

Исследование темпов старения мужской выборки населения Европейского Севера показало значительное влияние качества жизни на скорость старения. Худшие условия жизни сопровождались ускоренными темпами старения [Демин, Кривецкий, Фесенко, 2012]. Таким образом, мы пришли к тому, что помимо половых различий, который определяются «биологией» пола, большое значение имеют социальные факторы.

1.3. Социальные факторы старения

Большое распространение в современной научной среде послужила тема социального влияния на биологические процессы. Старение – не исключение. В связи с сильным влиянием общества на поведение, образ жизни, социум может оказывать сильнейшее воздействие, как на темпы старения, так и на ход его протекания.

Было обнаружено, что хорошие жизненные условия, т.е. высокое качество жизни, связано с меньшей частотой встречаемости депрессии и заболеваемостью в пожилом возрасте [Weber et.al., 2014]. Большое значение имеет жизненное пространство: в одиночестве ли живут люди, размер жилплощади, удаленность от других домов, поселений. Причем отмечалось, что женщины лучше справляются с недостаточно комфортными условиями жизни, чем мужчины [Byles et.al., 2014]. На состояние здоровья в пожилом и старческом возрасте также оказывает влияние эмоциональный настрой. В ряде работ была обнаружена положительная связь между состоянием здоровья и оптимистичным настроением [Kim, Chopic, Smith, 2014].

Лонгитудинальные исследования, цель которых состояла в выявлении факторов, ответственных за «хорошую» старость, показали, что пониженные

нагрузки, хороший сон, физическая активность, хорошее питание, социальная активность, отказ от вредных привычек (например, курения) положительно сказываются на протекание процессов старения. Связи с уровнем образования выявлено не было. Удивительно, но количество жалоб на состояние здоровья, никак не связано с спокойным протеканием старости [Kendig, 2014].

Получается, что несмотря на неизбежность процессов старения, большое значение имеют темпы их протекания. Правомерная их оценка и разработка способов, позволяющих вести их контроль имеет большое значение для профилактической медицины и антропологии. Специально для оценки индивидуальных темпов старения были разработаны методы оценки биологического возраста.

1.4. Способы оценки биологического возраста

Скорость старения имеют индивидуальные отличия. Главная проблема в разработке способа оценки индивидуального старения заключается в совмещении специфических физических или физиологических параметров, работающих на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, а также определении их связи с скоростью иволютивных процессов. Выявление этих «биомаркеров» позволит оценить их состояние при сравнении с календарным возрастом и предотвратить ускорение старения. Поиск маркеров происходил с макроуровня (оценка морфологических и функциональных характеристик) к микроуровню (молекулярные параметры). Некоторые авторы даже предполагали, что таких «биомаркеров» не существует вовсе или, что они никогда не будут обнаружены [Costa, McCrae, 1980]. Однако, модели для оценки биологического возраста разрабатываются до сих пор. Наиболее успешной признана оценка на популяционном уровне, вне зависимости от параметров в нее включенных [Masoro., Austad, 2001].

На протяжении десятков лет исследований и разработок единой классической методики для оценки биологического возраста ученые так и не пришли к согласию. В работе Ахаладзе Н.Г. в кратком виде изложены все исторические и технические сложности в разработке этой проблемы. Единственное, к чему пришли ученые, это необходимость в поиске критериев «нормального», «здорового» старения, с которыми можно вести сравнение, а также использование математических методов [Ахаладзе, 2010].

Теоретически, биологический возраст "нормального" человека, с точки зрения производительности и функциональных возможностей должен быть такими же, как и его хронологический возраст [Голубева, Данилова, 2012; Borkan, 1980; Ludwig, Smoke, 1980; Dean, Morgan, 1988; Vulpitt, 1995; Nakamura, Miya, 2007]. Поэтому основной идеей для его оценки является выбор совокупности параметров, которые тесно коррелируют с хронологическим возрастом и дальнейший расчет коэффициентов уравнения для вычисления показателя биологического возраста [Dean, Morgan, 1988; Mooradian, 1990]. Этот подход предполагает, что те черты, которые наиболее тесно связаны с возрастом, являются наилучшими показателями процесса старения. После расчета биологического возраста происходит сравнение индивида со средним хронологическим возрастом группы и определение его относительного статуса старения.

Основным правилом для разработки метода для оценки биологического возраста является сбор репрезентативной базы данных наблюдений. А какие параметры войдут в методику – зависит от целей исследования и доступного инструментария.

Особый интерес для изучения темпов старения представляет исследование биологического возраста у взрослых и пожилых людей [Vulpitt, 1995]. Биологический возраст отражает объективное снижение функциональных и адаптационных возможностей тела человека, позволяет оценить неравномерность развития, зрелость и старение различных физиологических систем, меру жизнеспособности индивидуума на каждом

этапе онтогенеза, а также количественную диагностику здоровья и скорости старения у различных групп при массовых обследованиях [MacDonald et.al., 2004; Vaupel, 2010].

Существуют различные математические подходы к получению уравнения для расчета биологического возраста. Одним из распространенных методов является метод множественной регрессии биомаркеров с паспортным возрастом [Абрамович, 2008; Furukawa et al., 1975]. Но такая модель оценки биологического возраста обладает рядом недостатков. Первое, хорошо известно, что происходит искажение индивидуального биологического возраста на концах линии регрессии. Второе, идеальное множественное уравнение регрессии теоретически будет идентично предсказывать хронологический возраст, использующийся в качестве зависимой переменной. Таким образом, этот метод расчета сводит на нет идею изучения разницы между биологическим и паспортным возрастом [Nakamura, Miyao, Ozeki, 1988]. Е. Nakamura с соавторами был предложен альтернативный метод расчета уравнения и показано, что таким образом удастся избежать перечисленных недостатков. Для расчета уравнения биологического возраста (БВ) используется факторный анализ методом главных компонент, где индивидуальные значения первой главной компоненты рассматриваются как оценка биологического возраста. Этот метод получил широкое распространение как максимально точный способ расчета показателя биологического возраста [Facchini et al, 1992; Nakamura, Miyao, 2007].

Приведем несколько примеров методик, применяемых в массовых исследованиях по всему миру в связи с их целями и доступным инструментарием.

В исследовании канадских специалистов - геронтологов были применены результаты тестов для оценки появления/проявления старческой деменции и другие медицинские показатели. В результате был разработан

метод для оценки биологического возраста основанный на 20 параметрах. [Mitnitski et.al., 2002].

Также в большом числе исследований биологического возраста в качестве биомаркеров используются гематологические и биохимические показатели [Nakamura, Miya, 2008]. Но также отмечено, что некоторые антропометрические и физиологические показатели могут выступать в качестве биомаркеров возраста [Facchini et al 1992], например, при оценке аллостатической нагрузки – маркера ежедневного стресса. В него входит отношение талии к бедрам и кровяное давление [Leahy, Crews, 2012]. Также некоторыми исследователями отмечается возможность использования роста и веса тела, а так же ИМТ в качестве биомаркеров возраста [MacDonald et al., 2004; Kanoni et al., 2006].

Во второй половине XX – начале XXI вв. во многих странах мира проводятся комплексные исследования морфофункциональных особенностей долгожителей с изучением степени влияния генетических и биосоциальных факторов на темпы старения в разных популяциях современного населения [Franceschi et.al., 2007; Cevenini et.al.,2014; Arbeev et.al.,2009; Yashin et.al., 2006; Yu et.al., 2012; Busse, Bischkopf, Riedel-Heller, Angermeyer, 2003; Then et.al., 2014]. Так, например, под руководством Томаса Перлса проведено широкомасштабное исследование долгожителей США, перешедших 100-летний рубеж (обследовано 5000 человек из 850 семей) [Perls, Kunkel, Puca, 2002; Perls, Kunkel, Puca, 2002; Sanders et.al., 2014]. Интегрированный проект «Генетика здорового старения в Европе» объединил исследования гериатров, демографов, генетиков, молекулярных биологов, эпидемиологов и др. из 24 стран Европы и Китая (обследовано более 5300 человек, в том числе 2650 долгожителей старше 90 лет) [Franceschi et.al., 2007].

Особый интерес для изучения процессов старения представляют лонгитудинальные исследования. Одним из самых масштабных проектов в этой области было Фремингемское исследование (Framingham Heart Study),

направленное на оценку факторов потенциального риска для сердечно-сосудистых заболеваний. Начиная с 1948 года, на протяжении 50 лет каждые 2 года жители г. Фремингема (штат Массачусетс, США) принимали участие в медицинском исследовании (оценка состояния здоровья, определение систолического и диастолического артериального давления, уровней холестерина и глюкозы в сыворотке крови, индекса массы тела и др.). Первоначально обследовано более 5200 человек, к концу эксперимента в 2000 году осталось 992 участника (319 мужчин и 673 женщины). По результатам исследования наряду с обоснованием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний была разработана стохастическая модель, включающая несколько концепций старения [Arbeev et.al.,2009; Yashin et.al., 2006].

Но особенности метода оценки биологического возраста заключаются в том, что они имеют популяционную специфику: некоторые параметры, показывающие высокую значимость в одной группе людей, являются малоинформативными в других.

Краткий обзор методик, применяемых для оценки биологического в России изложено в статье Поздняковой с соавторами [Позднякова с соавт., 2011].

Наиболее распространенным методом оценки биологического возраста в России - является методика Войтенко [Войтенко, Токарь, Полухов, 1984]. Ее используют для локальных и региональных работ по оценке темпов старения и изучения их связи с нарушением адаптационных механизмов [Медведев, Горшунова, 2007], с качеством жизни [Демин, Кривецкий, Фесенко, 2012], а также как самостоятельный объект изучения [Голубева, Данилова, 2012]. Во всех этих работах также применяется поправка Белозеровой [Белозерова, 2004], которая заключается в введении значения должного биологического возраста. Обоснование введения нового параметра заключается в предположении некорректности проведения прямого сопоставления вычисленного БВ и действительного календарного возраста

(при проведении такого сопоставления БВ молодых людей может быть завышенным, а лиц старшего возраста – заниженным по отношению к календарному). В целях компенсации этого смещения следует сопоставлять вычисленные показатели БВ с величиной должного биологического возраста (ДБВ), который определяется в виде линейной функции от календарного возраста и вычисляется по формуле:

$$\text{ДБВ} = (\text{КВ}_{\text{инд}} - \text{КВ}_{\text{сред}}) * R^2 + \text{КВ}_{\text{ср}},$$

где ДБВ – должный биологический возраст, $\text{КВ}_{\text{инд}}$ – индивидуальный календарный возраст, $\text{КВ}_{\text{сред}}$ – средний календарный возраст у обследуемых, R – коэффициент множественной корреляции тестов с календарным возрастом.

Такой подход нашел свое применение не только при оценке БВ по методу Войтенко, но и при использовании других методик [Крутько, Донцов, Смирнова, 2003, 2005; Белозерова, 2006; Абрамович с соавт., 2008].

Таким образом, остается открытым вопрос о выявлении наиболее точных методик для оценки биологического возраста. Большинство ученых используют сходные признаки, охватывающие несколько систем организма, для комплексной оценки его состояния. Число маркеров, включаемых в методики, варьирует: больше 10-15 не дает улучшение результата, а 3-4 не позволяют дифференцировать индивидуальный профиль старения. По последним данным российских ученых выбранный метод для оценки биологического возраста не имеет большого значения при проведении популяционных исследований, индивидуальные темпы старения необходимо оценивать только с использованием методов, основанных на комплексном анализе систем организма. Улучшает точность использование инструментария [Подколзин с соавт., 2001].

1.5. Генетика долгожительства и поиск генов, потенциально влияющих на темпы старения и продолжительность жизни

Долгое время изучение генетики долгожительства было основано на проведении демографического анализа и составления родословной долгожителя. Эти данные послужили толчком к началу эры изучения молекулярно-генетических маркеров долгожительства. В настоящее время эти методики все еще используются, т.к. дают комплексное представление о населении определенной территории и влиянии различных факторов на продолжительность жизни [Россет, 1968]. Большой популярностью пользовались исследования, где уделялось особое внимание каждому долгожителю отдельно, с подробным описанием его жизни, родословной, социальным положением и проч. [Бердышев, 1968]. Отечественными учеными уделяется большое внимание демографическим источникам информации о старении населения [Татарина, Никитин, 2008; Захарова, Шишкова-Лаврусь, 2007].

Генетическая обусловленность долголетия проявляется в связи сроков жизни детей и родителей в ряду поколений. На основе генетического анализа долгожителей Перл показал, что 86% людей, доживших до 90—100 лет, имели одного или обоих родителей с высокой продолжительностью жизни [Perls, Kunkel, Pusa, 2002]. Изучение однояйцовых близнецов обнаружило сходство во времени наступления у них признаков старения. Было выяснено, что однояйцовые близнецы умирают примерно в одном и том же возрасте [Carmelli, 1982; Herskind et.al, 1996]. При этом влияние окружающей среды минимально, т.е. продолжительность жизни близнецов мало зависела от условий проживания [Perls, Kunkel, Pusa, 2002]. Защитное действие наследственности обнаруживается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. У лиц, имеющих долгожителей родителей, такие болезни, как гипертония и стенокардия, протекают легче и реже сопровождаются тяжелыми осложнениями. [Рыбалко, 1990]. Однако генетические факторы определяют лишь предрасположенность человека к долголетию.

Масштабную работу по сбору генеалогических данных провели отечественные антропологи в 1954-1955 году в Абхазии. Ими было

установлено не только наличие предков-долгожителей у обследованных, но также определен «стереотип долгожителя»: комплекс социальных установок, адресованных для потенциального долгожителя [Козлов, 1987].

Действительно, признается, что у многих долгожителей в родословной присутствуют индивиды с чрезвычайно большой продолжительностью жизни. Однако, это далеко не достаточный фактор, т.к. долгожительству способствует уникальная окружающая среда, аккумулирующая генетический потенциал. Возможно, именно условия жизни являются детерминирующим фактором долгожительства и здоровья в пожилом возрасте. Считается, что влияние полиморфизмов генов минимально в зрелом возрасте. Основное их действие проявляется после 60 лет и возрастает после этого возраста [Christensen, Johnson, Vaupel, 2006].

Современные ученые уделяют большое внимание поискам гена долголетия и продолжительности жизни, что представляет большой интерес для фундаментальных научных исследований и практических целей предиктивной медицины с целью определения предрасположенности к заболеваниям, прогнозирования степени риска развития патологий и оценки продолжительности жизни [Bergman et.al., 2007]. Гены «предрасположенности» - это мутантные аллели, которые при неблагоприятных условиях могут способствовать развитию того или иного заболевания [Чанг, Шкурат, 2009].

Генетики со всего Мира сейчас озадачены проблемой поиска генов продолжительности жизни, т.е. ключевых кандидатов, определяющих старение и долгожительство. Предполагается, что изначально это были точечные мутации, которые нейтральны на протяжении большей части онтогенеза и проявляют себя в более поздние сроки жизни [Vijg, Suh, 2005]. В книге В.Н. Анисимова «Молекулярные и физиологические механизмы старения» (2003) представлен целый ряд генов, претендующих на эту роль. На сегодняшний день такой ген (гены) не обнаружен, однако с каждым днем

появляются все новые данные о генах-кандидатах, ассоциированных со старением и продолжительностью жизни [Stessman et.al., 2004].

Однако, установлены гены, некоторые генотипы которых чаще встречаются в группах долгожителей, таким образом, дают преимущество в поздних сроках онтогенеза. К таковым относятся: АРОЕ, АСЕ, АРТ, РОН1 и другие.

АРОЕ.

Ген аполипопротеина Е активно изучается, как один из генов-кандидатов, т.к. его полиморфизмы оказывают значительное влияние на уровень липидов крови.

Полиморфизм АРОЕ был впервые описан Утерманном. [Utermann, 1988] на основании результатов изоэлектрического фокусирования делипидированных липопротеинов низкой плотности.

АРОЕ является одним из ключевых белков метаболизма липопротеинов и холестерина [Mahley, 1988, Pallaud et.al., 2001]. Кроме того, предполагается, что он участвует в клеточном росте и дифференцировке, а также в регенерации тканей и репарации [Poirier, 2008]. АРОЕ-содержащие липопротеиды обнаруживаются в спинномозговой жидкости, что свидетельствует о важности АРОЕ в регулировании формирования синапсов [Rebeck, Kindy, LaDu, 2002]. В центральной нервной системе АРОЕ экспрессируется в клетках головного мозга – в астроцитах, а также является одним из компонентов нейрофибриллярных клубков [Rebeck et.al., 2006]. Ген АРОЕ человека локализован на 19-й хромосоме. Белок аполипопротеина Е состоит из 299 аминокислот. Активность АРОЕ белка зависит от аллельного состояния его гена.

Ген АРОЕ находится на 19 хромосоме (19q13.2) и состоит из 4 экзонов и 3 интронов. В экзоне 4 обнаружены тесно сцепленные точковые нуклеотидные замены, которые приводят к замещениям аминокислот цистеина и аргинина в положениях 112-158 полипептидной цепи белка.

Встречаются три аллеля: АРОЕ*2 (Arg158→Cys), АРОЕ*3 (Cys112→Arg158), АРОЕ*4 (Cys112→Arg). Соответственно встречаются три аллеля гена АРОЕ:ε2, ε3, ε4, которые различаются аминокислотными остатками в двух позициях белка [Zannis, Breslow, 1981]. Аллель ε3 является «нормальным, диким» типом, наиболее распространенным и в большинстве популяций встречается с частотой 70-80% [Mahley, 1988]. А аллели ε2 и ε4 – это мутантные формы. Установлено, что уровень холестерина повышается от аллеля ε2 к ε3 и ε4, и это является неизменной закономерностью для разных популяций [Чанг, Шкурат, 2009]. Изоформы АРОЕ белка, соответствующие аллелям гена, имеют разную эффективность связывания с липопротеиновым рецептором низкой плотности. В присутствии аллеля ε4 наблюдается снижение антиоксидантной клеточной активности и пониженный метаболизм глюкозы в мозге [Roses, 1997]. У носителей генотипа ε4ε4 количество амилоидных отложений на 20-30% выше, чем у носителей генотипов ε3ε4 и ε3ε3, также у них повышен риск развития ишемической болезни в 1,4 раза [Davignon, Gregg, Sing, 1988]. Во многих независимых исследованиях было подтверждено, что аллель ε4 гена АРОЕ у больных с поздней формой Болезни Альцгеймера встречается чаще, чем у людей пожилого возраста без признаков деменций, в то же время было отмечено, что в ряде этнических групп такая ассоциация выражена слабо (в испано-латиноамериканских популяциях) или вовсе отсутствует (в афро-американских и восточно-африканских популяциях) [Tang, 1998]. В североамериканской популяции частота встречаемости аллеля ε4 и генотипа ε4ε4 снижается в возрасте от 60 до 90 лет [Roses, 1997]. Возможно, что аллель ε4 является возрастным и поло-зависимым фактором, ассоциированным с повышенным риском болезней пожилого возраста (Болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистые заболевания). Также предполагается, что аллель ε2 обладает защитными свойствами. В ряде популяций показано, что он ассоциирован с пониженным риском развития Болезни Альцгеймера и более поздним возрастом начала заболевания, но эти данные подтверждены не во

всех исследованиях [Tang, 1998]. То есть наличие аллеля $\epsilon 4$ не является ни необходимым, ни достаточным условием болезни Альцгеймера, но служит важным фактором ее риска (особенно у гомозигот).

Из факторов, связанных с морфологическими особенностями были обнаружены связи с соотношением обхватов талии и бедер, значение индекса выше у носителей аллеля $\epsilon 4$ [Bergeron, Havel, 1996].

Многочисленные исследования показали, что существует связь между генотипом и долгожительством. Так было обнаружено, что среди долгожителей увеличивается частота встречаемости аллеля $\epsilon 2$ [Schupf et.al., 2013].

FTO является еще одним геном (на ряду с APOE), связанным с жировым обменом в организме. Он входит в список генов, связанных с риском ожирения и метаболическим синдромом [Fall, Ingelsson, 2014].

FTO (fat mass and obesity associated) – ген, ассоциированный с жировой массой, локализован на 16 хромосоме (16q12.2). Ген *FTO* кодирует белок FTO, вовлеченный в энергетический обмен и оказывающий влияние на метаболизм в целом. Точная функция гена пока не определена. Экспрессируется ген в основном в клетках гипоталамуса [Frayling et al., 2007] и регулируется посредством процессов, ответственных за чувства насыщения и голода. FTO был получен методом клонирования, ген состоит из 502 аминокислот с массой 58 kD.

Считается, что увеличение жировой массы наблюдается при увеличении копий аллеля A [Smemo, 2014]. Огромное число работ посвящено поиском связи между генотипами гена FTO и такими заболеваниями современности, как ожирение и метаболический синдром (характеризующийся ожирением, высоким артериальным давлением, высоким уровнем глюкозы в плазме крови) [Yang et.al., 2014]. Обнаружены достоверные связи между полиморфизмами гена с индексом массы тела [Hunt et.al., 2008].

Исследования последних лет ассоциируют частоты встречаемости аллелей гена не только с риском увеличения массы тела, но и с работой нервной системы, т.к. исследуемый ген экспрессируется в мозге. Особенно интересно рассмотрение этого вопроса со стороны возрастных изменений. Т.е. некоторые полиморфизмы гена рассматривают с точки зрения их связи с патологиями нервной системы, в частности атрофии мозга [Ho et.al., 2010]. В результате лонгитудинального исследования на пожилom контингенте, было обнаружено, что у носителей гомозиготного варианта гена, ассоциированного с повышенной массой тела, значительно позже наступал период возрастного снижения массы тела. При этом связи с нарушением работы мозга обнаружено не было [Chuang et.al., 2014].

Исследование, проведенное на пожилых жителях Китая, показало строгую ассоциацию между генотипом AA и риском развития сахарного диабета 2 типа вне зависимости от индекса массы тела. При этом исследователями отмечалось, что все испытуемые характеризовались повышенным индексом массы тела и высоким содержанием глюкозы в крови. Таким образом, авторы предполагают, что полиморфизмы гена FTO вносят вклад в биологический механизм развития сахарного диабета 2 типа [Qian et.al., 2013].

В другом исследовании, куда вошли и европейцы, и азиаты изучалась связь между полиморфизмами гена FTO и риском возникновения артериальной гипертензии. Была обнаружена строгая ассоциация между полиморфизмами и риском развития заболевания. Однако, установилось, что при исключении признака «повышенный индекс массы тела» - связь пропала. В последующем выяснилось, что риск развития заболевания вне зависимости от показателей массы тела обнаруживается только в группе азиатов, но не в европейской популяции. Основной причиной, почему ген, который обычно связывают с ожирением, изучался в качестве потенциального гена связанного с гипертензией, кроется в экспрессии гена в гипоталамусе, отвечающем на поддержание гомеостаза и общие обменные процессы [He et.al., 2014].

Шведские ученые провели исследование по поиску ассоциаций с болезнью Альцгеймера. Было обнаружено, что носители аллеля А характеризовались пониженными физическими нагрузками (ярко выражена гиподинамия), высоким индексом массы тела. Для них же был повышен риск возникновения болезни Альцгеймера. Анализ ассоциаций с аллелем ε4 гена АРОЕ еще больше увеличивал риск развития заболевания [Keller et.al., 2010].

Также существуют исследования выявляющие связь между полиморфизмом гена и увеличением риска развития рака груди. Физиологически связь выражена в том, что увеличение массы тела является признанным фактором риска развития заболевания. И, т.к. связь между развитием жировой ткани и полиморфизмами гена FTO установлена, то она наблюдается и с развитием рака [Cunha et.al., 2013].

AGT.

Ген ангиотензиноген (AGT) локализован на длинном плече 1-й хромосомы в локусе 1q42-q43, содержит 5 экзонов [Procopcius L. et al, 2002]. AGT экспрессируется преимущественно в печени и находится под контролем гормонов и ангиотензина II. Ангиотензиноген синтезируется также в мозге, больших артериях, почках и жировой ткани.

Уровень ангиотензиногена в плазме крови отражает уровень экспрессии гена ренина. Ангиотензиноген (AGT) служит предшественником ангиотензина-II, обладающего вазопрессорной активностью. Ангиотензиноген является субстратом для ренина, под его действием от ангиотензиногена отщепляется ангиотензин-I, из которого затем образуется ангиотензин-II. Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина-II. Среди обнаруженных к настоящему времени аллелей гена AGT в качестве генетических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего используются полиморфные аллели, кодирующие AGT с заменой Met —► Thr в положении 235 (M235T) и Thr —► Met в позиции 174 (T174M).

Частота встречаемости в европейских популяциях генотипа 174М - 10-15%, генотипа 235Т- 15-20%.

Исследование полиморфизма Thr174Met у больных гипертонией и здоровых доноров показало, что частота встречаемости генотипа 174Met была в 3-5 раз выше у больных гипертонией старше 45 лет. Схожие результаты были получены в выборках русского и татарского населения.

Полиморфизмы гена ассоциированы с значениями периферического артериального давления. Генотип ТТ (М235Т) увеличивает количество ангиотензиногена в крови, поэтому ассоциирован с артериальной гипертензией. Было обнаружено, что носители гетерозиготного варианта СТ гена АГТ показывают лучшие результаты в когнитивных тестах. Это выполняется только для европейского населения. Однако, за ангиотензин-альдостероновой системой не признается ведущей роли в развитии возрастных изменений когнитивных функций, т.е. полиморфизмы генов оказывают свое влияние, но не столь сильно [Hajjar et.al., 2010].

Изучение больных ишемической болезнью сердца в группе монголоидов показало наличие ассоциаций полиморфного маркера Т174М с развитием этого заболевания и инфарктом миокарда [Hegele, Brunt, Connelly, 1994]. При этом частота мутантного аллеля ТТ была невысокой.

Сравнительный анализ полиморфизма, проведенный в группе больных инфарктом миокарда (Москва), показал достоверное снижение числа генотипов ТТ у обследованных, и увеличение доли аллеля С и гетерозигот СТ. Также обнаружено уменьшение доли генотипа ТТ и аллеля Т у больных с гипертрофией левого желудочка [Чистяков с соавт., 1999].

Большое число работ посвящено изучению совместно полиморфизмов гена АГТ и АСЕ, т.к. оба они являются звеньями ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

АСЕ (ангиотензин-конвертирующий фермент).

Ген ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ – angiotensin I-converting enzyme), или кининазы-2, располагается в локусе 17q23.3 и

состоит из 26 экзонов и 25 интронов [Marian, 1997]. Данный ген кодирует два изофермента. Соматический или мембраносвязанный изофермент ACE экспрессируется во многих тканях, включая эндотелиальные клетки сосудов, мембраны кардиомиоцитов, почечные эпителиальные клетки, тела и аксоны нейронов и клетки Лейдига яичек, в которых этот изофермент называется зачаточным и экспрессируется только в зрелой сперме [Ramaraj et.al., 1998]. Растворимый изофермент был найден в плазме крови, где его активность сравнительно невелика. Данный изофермент активен в моноклеарных клетках, Т-лимфоцитах и фибробластах.

Ангиотензинпревращающий фермент играет важную роль в регуляции кровяного давления и электролитного баланса, также влияет на фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов путем гидролиза ангиотензина I в ангиотензин II, мощного вазопрессора и альдостерон-стимулирующего пептида. Фермент также способен инактивировать брадикинин, мощное сосудорасширяющее.

Активность фермента в крови связана с наличием варианта D - делеции (отсутствии) Alu-последовательности внутри интрона гена ACE. Носители I/I генотипа имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с D/D генотипом он максимален. Генотип I/D характеризуется промежуточными уровнями ACE. Наличие варианта D является фактором риска развития сердечно-сосудистых патологий [Sakuma, Hirata, Hirata, 2004]. Современные исследования подтверждают увеличение риска заболевания артериальной гипертензии у носителей генотипа DD [Singh D., 2014].

Частота встречаемости варианта D - 45-55% в европейских популяциях.

Berge and Berg [1994] не обнаружили связи между генотипами I/D-полиморфизма и уровнем систолического или диастолического артериального давления. Однако, Schunkert с соавт. [1994] обнаружили связь между гипертрофией левого желудочка и DD генотипом ACE. Ассоциация с DD генотипом была сильнее у мужчин, чем у женщин.

Исследование долгожителей в сравнении с людьми в возрасте от 20 до 70 лет выявило, что частота генотипа DD, который предрасполагает к ишемической болезни сердца, в выборке долгожителей выше [Schachter et.al., 1994].

Также было отмечено, что частота встречаемости аллеля D в группах больных сахарным диабетом с патологией почек выше, чем в контрольной группе [Shaikh et.al., 2014].

Стоит отметить, что рядом исследователей не удалось найти связи между генотипами ACE и увеличенным риском ишемической болезни сердца или инфарктом миокарда [Lindpaintner et.al., 1995; Winkelmann et.al., 1996].

Высокая активность ренин-ангиотензиновой системы при носительстве генотипа DD является фактором, инициирующим развитие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и др. с высокой вероятностью развития сердечной патологии в возрасте 55-70 лет. У носителей генотипа DD заболевание отличается тяжелым течением с развитием таких состояний, как повторный инфаркт миокарда, аритмия и т.д. Необходимо отметить, что период реабилитации у таких больных затягивается, сохраняется высокий риск рецидива инфаркта миокарда. Генотип I/I, в этом случае, является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых патологий или их мягкое течение.

Генотип DD сохраняет свои патогенетические свойства и при развитии гипертонической болезни, влияя на повышение уровня систолического артериального давления. Высокие уровни артериального давления у носителей генотипа DD обуславливают прогрессию гипертонической болезни, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца [Li et.al., 2007].

NOS3 (синтаза окиси азота)

Ген NOS3 расположен в локусе 7q35-36 [Савинкова, Заварин, Мазур, 2012]. Синтаза окиси азота (NOS3) синтезирует окись азота, принимающую участие в вазодилатации. Биомедицинские исследования оксида азота

показали важную роль в различных процессах организма. Установлено его участие в регуляции центральной нервной и иммунной систем, в работе желудочно-кишечного тракта, органов дыхания и мочеполовой системы [Ванин, 1998; Wang, Marsden, 1995]. Также обнаружено его влияние на инициирование и протекание процесса апоптоза.

Вариант 298Asp полиморфизма Glu298Asp встречается с частотой 30-40% в европейских популяциях и является маркером сердечно-сосудистых осложнений. Вариант 298Asp приводит к уменьшению концентрации окиси азота в кровяном русле, вследствие чего понижается вазодилатация. Курение усугубляет отрицательный эффект варианта 298Asp на вазодилатацию [Lee et.al., 2006] Мутация также может неблагоприятно влиять на атеросклероз сосудов [Косьянкова, Пузырев, 2003].

MTHFR

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты [Jiang et.al., 2014]. Фермент катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолята в 5-метилтетрагидрофолят. Последний является активной формой фолиевой кислоты необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее - S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК. Дефицит MTHFR способствует не только тератогенному (повреждающему плод), но и мутагенному (повреждающему ДНК) действию. При этом происходит инактивация многих клеточных генов, в том числе - онкогенов. В этом заключается одна из причин, по которой онкологи заинтересовались генетическими вариантами MTHFR [Jia, Ma, Wu, 2014; Qi et.al., 2014].

Ген MTHFR локализован на хромосоме 1p36.3. Известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в сайте связывания фолата. Такой полиморфизм MTHFR обозначается как мутация

C677T. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип TT), отмечается термоллабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения.

В целом по населению земного шара, мутация 677T гена MTHFR распространена достаточно широко у представителей европейской расы - в 35-55 % случаев.

Дефекты в данном гене часто приводят к различным заболеваниям с широким спектром клинических симптомов: умственное и физическое отставание в развитии, пренатальная смерть или дефект плода, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, диабет, рак и другие [Lochman et.al., 2013]. Курение усиливает влияние мутации. У носителей двух аллелей TT (гомозиготное состояние) особенно высок риск развития побочных эффектов при приеме лекарственных препаратов, используемых в химиотерапии рака.

При исследовании связи между мутацией 677T и сердечно-сосудистыми заболеваниями обнаружено, что гомозиготная мутация 677T встречается гораздо чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у здоровых доноров [Павлова с соавт., 2009].

CYP1A2

CYP1A2 (цитохром P450 1A2) – один из представителей суперсемейства цитохромов P450. Цитохромы P450 играют важную роль в окислении многочисленных соединений, как эндогенного (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенного (лекарства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены и т.п.) происхождения. Соединения экзогенного происхождения называют ксенобиотиками. CYP1A2 участвует в метаболизме множества лекарственных препаратов, таких как кофеин, теофиллин, такрин, клозапин. Цитохром CYP1A2 участвует в метаболической активации

проканцерогенных ариламинов и гетероциклических аминов, образующихся при термической обработке пищи [Бугакова, Бушуева, Полоников, 2003].

Кофе, как известно, содержит в себе психостимулятор с сосудосуживающим свойством – кофеин. Как уже упоминалось, CYP1A2 участвует в метаболизме кофеина. Носителей генотипа AA называют «быстрыми» метаболитерами кофеина, а носителей генотипов AC или CC – «медленными» метаболитерами кофеина.

Распространенность мутации в европейской популяции - 30-50%.

Ученые из Торонто опубликовали результаты, согласно которым вариация в гене CYP1A2 (cytochrome P450 1A2) повышает риск возникновения инфаркта миокарда с каждой лишней выпитой чашкой кофе. Кофе, как известно, содержит в себе психостимулятор с сосудосуживающим свойством – кофеин. Фермент CYP1A2 участвует в метаболизме кофеина, и чем больше кофеин циркулирует в крови, тем выше риск поражения миокарда. Как выяснилось, у носителей аллеля C гена CYP1A2 (около 50% населения) кофеин метаболизируется в 4 раза медленнее, чем у носителей аллеля A. В исследовании, в котором приняло участие более 2000 больных, перенесших инфаркт миокарда, было показано, что лишняя чашка кофе (норма – одна чашка) значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда у носителей аллеля C (2-3 чашки в день на 36%, более 3 – на 64%), в то время как количество выпитого кофе у носителей аллеля A с инфарктом миокарда не ассоциировалось. Более того, прием до 3 чашек кофе в день у них вызывал благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему [Cornelia et.al.,2006].

Шведские ученые утверждают, что оказываемый кофе эффект связан с женскими половыми гормонами эстрогенами. Определенные продукты расщепления эстрогенов обладают канцерогенным действием, а ряд входящих в состав кофе соединений изменяет метаболизм и улучшает профиль различных вариантов эстрогенов в организме женщины. Более того, кофе содержит кофеин, подавляющий рост опухолевых клеток. Авторы

изучили привычки 458 пациенток с раком молочной железы, проходивших лечение в университете Ланда. Выяснилось, что эффект кофе зависит от наличия того или иного аллеля полиморфизма 734АС гена CYP1A2, кодирующего фермент, расщепляющий как эстрогены, так и кофеин. Примерно половина обследованных женщин имела вариант гена АА, в то время как остальные – АС или СС. У женщин, имеющих хотя бы один С-аллель и выпивающих по крайней мере три чашки кофе в день, риск развития рака молочной железы был примерно на 30% ниже, чем у женщин с генотипом АА, выпивающих такое же количество кофе. Эффект, оказываемый потреблением двух и более чашек кофе в день, у женщин с вариантом АА оказался двояким. С одной стороны, рак у них развивался на 10 лет позже (в среднем в 58 лет), чем у женщин с таким же вариантом гена, но редко или вообще не употребляющих кофе. С другой стороны, у 15% из них формировались эстрогенонезависимые опухоли, крайне трудно поддающиеся лечению [Vågeman E. et al., 2008].

Ген GSTM1.

Ген GSTM1 кодирует аминокислотную последовательность фермента мю-1 глутатион S-трансферазы, которая играет существенную роль в инактивации электрофильных органических веществ [Кулинский ,1999]. Наибольшая экспрессия гена GSTM1 наблюдается в печени, почках и желудке. В случае делеции (отсутствия) гена GSTM1 фермент мю-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается. Это приводит к повышению риска развития различных форм рака, а также ишемической болезни сердца. Во всех случаях риск развития заболеваний многократно увеличивается при курении, а также воздействии некоторых химических канцерогенов. Также большое число исследователей связывают полиморфизмы гена с рисками развития заболеваний дыхательной системы, в частности бронхиальной астмой [Иванов с соавт., 2005].

PON1 (параоксоназа).

Данный фермент гидролизует широкий диапазон токсических органо-фосфористых метаболитов, включая эфиры ароматических кислот. Белок также, вероятно, участвует в защите частиц ЛПНП от окисления. Варианты полиморфизмов данного гена (-107C>T, Leu54Met и Gln192Arg) используются как маркеры повышенного риска кардиоваскулярных и атеросклеротических заболеваний. Частоты встречаемости вариантов -107C>T, Leu54Met и Gln192Arg в европейских популяциях составляют 40-45%, 30-35% и 40-45% соответственно.

Исследование 408 диабетиков показало заметную корреляцию между генотипом и средними уровнями параоксоназы в плазме. Гомозиготный вариант 54L был связан с повышенным в 2 раза риском кардиоваскулярных заболеваний [Garin et.al., 1997]. Исследование 112 пациентов с церебральным инфарктом и 106 здоровых доноров показало значительное увеличение частоты встречаемости варианта 54M у пациентов по сравнению с контрольной группой [Ueno et.al.,2003].

Сравнение частот встречаемости вариантов полиморфизма Q192R в группе из 223 пациентов с коронарной болезнью артерий и 247 здоровых контролей показало, что наличие варианта 192R соответствует почти 2-кратному увеличению риска коронарной болезни артерий [Serrato, Marian, 1995]. Исследование 118 молодых (менее 45 лет) пациентов с артериальным ишемическим инсультом показало, что наличие варианта -107T, характеризующегося низкой экспрессией гена PON1 являлось независимым фактором риска инсульта, повышение риска составило 2.7. Наличие гомозиготы 192R и варианта -107T соответствовало 4-кратному повышению риска инсульта [Voetsch et.al.,2004].

Таким образом, изучение процессов старения на всех уровнях позволяет наиболее полно оценить масштаб происходящих в организме изменений. Следует отметить, что только комплексный подход позволит проводить не только оценку скорости инволюционных процессов, но и

внедрить меры по увеличению продолжительности жизни и сохранению здоровья пожилого населения. Все вышесказанное имеет большую актуальность, что связано не только с «постарением» населения в развитых странах, которое выражается в ежегодном увеличении количества пожилого населения, но и с социальными и экономическими перестройками на государственном уровне. Доля пожилого населения в конце XX века составляла 10-15%, к 2020-му году ожидается увеличение этой величины вдвое [Анисимов, Крутько, 1996].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили данные, полученные в результате комплексных медико-биологических обследований мужчин и женщин старших возрастных групп, проведенных в трех городах: Москва, Барнаул и Тирасполь (Приднестровская Молдавская Республика).

Москва – мегаполис с максимальной в России плотностью и численностью населения (более 11,5 млн. чел., Плотность населения – 4822 чел/км²). Москва – крупнейший город России по количеству жителей и самый населённый из городов, находящихся в Европе. Для Москвы характерны высокая степень загрязнения атмосферного воздуха, ухудшение экологической обстановки, высокая калорийность пищевого рациона. Для большинства москвичей характерна относительная гиподинамия и высокий уровень повседневного психоэмоционального стресса. Наряду с этим для большинства населения Москвы характерен высокий уровень образованности и информированности, бóльший доход на душу населения, высокий уровень медицинского обслуживания.

Барнаул – административный (научный, медицинский и образовательный) центр Алтайского края, один из крупных городов Сибири (633 тыс. человек).

Тирасполь – столица Приднестровской Молдавской республики (юго-восток Европы) с населением около 159 тыс. человек.

Все материалы собраны при непосредственном участии автора. Общая численность выборки составляет 695 человек (345 мужчин и 350 женщин), из которых около 400 обследовано лично автором. Все обследованные преимущественно русские.

В таблице 1 приведена численная характеристика обследованного контингента с указанием методов исследования.

Таблица 1.

Характеристика обследованного контингента и методы исследования.

Методы исследования	Москва		Барнаул		Тирасполь	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Антропометрия						
Измерение тотальных размеров тела (длина и масса тела, обхваты талии и бедер)	70	161	240	56	35	133
Определение состава тела						
Измерение компонентов состава тела при помощи биоимпедансного анализатора	70	161	240	56	35	133
Оценка биологического возраста						
Метод Горелкина-Пинхасова	70	161	190	30	35	64
С использованием программы «Диагностика старения. Биовозраст»	70	161	-	-	27	75
Проведение функциональных тестов						
Измерение артериального систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений	70	161	240	56	35	133
Измерение ЖЕЛ и других характеристик дыхательной системы	70	161	-	-	35	133
Измерение динамометрии правой и левой кисти	70	161	240	56	35	133
Молекулярно-генетический анализ						
Выделение ДНК из цельной крови и исследование полиморфизмов по 9 точкам*					12	115

Примечание: *выполнено компанией «Постгеномные и нанотехнологические инновации» («PUNNY») при финансовой поддержке гранта РФФИ № 12-06-00265-а.

Специально для проведенного исследования был разработан антропометрический бланк. Помимо основных данных об идентификации обследуемого, нами было проведено анкетирование, по результатам которого

изучали влияние социальных факторов на темпы старения и продолжительность жизни. Были проанализированы следующие показатели:

- место жительства (всю жизнь проживали в данном городе, приехали из других городов, сел более 20, 40 лет назад);
- характер работы: физический (в городе или сельской местности); умственный;
- количество детей;
- возраст при рождении первого ребенка (для женщин);
- продолжительность жизни отца и матери;
- возраст наступления первых менструальных кровотечений и возраст наступления климакса (для женщин).

Антропологическая программа включала измерение длины и массы тела, обхватов талии и бедер. Антропометрические данные послужили для определения физического развития мужчин и женщин, оценки их общего телосложения. В качестве наглядного показателя физического развития использовался Индекс Массы Тела (ИМТ или индекс Кетле – Гульда – Каупа), который является важным индикатором возрастных изменений у мужчин и женщин.

Для изучения показателей сердечно-сосудистой системы измерялись систолическое и диастолическое артериальное давление и частота пульса. Измерения проводились тонометром OMRON M6 (автоматическим на плечо). Метод измерения давления строго соответствовал основным требованиям, главными из которых является проведение замера только на правой руке, которая должна удобно лежать на столе; вторым условием является правильное наложение манжеты. Допустимая ошибка метода Короткова в пределах ± 8 мм рт. ст. Также возможны допустимые колебания артериального давления на протяжении дня в пределах 10-20 мм.рт.ст; величины показателей диастолического давления сохраняются сравнительно стабильно – суточные колебания 1 мм.рт.ст. Снижается давление ночью, во время сна, а наиболее высокие показатели обуславливаются утомлением и

напряжением к концу дня, по этой причине все измерения проводились в первой половине дня 2-3 раза в течение прохождения всех видов медико-антропологического обследования. Нормы артериального давления согласно нормативам ВОЗ приведены в таблице 2.

Таблица 2

Нормы артериального систолического и диастолического артериального давления в старших возрастных группах

Возраст	40– 60 лет	Более 60 лет
Систолическое артериальное давление	До 140	150
Диастолическое артериальное давление	До 90	90

Нормальное артериальное давление - систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, уровень которого находится в пределах 10-го и 89-го перцентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Высокое нормальное артериальное давление - САД и ДАД, уровень которого находится в пределах 90-го и 94-го перцентилей кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Артериальная гипертензия определяется как состояние, при котором средний уровень САД и/или ДАД, рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения АД в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Оценка силовых возможностей проводилась с использованием ручного динамометра ДК-50, принцип работы которого основан на измерении упругой деформации плоской пружины

Дополнительно собирались данные о состоянии дыхательной системы. Для этого применялся Спирометр Micro 1– компактный ручной прибор для

исследования функции внешнего дыхания. Спирометр предназначен для определения следующих показателей: ФЖЕЛ (FVC) – форсированная жизненная емкость легких – максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после максимально глубокого вдоха; ОФВ1 (FEV1) – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – самый информативный показатель спирометрии, т.к. не зависит от усилия и от размера легких испытуемых, приложенного во время маневра выдоха, что особенно важно при работе с пожилыми людьми; ОФВ1/ФЖЕЛ (FEV1/FVC) – отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких – в норме это отношение составляет 75-85%, но с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и отношение уменьшается; ПЭП (PEF) – пиковый экспираторный поток – наименее информативный показатель спирометрии, т.к. зависит от приложенного экспираторного усилия, выражается в максимальной скорости потока воздуха, однако представляет интерес с точки зрения изучения динамики возрастных изменений [Функциональная диагностика в пульмонологии, 2009].

Для оценки состава тела применялся биофизический метод с проведением биоимпедансного анализа. Импедансом (Z) называют полное электрическое сопротивление тканей. Эта величина имеет два компонента: активное (R) и реактивное сопротивление (X). Активное, или омическое, сопротивление характеризует способность тканей к тепловому рассеиванию электрического тока. Реактивное сопротивление характеризуется смещением фазы тока относительно напряжения за счет ёмкостных свойств клеточных мембран, способных накапливать электрический заряд на своей поверхности. Электрический импеданс биологических объектов измеряют при помощи специальных устройств – биоимпедансных анализаторов.

Чаще всего для биоимпедансной оценки состава тела применяются формулы, основанные на использовании активного сопротивления R . Эти формулы базируются на простом соотношении для электрического

сопротивления однородного изотопного проводника постоянного сечения, поперечные размеры которого много меньше его длины:

$$R = \rho l / S = \rho l^2 / V,$$

где l - длина, S - площадь поперечного сечения, V - объём, а ρ - удельное сопротивление проводника.

Важной характеристикой электрической проводимости тканей является отношение их ёмкостного и активного сопротивлений:

$$\operatorname{tg} \varphi = X_C / R$$

Величина φ в этом уравнении имеет название фазового угла, который характеризует сдвиг фазы переменного тока относительно напряжения. Пониженные значения X_C связывают с нарушением диэлектрических свойств клеточных мембран и увеличением доли разрушенных клеток в организме. Наоборот, повышенные значения ёмкостного сопротивления отражают более высокое функциональное состояние клеточных мембран и, следовательно, самих клеток. На основании этого полагают, что чем больше величина φ , тем лучше состояние организма [Николаев, Смирнов, Бобринская, 2009].

Для нашего исследования применялся биоимпедансный анализатор водных секторов организма АВС-01, выпускаемый научно-техническим центром «Медасс» (г. Москва). Принцип его работы основан на использовании зависимости баланса электрического сопротивления тканей на низкой и высокой частоте (20 и 500 кГц) от объёмов клеточной и внеклеточной жидкости. Электродная система состоит из 4 электродов для интегрального (классического) обследования. Обработка и представление результатов осуществляются на персональном компьютере (ПК) с визуализацией показателей состава тела и водного баланса.

Схема измерений от запястья до щиколотки по одной стороне тела, электроды накладывались по два на запястье и предплюсну правой стороны тела. В случае наличия недавних травм, переломов на правой стороне тела, измерения велись по левой. Также исключались металлические предметы «на пути» прохождения тока, например: браслеты, украшения и т.д. Измерения

импеданса выполняются по тетраполярной методике, в соответствии с которой одна пара электродов служит для пропускания зондирующего тока, а другая пара – для регистрации напряжения (разности потенциалов).

Полученные данные регистрировались на ПК и обрабатывались базовой программой оценки состава тела ABC-03612.

На сегодняшний день существует большое число способов для оценки биологического возраста (БВ). В нашем исследовании мы использовали метод Горелкина А.Г. и Пинхасова Б.Б. [2008], оценивающий коэффициент скорости старения (КСС) для каждого индивида. В основу метода положена идея расчета уравнения, описывающего связь между маркерами телосложения и возрастом. Основными параметрами, необходимыми для расчета являются: масса тела (кг), длина тела стоя (м), окружность талии и бедер (см). Для расчета также необходимо знать календарный возраст испытуемого с точностью до 0,1 года.

Формула для оценки коэффициента скорости старения для мужчин (КСС_м):

$$КСС_{м} = \frac{ОТ * МТ}{ОБ * Р^2 * (17,2 + 0,31 * РЛ_{м} + 0,0012 * РЛ_{м}^2)}$$

$$РЛ_{м} = КВ - 21$$

Формула для оценки КСС у женщин:

$$КСС_{ж} = \frac{ОТ * МТ}{ОБ * Р^2 * (14,7 + 0,26 * РЛ_{ж} + 0,001 * РЛ_{ж}^2)}$$

$$РЛ_{ж} = КВ - 18$$

Где КСС_м и КСС_ж - коэффициенты скорости старения для мужчин и женщин, соответственно; ОТ – обхват талии; МТ – масса тела, ОБ – обхват бедер, Р – длина тела; РЛ_м и РЛ_ж - разница между календарным возрастом и возрастом онтогенетической нормы для мужчин и женщин соответственно.

При КСС от 0,95 включительно до 1,05 включительно делают заключение о соответствии скорости старения норме, при КСС менее 0,95 - о замедлении старения, при КСС более 1,05 - об ускорении старения.

Затем определяют биологический возраст (БВ) по формулам: для мужчин $BV_m = KCC_m \times (KB - 21) + 21$, для женщин $BV_{ж} = KCC_{ж} \times (KB - 18) + 18$. Возраст «онтогенетической нормы» соответствует возрасту, к которому в процессе онтогенеза завершается развитие и становление функций всех систем организма человека. По данным Горелкина и Пинхасова он определен для мужчин – 21 год и женщин – 18 лет.

Оценка биологического возраста с использованием комплекса морфофункциональных признаков проводилась с помощью программы «Диагностика старения. Биовозраст» [Крутько, Славин, Смирнова, 2002; Крутько, Донцов, Смирнова, 2005], разработанной Национальным Геронтологическим Центром (Москва). Она представляет собой усовершенствованный вариант формулы биологического возраста, разработанной в Институте геронтологии АМН СССР в Киеве (с 1993 г. Институт геронтологии НАМН Украины). Она включает следующий набор признаков:

1. АДс, АДд – систолическое и диастолическое артериальное давление;
2. Сэ – скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластичного типа (м/с) – на участке сонная – бедренная артерия;
3. См – скорость распространения пульсовой волны по сосудам мышечного типа (м/с) – на участке сонная – лучевая артерия;
4. ЖЕЛ – жизненная емкость легких;
5. ЗД – задержка дыхания;
6. А – аккомодация хрусталика (по расстоянию ближней точки зрения);
7. ОС – острота слуха (в Дб);
8. ПС – порог слуха (в Гц);
9. СБ – статистическая балансировка;
10. МТ – масса тела;
11. ДТ – длина тела;

12. СК – сила кисти (кг)
13. СОЗ – самооценка здоровья (количество неблагоприятных ответов на 29 вопросов стандартной анкеты);
14. ТВ – символно-цифровой тест Векслера (фиксируется число правильно заполненных ячеек за 90 с.)
15. Тест Шульте - таблицы со случайно расположенными объектами (обычно числами или буквами), служащие для тестирования и развития быстроты нахождения этих объектов в определённом порядке.
16. Нейро-мышечный тест – тест «постукивание» (количество нажатий клавиши за 60 с).

Задача исследователя сводится к проведению вышеперечисленных тестов и вводу результатов в окно программы (его внешний вид приведен на рис. 2).

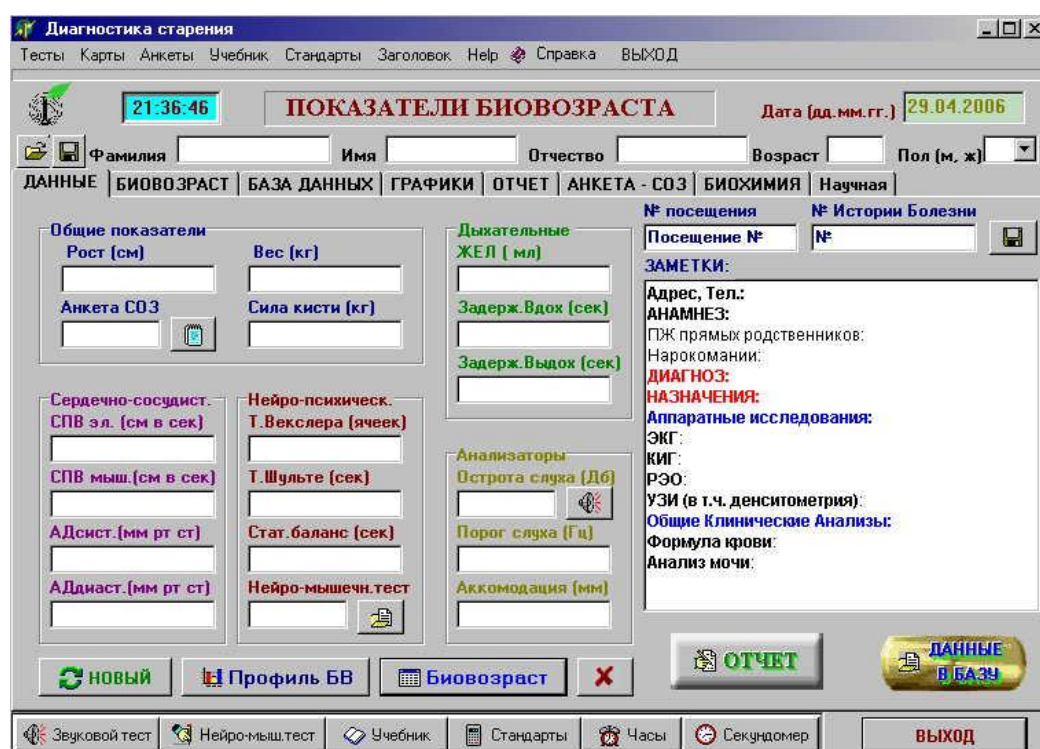


Рис. 2. Интерфейс компьютеризированной программы для оценки биологического возраста «Диагностика старения. Биовозраст», разработанной Национальным Геронтологическим центром (Москва)

Расчет биологического возраста происходит автоматически. Данные выводятся в индивидуальной карте пациента с возможностью сохранения в виде таблицы Excel.

Полученный для каждого человека БВ сравнивался с календарным возрастом по следующей схеме: при $БВ = КВ \pm 4$ года – для индивидуума характерны среднепопуляционные темпы старения; показатели $БВ < КВ - 4$ года соответствуют замедленным темпам старения; при $БВ > КВ + 4$ года наблюдаются ускоренные темпы старения организма. Значение ± 4 года было получено при расчете $0,67\sigma$ от разброса индивидуальных значений БВ для данной популяции [Малиновский, 1948; Дерябин, 1990].

Для исследования генетического полиморфизма генов у жителей Тирасполя были собраны образцы цельной крови, из которых выделялась ДНК. Для этих целей были использованы специальные наборы ДНК-экспресс, которые позволяют быстро и в надлежащем количестве выделить геномную ДНК.

Для нашего исследования генетические полиморфизмы анализировались методом, основанным на принципе минисеквенирования ДНК, который отличается анализом короткого фрагмента ДНК, вариабельного в данном полиморфизме.

Для оценки продуктов реакции минисеквенирования в настоящее время применяется метод масс-спектрометрии. Масс-спектрометрия является методом исследования вещества путем определения точного значения массы ионизированной молекулы. Таким образом, при проведении исследования отпадает необходимость в использовании каких-либо молекул-посредников (радиоактивных меток, флуоресцентных красителей, антигенных комплексов). Кроме того, масс-спектрометрия является методом анализа с высокой абсолютной чувствительностью [Клюев, Бродский, 2002; Graber, Smith, Cantor. 1999].

Обработка всех полученных данных проводилась с применением программы «Statistica 6.0». Нами использовались одномерные и многомерные статистические методы [Дерябин, 2007].

1. Для проверки неслучайности различий средних величин в нескольких группах использовался метод однофакторного дисперсионного анализа (ONE-WAY ANOVA).
2. Отдельно проводились сравнения неслучайности различий долей в нескольких выборках путем построения таблиц сопряженности.
3. Для изучения связей двух количественных признаков с непрерывной изменчивостью применялись методы корреляционного анализа и множественной регрессии.
4. Для изучения особенностей внутригрупповой изменчивости морфофункциональных признаков, а также для разработки оригинальных формул определения биологического возраста применялся факторный анализ (метод главных компонент).
5. Основные закономерности межгрупповой изменчивости по комплексу признаков исследовались при помощи канонического дискриминантного анализа.

Глава 3. ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН СТАРШЕ 60 ЛЕТ

3.1. Возрастные изменения морфофункциональных показателей у женщин

На начальном этапе работы проанализирована возрастная изменчивость морфофункциональных показателей у обследованных женщин трех городов: Москвы, Барнаула и Тирасполя. Следует отметить, что в Тирасполе среди обследованных 133 женщин было 49 долгожительниц. По своим характеристикам люди старше 90 лет обладают рядом специфических особенностей, в связи с этим они рассматривались отдельно, как самостоятельная группа. Согласно общепринятой возрастной периодизации постнатального онтогенеза человека [Хрисанфова, Перевозчиков, 2002] обследованные мужчины и женщины были разделены на группы: пожилой возраст (60 лет – 74 года), старческий возраст (75 – 90 лет), долгожители (старше 90 лет).

В таблице 3 представлены средние значения показателей телосложения и компонентного состава тела, определяющих общее физическое развитие, в трех возрастных группах обследованных женщин.

Как видно из представленных результатов наблюдается отчетливый градиент изменений всех показателей от группы женщин пожилого возраста к старческому, а затем к долгожителям. Для женщин пожилого возраста отмечена повышенная общая масса тела, и, следовательно, большие значения индекса массы тела, для долгожительниц и женщин старческого возраста значения этого индекса существенно ниже (рис. 3А). Наши результаты согласуются с литературными данными о возрастных изменениях индекса массы тела [Sorkin et al., 1999].

Таблица 3

Показатели телосложения у женщин разного возраста

	Масса тела, кг		Длина тела, см		ИМТ, кг/м ² *		Обхват талии, см		Обхват бедер, см		Отношение: обхват талии / обхват бедер*		Жировая масса, кг*		Скелетно-мышечная масса*, кг		Активная клеточная масса, кг	
	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S	M	S
Пожилой возраст (60 – 74 года)																		
Москва	78,1	14,4	158,9	5,6	30,9	5,2	97,2	11,9	111,4	9,5	0,87	0,06	30,9	10,0	19,1	3,5	27,2	5,6
Барнаул	83,4	15,5	160,5	4,8	32,1	5,1	103,3	10,7	110,6	7,3	0,93	0,06	32,6	8,6	20,0	2,3	26,2	3,3
Тирасполь	81,2	14,0	158,3	6,3	32,4	4,8	98,5	11,5	111,6	9,7	0,88	0,06	33,1	10,1	19,5	2,6	26,3	3,2
Старческий возраст (75 – 90 лет)																		
Москва	75,2	11,5	155,8	4,6	29,8	7,5	98,9	9,8	111,0	9,4	0,89	0,05	27,0	10,3	17,9	2,6	26,7	7,0
Барнаул	74,8	11,8	154,4	7,7	30,9	4,9	100,9	13,4	110,2	11,4	0,9	0,06	27,6	8,4	17,21	2,7	23,1	2,8
Тирасполь	65,7	15,4	151,5	7,1	28,9	7,5	92,9	14,2	105,2	12,7	0,9	0,04	22,2	10,1	16,3	3,9	21,2	3,8
Долгожители (старше 90 лет)																		
Тирасполь	59,1	11,6	149,0	7,2	26,5	4,4	90,2	11,6	98,1	9,5	0,9	0,08	16,7	7,6	16,0	5,1	23,9	7,4

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, *достоверные различия (p<0,05)

Проведение биоимпедансного анализа позволило выявить компонентные различия в массе тела у женщин представленных возрастных групп. Количество жировой ткани у женщин пожилого возраста значительно больше, чем у женщин старческого возраста и почти в 2 раза выше по сравнению с долгожительницами (рис. 3Б), что указывает на существенные возрастные изменения. У женщин старше 90 лет также статистически достоверно отмечено меньшее количество скелетной мускулатуры при сравнении с женщинами пожилого возраста. На основании полученных результатов можно предположить, что в процессе старения (при переходе от пожилого периода онтогенеза к старческому и далее к долгожительству) наблюдается значительное снижение общей массы тела, что происходит преимущественно за счет уменьшения жировой массы и в меньшей степени за счет мышечного компонента телосложения. При этом уровень активной клеточной массы у долгожительниц практически не изменился, что свидетельствует о достаточно высоком уровне физической активности женщин этой возрастной группы.

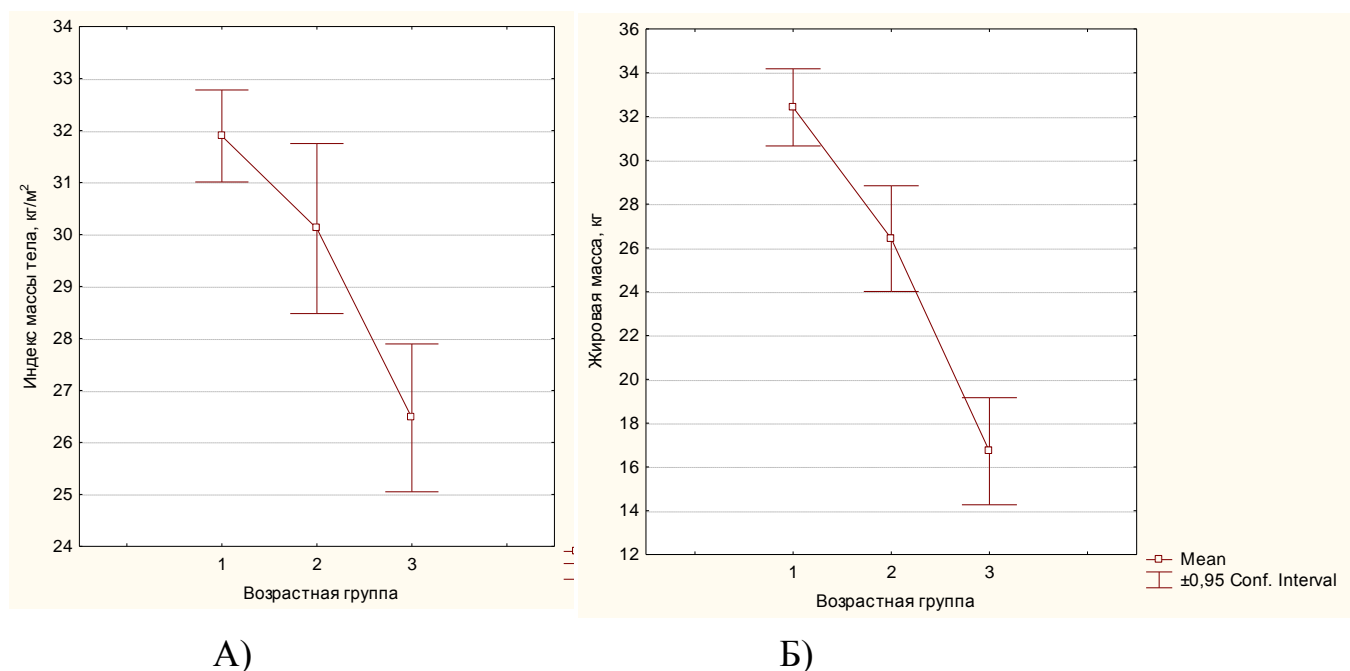


Рис. 3 Возрастные изменения ИМТ (А) и жировой массы (Б) у женщин г.Тирасполя. 1-пожилой возраст; 2 – старческий возраст; 3 – долгожительницы

В современной зарубежной литературе в связи с популяризацией здорового образа жизни активно обсуждаются проблемы, связанные с возрастными изменениями компонентного состава тела, и приводятся данные по индексу массы тела, количеству жировой и скелетно-мышечной ткани [Newman, Lee, Visser, 2005; Almeida, Marucci et al., 2013], которые вполне сопоставимы с показателями состава тела, полученными в нашем исследовании. Однако, аналогичные показатели для долгожителей (старше 90 лет) в научной литературе приводятся очень редко и носят весьма разнородный характер.

Индекс, рассчитанный как соотношение обхватов талии и бедер, – соматическая характеристика проявления степени полового диморфизма, условно названная показателем андроморфии и геникоморфии. Для женщин наиболее гармоничными являются значения индекса в диапазоне от 0,6 до 0,8, морфологически выражающиеся в узкой талии и широких бедрах (форма тела «груша»). Значения больше 0,8 указывают на увеличение общего количества жира отложения на корпусе (преимущественно на животе) и на усиление признаков андроморфии – изменение топографии жира отложения от женского варианта (преобладание на бедрах) к мужскому (локализация жира на корпусе, форма тела «яблоко»). Полученные значения этого индекса для обследованных женщин (табл. 3 и рис 4) свидетельствуют о возрастном увеличении подкожного жира в области живота [Franklin, Ploutz-Snyder, Kanaley, 2009; Seidell, Visscher, 2000]. Таким образом, для женщин с возрастом наблюдается изменение формы тела в сторону усиления андроморфии («яблоко»).

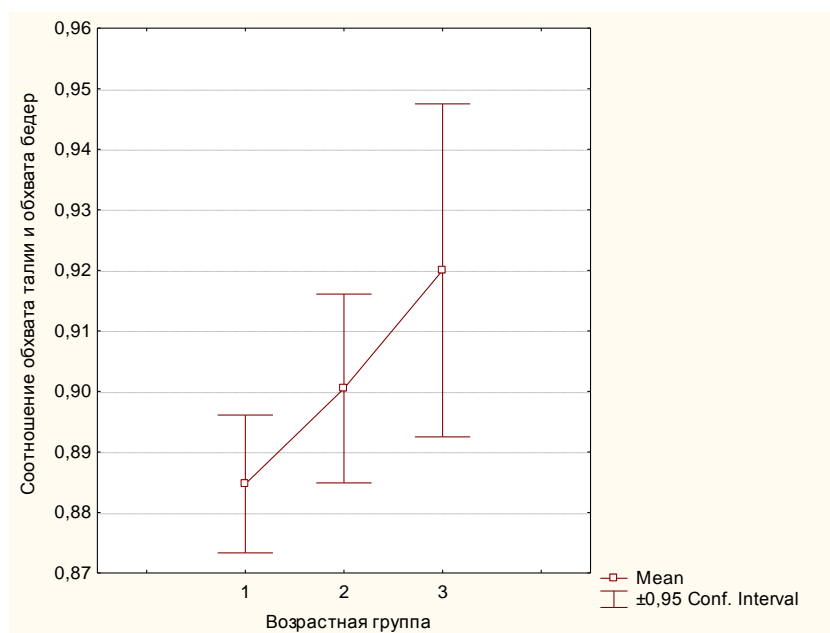


Рис. 4 Возрастные изменения соотношения обхвата талии и бедер у женщин г. Тирасполя. 1- пожилой возраст; 2 – старческий возраст; 3 – долгожители

Помимо соматических признаков, были проанализированы функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и динамометрия кисти (табл. 4).

Для долгожительниц характерны незначительные изменения в показателях сердечнососудистой системы: повышение систолического артериального давления и увеличение частоты пульса при сравнении с женщинами пожилого возраста, что согласуется с литературными данными [Wei, 1992]. Существенные изменения отмечены в силовых возможностях: динамометрия правой и левой кистей более чем в два раза ниже, чем у женщин пожилого и старческого возраста (рис. 5), хотя по количеству скелетной мускулатуры разница не столь велика (табл. 3) [Rantanen, 2012; Ling et al., 2011].

Таблица 4

Функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы (САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений) и динамометрия кисти у женщин разных возрастных групп

	САД, мм рт ст		ДАД, мм рт. ст.		ЧСС, уд. Мин		Динамометрия правой кисти*, кг		Динамометрия левой кисти*, кг		Удельный обмен веществ*	
	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 - 74 года)												
Москва	138,6	18,5	86,1	10,6	75,3	9,5	22,3	5,9	19,9	5,3	834,8	68,2
Барнаул	139,5	23,0	77,9	9,8	68,0	10,1	19,3	8,3	15,8	6,2	810,6	61,6
Тирасполь	150,2	20,3	80,9	11,9	71,0	10,2	21,8	6,3	15,8	6,6	796,6	36,6
Старческий возраст (75-90 лет)												
Москва	138,7	12,9	83,1	9,7	74,6	12,3	18,7	5,9	16,4	5,1	831,3	91,6
Барнаул	146,5	31,7	80,1	15,6	70,2	10,8	10,3	4,2	12,8	3,0	805,8	59,3
Тирасполь	153,8	25,2	80,2	9,4	81,5	9,6	14,5	4,6	9,7	3,6	822,9	52,9
Долгожители (старше 90 лет)												
Тирасполь	159,3	28,3	86,2	21,5	82,4	14,3	9,4	4,0	8,3	3,8	938,8	73,6

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, *достоверные различия ($p < 0,05$)

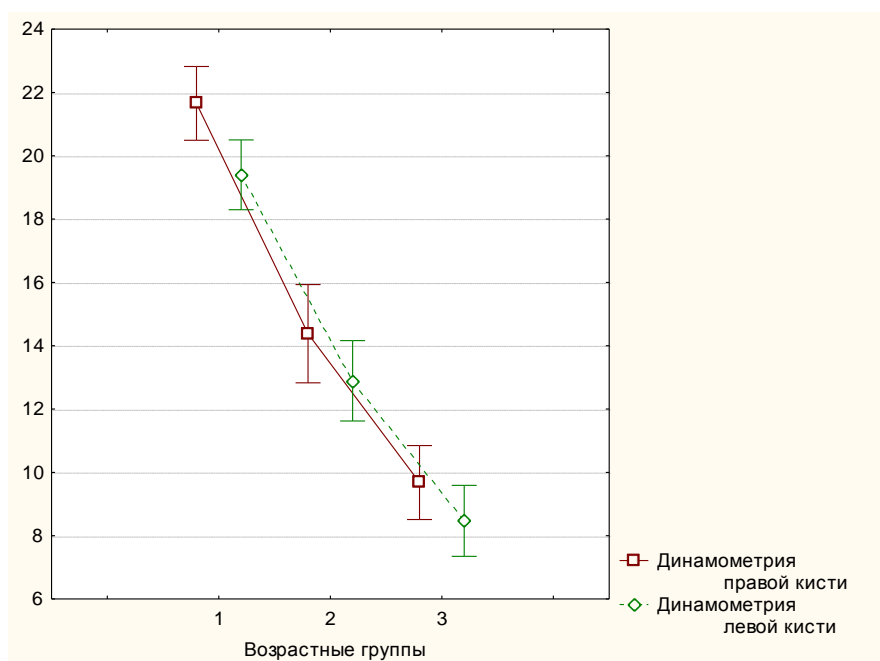


Рис.5 Возрастные изменения показателей динамометрии кисти у женщин г. Тирасполя. 1- пожилой возраст; 2 – старческий возраст; 3 – долгожители

Одновременно с ухудшением указанных функциональных показателей, свидетельствующих о снижении адаптивных резервов организма, в качестве компенсаторных положительных изменений следует отметить увеличение уровня обменных процессов у женщин в возрасте старше 90 лет (рис. 6), величина которых была получена при использовании биоимпедансного анализатора [Николаев, 2009; Akabas., Lederman, Moore, 2012; Rizzo et. al., 2005].

Средние значения удельного обмена веществ (уровень метаболизма, рассчитанный на 1 м² тела) для долгожительниц достоверно более высокие (табл. 4), по сравнению с аналогичными показателями для пожилого возраста.

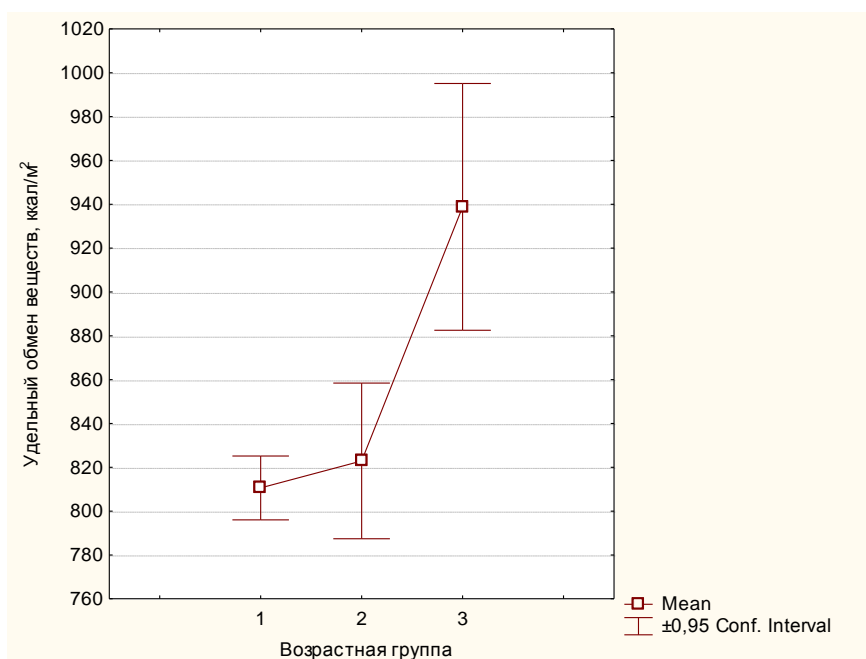


Рис. 6 Возрастные изменения уровня удельного обмена веществ у женщин г. Тирасполя. 1- пожилой возраст; 2 – старческий возраст; 3 – долгожители

На следующем этапе исследования нами были изучены функциональные характеристики дыхательной системы, с целью выявления возрастных особенностей ее изменения. Основными спирометрическими характеристиками являются: ФЖЕЛ (FVC) – форсированная жизненная емкость легких – максимальный объем воздуха, который может выдохнуть человек после максимально глубокого вдоха; ОФВ1 (FEV1) – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – самый информативный показатель спирометрии, т.к. не зависит от усилия и от размера легких испытуемых, приложенного во время маневра выдоха, что особенно важно при работе с пожилыми людьми; ОФВ1/ФЖЕЛ (FEV1/FVC) – отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких – в норме это отношение составляет 75-85%, но с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и отношение уменьшается; ПЭП (PEF) – пиковый экспираторный поток – наименее информативный показатель спирометрии, т.к. зависит от приложенного экспираторного усилия, выражается в максимальной скорости потока воздуха, однако представляет интерес с точки зрения изучения динамики

возрастных изменений (Функциональная диагностика в пульмонологии, 2009).

В таблице 5 представлены показатели перечисленных выше характеристик дыхательной системы у женщин Москвы и Тирасполя.

Таблица 5

Функциональные характеристики дыхательной системы (ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1/ ФЖЕЛ – отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких; ПЭП – пиковый экспираторный поток) у женщин

Город	ОФВ1*, л		ФЖЕЛ, л		ОФВ1/ ФЖЕЛ*, %		ПЭП, л/с	
	М	S	М	S	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 - 74 года)								
Москва	1,99	0,51	2,39	0,61	83,8	12,2	3,38	1,37
Тирасполь	2,26	0,6	2,1	0,45	89,2	11,8	3,8	1,5
Старческий возраст (75-90 лет)								
Москва	1,56	0,47	2,01	0,5	78,5	15,7	2,63	1,3
Тирасполь	0,91	0,7	1,1	0,7	61,1	9,5	1,68	1,4
Долгожители (старше 90 лет)								
Тирасполь	0,52	0,4	0,67	0,2	49,4	4,4	0,81	0,4

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, * – достоверные различия при $p < 0,05$

Как видно из полученных результатов, наблюдается отчетливое снижение показателей спирометрии у женщин разных возрастных групп. Особенно различаются наиболее значимые показатели - объем форсированного выдоха за 1 секунду (рис. 7) и отношение объем форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких, что говорит о существенных функциональных изменениях и морфологических перестройках систем, участвующих в процессах дыхания [Levitzky, 1984; Коркушко, Чеботарев, Чеботарев, 2005; Sharma, Goodwin, 2006].

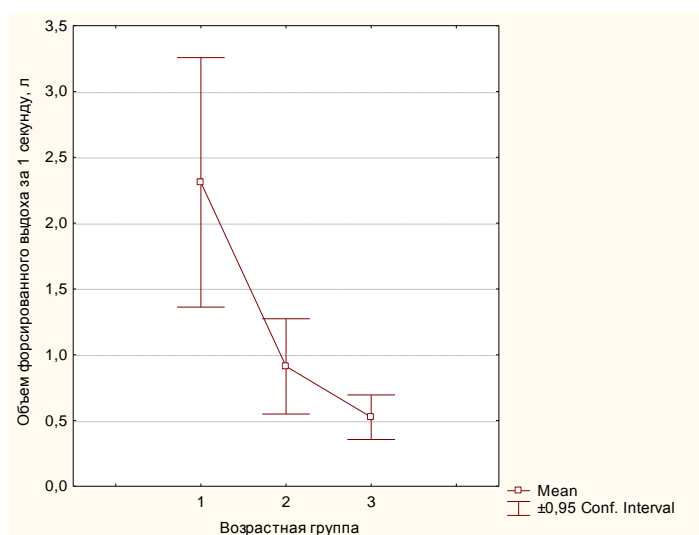


Рис. 7 Возрастные изменения объема форсированного выдоха за 1 секунду у женщин г.Тирасполя. 1- пожилой возраст; 2 – старческий возраст; 3 – долгожители

Для изучения влияния биосоциальных факторов на возрастные особенности и продолжительность жизни был проведен сравнительный анализ разных возрастных групп женщин по некоторым показателям (табл.6).

Таблица 6

Биологические и социальные характеристики в разных возрастных группах обследованных женщин г. Тирасполя

Город	Кол-во детей*		Возраст при рождении первого ребенка (лет)*		Продолжительность жизни отца (лет)		Продолжительность жизни матери (лет)	
	М	S	М	S	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 – 74 года)								
Москва	1,4	0,5	26,6	5,2	69,3	14,1	80,6	8,7
Барнаул	2,2	0,8	21,7	2,1	74,2	10,9	76,4	13,9
Тирасполь	2,0	0,8	22,8	4,2	67,4	11,3	76,4	13,8
Старческий возраст (75-90 лет)								
Москва	1,4	0,5	25,5	5,6	65,1	16,0	73,8	16,6
Барнаул	2,3	1,2	22,4	3,0	71,1	13,9	77,6	14,5
Тирасполь	2,3	0,6	22,5	4,0	74,6	13,8	78,4	16,7
Долгожители (старше 90 лет)								
Тирасполь	2,3	1,1	24,7	5,6	70,8	15,7	77,8	17,7

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, * – достоверные различия при $p < 0,05$

Признак “количество детей” оказывает двойное влияние на женское долгожительство. Он отражает степень биологической “нагрузки” на женский организм, т.к. роды – самый тяжелый и стрессовый (в данном случае имеется ввиду физиологический смысл термина) момент жизни. Количество детей в семье также является показателем социального положения семьи и степени психоэмоциональной нагрузки на женщину.

У жительниц Тирасполя и Барнаула, относящихся ко всем возрастным группам, в среднем, большее количество детей и более ранние сроки рождения первенца, чем у москвичек (табл. 6). Для московских женщин и долгожительниц Тирасполя характерны более поздние сроки рождения первого ребенка. Для долгожительниц это, возможно, связано с тем, что на период молодости долгожительниц приходилась Великая Отечественная война (1941-1945 гг.), что не могло не отразиться на заключении браков и рождении детей в этот период. Для московских женщин поздний возраст рождения первенца, по всей видимости, объясняется влиянием социально-экономических факторов и стремлением молодых женщин сначала устроиться на хорошую работу и сделать профессиональную карьеру, а уже потом заниматься устройством семьи и рождением детей.

Дополнительно были изучены социальные показатели такие, как проживание в городе (проживали в городе в течение всей жизни, приехали в город более 40 лет назад, приехали в город более 20 лет назад) и характер трудовой деятельности (физический сельский – работники сельскохозяйственного труда, физический городской – рабочие на заводах, умственный труд – учителя, врачи, библиотекари). В таблице 7 представлены частоты встречаемости этих признаков в городах Москва, Барнаул, Тирасполь.

По многим признакам отчетливых межгрупповых различий не наблюдается. Так, например, во всех исследуемых группах Москвы и Тирасполя количество женщин коренных горожанок было приблизительно

одинаково. По характеру трудовой деятельности различия между группами также незначительны.

Таблица 7

Характеристика групп по некоторым социально-экономическим признакам: месту жительства и характеру трудовой деятельности.

Город	Место жительства			Характер трудовой деятельности		
	Всю жизнь в городе	Приехали более 40 лет назад	Приехали более 20 лет назад	Физический сельский	Физический городской	Умственный
Москва	76,8%	23,2%	-	-	31,9%	68,1%
Барнаул	41,5%	12,2%	46,3%	12,2%	34,1%	53,7%
Тирасполь	84,8%	3,4%	11,7%	10,1%	29,4%	60,5%

У жительниц Тирасполя и Москвы для разных возрастных групп проведено сравнение таких показателей, как возраст наступления первых менструаций и возраст наступления менопаузы (таблица 8).

Таблица 8

Возраст наступления менархе и менопаузы у женщин разных возрастных групп.

Город	Возраст наступления менархе (лет)		Возраст наступления менопаузы (лет)	
	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 – 74 года)				
Москва	13,9	2,1	48,4	4,7
Тирасполь	14,1	1,7	44,7	4,1
Старческий возраст (75-90 лет)				
Москва	13,2	1,32	49,9	3,2
Тирасполь	14,3	2,4	49,9	5,1
Долгожители (старше 90 лет)				
Тирасполь	13,5	2,1	50,8	5,5

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение

Для долгожительниц отмечен более ранний срок наступления первых менструальных кровотечений, чем у обследованных женщин пожилого возраста и старческого возраста. При этом возраст наступления менопаузы у женщин старше 90 более поздний, что говорит о более длинном репродуктивном периоде у долгожительниц.

3.2. Возрастные изменения морфофункциональных показателей у мужчин

Для мужчин трех городов: Москвы, Барнаула и Тирасполя (также как и для женщин) были проанализированы возрастные изменения. В таблице 9 представлены средние значения показателей телосложения и компонентного состава тела, определяющих общее физическое развитие, в трех возрастных группах обследованных мужчин.

Поскольку в каждом из обследованных городов долгожителей было очень мало, все они были объединены в общую группу (N=14).

Возрастные изменения морфофункциональных признаков в группе мужчин происходят в том же направлении, что и у женщин. Наблюдается снижение массы тела от группы пожилого возраста к долгожителям, причем значительная доля в этом процессе принадлежит жировой массе, которой у долгожителей значительно меньше, чем у мужчин младших возрастов.

Однако мы не наблюдаем существенных изменений в скелетно-мышечной и активной клеточной массе. Значения индекса соотношения обхвата талии и обхвата бедер с возрастом почти не изменяется, у мужчин сохраняются устойчивые андронидные особенности формы тела.

Помимо соматических признаков, были проанализированы функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и динамометрия кисти (табл. 10).

Таблица 9

Показатели телосложения у мужчин разного возраста

	Масса тела, кг		Длина тела, см		ИМТ, кг/м ² *		Обхват талии, см		Обхват бедер, см		Отношение: обхват талии / обхват бедер*		Жировая масса, кг*		Скелетно-мышечная масса, кг		Активная клеточная масса, кг	
	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 – 74 года)																		
Москва	82,3	9,4	169,0	6,2	28,8	2,5	101,9	6,5	104,3	7,3	0,98	0,03	20,3	6,7	29,4	1,7	37,7	5,7
Барнаул	83,7	17,9	169,4	5,6	29,1	5,4	102,0	13,3	103,5	8,7	0,98	0,07	22,2	10,7	29,4	3,6	35,4	5,2
Тирасполь	86,2	15,4	167,1	5,7	30,8	4,8	104,7	11,5	105,1	8,3	0,99	0,07	23,3	9,0	29,6	4,3	38,6	6,4
Старческий возраст (75 – 90 лет)																		
Москва	77,7	6,9	167,2	4,0	27,3	0,8	101,0	5,6	103,7	2,7	0,97	0,03	19,2	2,7	25,6	4,2	34,7	7,4
Барнаул	77,8	13,4	165,8	5,6	28,3	4,2	101,6	11,5	100,7	6,9	1,0	0,07	19,7	7,9	26,6	4,2	31,4	5,2
Тирасполь	82,0	17,7	165,3	9,5	29,6	3,0	98,7	8,6	105,7	7,8	0,9	0,03	20,7	6,7	28,1	6,0	33,5	6,5
Долгожители (старше 90 лет) из всех трех городов																		
Все города вместе	69,1	13,2	161,3	5,7	26,5	5,1	97,0	11,7	99,3	7,6	0,97	0,09	16,1	12,4	27,7	13,0	34,8	10,3

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, *достоверные различия (p<0,05)

Таблица 10

Функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы (САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений) и динамометрия кисти у мужчин разных возрастных групп

	САД, мм рт ст		ДАД, мм рт. ст.		ЧСС, уд. мин		Динамометрия правой кисти*, кг		Динамометрия левой кисти*, кг		Удельный обмен веществ	
	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 - 74 года)												
Москва	136,7	8,7	86,1	7,9	80,1	14,1	35,0	8,0	29,9	8,7	949,6	126,7
Барнаул	142,0	21,0	81,4	12,4	68,7	12,8	34,6	9,2	29,4	9,1	902,1	85,8
Тирасполь	147,7	16,9	79,2	8,7	73,3	16,1	29,8	8,4	28,5	9,6	950,7	89,7
Старческий возраст (75-89 лет)												
Москва	135,5	8,8	78,0	8,5	68,0	12,5	28,7	6,2	26,3	5,8	937,4	106,4
Барнаул	142,1	21,7	73,3	10,6	65,5	10,5	22,8	7,0	21,2	5,7	879,0	83,6
Тирасполь	152,0	28,9	70,7	12,1	71,0	4,6	20,3	9,0	22,0	2,0	899,7	96,7
Долгожители (старше 90 лет)												
Все города вместе	165,1	35,1	74,0	7,5	70,2	17,9	15,7	7,3	14,2	6,6	1002,9	139,8

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, *достоверные различия ($p < 0,05$)

Анализ данных функциональных признаков показал ярко выраженные возрастные изменения в показателях систолического артериального давления при переходе от групп старческого возраста к долгожителям. Значительными оказались изменения и в динамометрии кисти (рис. 8).

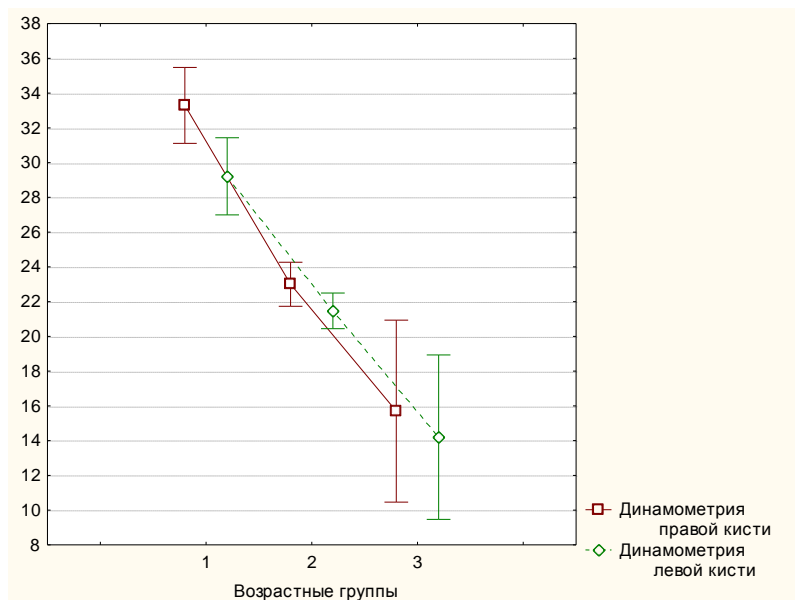


Рис. 8 Возрастные изменения показателей динамометрии кисти у мужчин. 1- пожилой возраст; 2 – старческий возраст; 3 – долгожители

У мужчин мы наблюдаем такую же тенденцию, что и у женщин: уменьшение количества скелетно-мышечной массы не обладает той же интенсивностью, что снижение динамометрии кисти. Функциональные возрастные изменения проявляются существенно больше, чем возрастные изменения компонентного состава тела (морфологические изменения). Таким образом, мы обнаруживаем отчетливые возрастные функциональные перестройки в мышечной системе, которая теряет часть своих возможностей. Для мужчин-долгожителей также отмечено небольшое увеличение показателя удельного обмена веществ, что, как предполагалось ранее, мы считаем проявлением компенсаторных механизмов старения.

В таблице 11 представлены характеристики дыхательной системы у мужчин Москвы и Тирасполя.

Таблица 11

Функциональные характеристики дыхательной системы (ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1/ ФЖЕЛ – отношение объем форсированного выдоха за 1 секунду и форсированная жизненная емкость легких; ПЭП – пиковый экспираторный поток) у мужчин

Город	ОФВ1, л		ФЖЕЛ, л		ОФВ1/ ФЖЕЛ, %		ПЭП, л/с	
	М	S	М	S	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 - 74 года)								
Москва	2,68	0,6	3,7	0,7	85,9	12,5	5,5	2,3
Тирасполь	2,4	0,7	2,7	0,67	91,0	8,0	5,5	2,0
Старческий возраст (75-90 лет)								
Москва	2,45	0,77	3,23	0,46	75,5	20,7	5,2	3,5
Тирасполь	2,9	0,5	3,2	0,6	90,5	3,7	6,1	1,8
Долгожители (старше 90 лет)								
Оба города	0,56	0,4	0,74	0,48	38,4	22,4	0,89	1,23

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение

Для московской группы (как более многочисленной по сравнению с Тирасполем) характерна тенденция уменьшения с возрастом всех показателей дыхательной системы.

Для определения генетической предрасположенности к увеличению продолжительности жизни и долгожительству были проанализированы данные о продолжительности жизни обоих родителей у обследованных мужчин (табл. 12).

Таблица 12

Продолжительность жизни родителей в разных возрастных группах обследованных мужчин

Город	Продолжительность жизни отца, лет		Продолжительность жизни матери, лет	
	М	S	М	S
Пожилой возраст (60 - 74 года)				
Москва	66,1	19,1	74,3	11,1
Барнаул	72,5	10,1	78,6	12,1
Тирасполь	67,5	16,8	75,1	11,6
Старческий возраст (75-89 лет)				
Москва	72,8	18,7	86,0	15,6
Барнаул	74,4	12,6	76,5	14,5
Тирасполь	77,0	12,7	79,3	6,0
Долгожители (старше 90 лет)				
Все три города	74,5	8,4	72,4	13,7

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение

Для мужчин пожилого и старческого возраста характерна большая продолжительность жизни матерей, чем отцов, причем максимальные значения она принимает в группе москвичей старческого возраста.

Также, как у женщин, дополнительно были изучены некоторые социальные показатели: проживание в городе (проживали в городе в течение всей жизни, приехали в город более 40 лет назад, приехали в город более 20 лет назад) и характер трудовой деятельности (физический сельский – работники сельскохозяйственного труда, физический городской – рабочие на заводах, умственный труд – учителя, врачи, библиотекари). Для мужской выборки добавилась еще одна характеристика трудовой деятельности: военнотружущий. В таблице 13 представлены частоты встречаемости этих признаков в городах Москва, Барнаул, Тирасполь.

Таблица 13

Характеристика групп по социальным признакам: месту жительства и характеру трудовой деятельности.

Город	Место жительства			Характер трудовой деятельности			
	Всю жизнь в городе	Приехали более 40 лет назад	Приехали более 20 лет назад	Физический сельский	Физический городской	Умственный труд	Военнотружущий
Москва	74%	13%	13%	-	13%	73%	13%
Барнаул	31%	7%	62%	24%	38%	21%	17%
Тирасполь	65%	3%	32%	21%	56%	18%	6%

Следует отметить, что наблюдаются небольшие отличия в местах жительства для мужчин г.Барнаула при сравнении с мужчинами из других городов, среди них большое число приезжих (приехали в Барнаул более 20 лет назад) из других регионов Сибири. Также выделилась группа москвичей, среди которых не встретилось ни одного индивида, который занимался бы физическим сельским трудом.

Таким образом, обобщая результаты исследования, полученные в этой главе, установлено, что для мужчин и женщин характерны общие черты возрастной изменчивости морфофункциональных признаков: при переходе

от пожилого возраста к старческому периоду онтогенеза и далее – к долгожителям наблюдается отчетливое снижение массы тела в основном за счет жировой массы, снижение силовых возможностей и увеличение удельного обмена веществ.

Глава 4. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗРАСТА И ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ

4.1. Оценка биологического возраста по комплексу морфофункциональных признаков с использованием программы «Диагностика старения. Биовозраст»

В городах Москва и Тирасполь для определения биологического возраста у мужчин и женщин от 60 до 90 лет использовалось программное обеспечение «Диагностика старения. Биовозраст», приобретенное кафедрой антропологии биологического факультета МГУ на средства гранта РФФИ № 12-06-00625-а.

Оценка биологического возраста для долгожителей не проводилась.

По результатам определения биологического возраста выделены группы с замедленными, средними и ускоренными темпами старения:

- $BV = KB \pm 4$ года – средние темпы старения;
- $BV < KB - 4$ года – замедленные темпы старения;
- $BV > KB + 4$ года – ускоренные темпы старения

Интервал ± 4 года обусловлен значениями $\pm 0,67\sigma$ в соответствии с нормальным распределением признака (Малиновский, 1948; Дерябин, 1990).

Средний паспортный возраст в каждой из трех групп женщин составил примерно 66 лет. Четвертая группа – долгожители.

После разделения на группы по скорости инволюционных процессов организма был проведен сравнительный анализ показателей телосложения и состава тела, физиологических параметров и некоторых данных анкетирования. По всем компонентам состава тела (табл. 14) выявлен отчетливый градиент изменения параметров физического развития от группы женщин с замедленными темпами старения к долгожителям.

Таблица 14

Характеристика физического развития в группах женщин с разными темпами старения (г. Тирасполь)

Группа	Масса тела (кг)		Длина тела (см)		Индекс массы тела: масса тела, кг / длина тела, м ² *		Обхват талии, см		Обхват бедер, см		Отношение: обхват талии / обхват бедер		Жировая масса, кг*		Скелетно-мышечная масса, кг*		Активная клеточная масса, кг	
	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S
Замедленный темп старения (N=32)	83,5	16,1	159,3	6,2	32,9	5,6	98,6	13,5	112,6	12,0	0,88	0,07	34,7	11,8	19,7	2,6	26,5	3,3
Средние темпы старения (N=23)	77,8	13,4	158,3	6,7	31,1	4,8	96,0	12,1	109,8	8,5	0,87	0,05	30,3	8,9	19,3	2,7	25,3	3,5
Ускоренный темп старения (N=15)	75,3	12,7	155,1	4,0	31,3	4,9	98,9	10,6	111,0	9,1	0,89	0,06	29,6	10,4	18,1	2,2	25,3	3,5
Долгожители (N=49)	58,7	11,7	148,8	7,3	26,5	4,5	90,1	11,8	98,0	9,6	0,92	0,09	16,7	7,7	16,1	5,2	24,0	7,5

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, *достоверные различия (p<0,05)

Большой интерес заслуживает результат таких изменений именно в трех группах женщин с различными темпами старения, поскольку средний паспортный возраст во всех этих группах одинаков (66 лет), и указанные показатели компонентного состава тела не учитывались программой для определения биологического возраста обследованных.

Для женщин с повышенным темпом старения наблюдается отчетливое снижение количества жировой, скелетно-мышечной и активной клеточной массы, что свидетельствует об ускорении возрастных инволютивных изменений физического развития в этой группе обследованных.

Поскольку функциональные данные сердечнососудистой системы и показатели динамометрии кисти входили в комплекс признаков, по которым определялся биологический возраст, то, анализируя табл. 15, следует обратить внимание на равномерное увеличение значений удельного обмена веществ (этот показатель не входил в программу для определения биологического возраста) от группы с замедленными темпами старения к долгожителям, что свидетельствует о нарастании компенсаторных адаптивных процессов при старении организма.

В целом, по большинству показателей (компоненты состава тела, функциональные показатели сердечно-сосудистой системы и др.) у женщин с повышенными темпами старения наблюдаются характерные возрастные изменения различных систем организма с более ранним проявлением инволютивных признаков, что указывает на тенденции более раннего перехода этих женщин от пожилого возраста к старческому, несмотря на их календарный возраст.

Таблица 15

Функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы (САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений) и динамометрия кисти в группах женщин с разными темпами старения (г. Тирасполь)

	САД*, мм рт ст		ДАД, мм рт. ст.		ЧСС*, уд. Мин		Динамометрия правой кисти*, кг		Динамометрия левой кисти*, кг		Удельный обмен веществ*	
	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S
Замедленный темп старения (N=32)	147,3	21,0	77,3	10,9	69,7	8,7	24,9	4,8	22,6	5,8	799,2	57,9
Средние темпы старения (N=23)	151,9	18,9	83,6	13,5	75,2	13,3	19,9	5,5	18,5	4,6	806,5	44,0
Ускоренный темп старения (N=15)	151,0	18,8	82,6	9,1	72,1	10,8	16,8	6,1	14,4	6,0	835,6	88,6
Долгожители (N=49)	159,3	28,3	86,1	21,5	82,4	14,3	9,4	4,0	8,3	3,8	938,8	73,6

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, *достоверные различия (p<0,05)

На следующем этапе работы нами был проведен канонический анализ с использованием наиболее информативных морфофункциональных признаков: частота сердечных сокращений, динамометрия кисти, индекс массы тела, соотношение обхватов талии и бедер, количество жировой и скелетно-мышечной массы, удельный обмен веществ. На рисунке 9 по результатам канонического анализа представлен график центральных точек для четырех групп женщин с различными темпами старения. Первая каноническая переменная (ось X) на положительном полюсе выделила группу женщин-долгожительниц, для которых характерны большие значения частоты пульса, повышенное соотношение обхватов талии и бедер, высокий уровень удельного обмена веществ. Для этой группы также отмечены весьма низкие показатели динамометрии кисти, пониженный ИМТ и относительно меньшее количество жировой и мышечной ткани. На противоположном полюсе изменчивости первой канонической переменной оказались женщины с замедленными темпами старения, т.е. самые молодые по биологическому возрасту из всех обследованных.

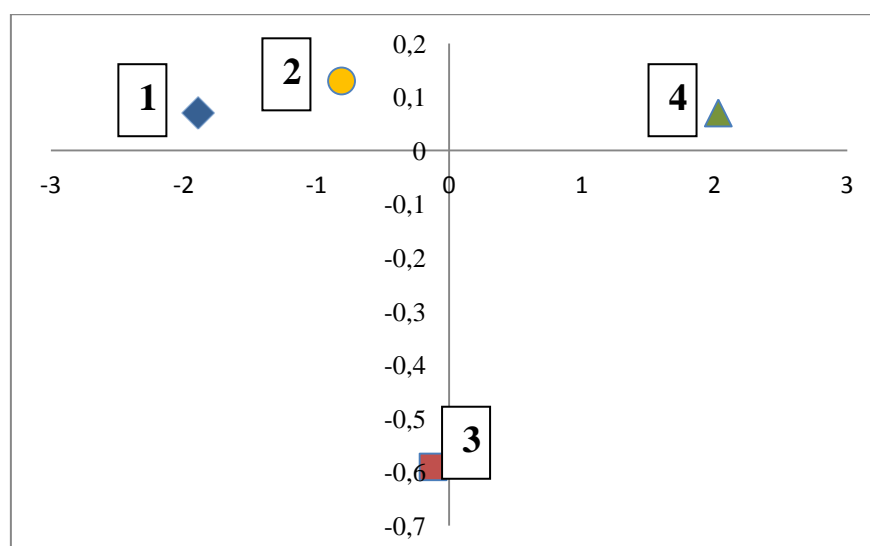


Рис. 9 Расположение центральных точек по результатам канонического анализа морфофункциональных признаков у женщин с различными темпами старения организма: 1 – замедленные темпы старения, 2 – соответствующие паспортному возрасту, 3 – ускоренные темпы старения, 4 – долгожители

Важным результатом данного анализа является обособленное положение группы женщин с ускоренными темпами старения по второй канонической переменной, согласно морфологическому смыслу которой, для этих женщин характерно повышенное значение ИМТ, избыточное количество жировой ткани, пониженная скелетно-мышечная масса и низкие значения силы сжатия кисти. Весьма обособленное положение этой группы женщин (с ускоренными темпами старения) от других выборок – с замедленными темпами старения, гармоничных своему паспортному возрасту, и долгожителей (что особенно важно) указывает о неблагоприятных процессах в организме и потенциально меньшей продолжительности жизни. Средний календарный возраст женщин с ускоренными темпами старения 66 лет, а их основные морфофункциональные характеристики приближаются к средним значениям таковых у женщин 90-летнего возраста. Именно этим женщинам, оказавшимся в группе с ускоренными темпами старения, необходимо углубленное медицинское обследование с целью выявления причин, обусловивших ранние проявления процессов старения, и назначение соответствующих рекомендаций по коррекции преждевременного старения.

По результатам сравнительного анализа некоторых биологических и социальных показателей в группах женщин с различными темпами старения выявлено, что женщины с замедленными темпами старения в трудоспособном возрасте занимались умственным трудом ($p < 0,05$), работали учителями, библиотекарями, врачами и т.д. Женщины с ускоренными темпами старения чаще других занимались физическим трудом в городе, например, работали на заводах.

В табл. 16 представлены средние значения некоторых биологических и социальных характеристик в группах женщин с различными темпами старения.

Биологические и социальные характеристики в группах женщин с разными темпами старения (г.Тирасполь)

Группы с разными темпами старения	Кол-во детей		Возраст при рождении первого ребенка, лет		Возраст наступления первых месячных, лет		Возраст наступления менопаузы, лет*		Продолжительность жизни отца, лет		Продолжительность жизни матери, лет	
Замедленный темп старения	1,8	0,6	22,6	2,8	13,9	1,6	44,1	13,1	69,7	10,1	70,9	14,4
Соответствие календарному возрасту	2,3	0,9	22,1	3,0	14,6	1,9	44,9	11,7	67,5	15,1	73,7	15,4
Ускоренный темп старения	1,7	0,5	25,4	7,3	13,4	1,3	49,7	4,9	66,6	14,6	77,6	9,6
Долгожительницы	2,3	1,1	24,7	5,6	13,7	2,2	50,6	5,2	70,8	15,7	77,8	17,7

Интересным и спорным фактором, влияющим на темпы старения женщин, является возраст рождения первого ребенка и общее количество детей. Существует точка зрения, что отсутствие детей является таким же негативным фактором, как и большое их количество (больше 4) [Le Bourg, 2007]. Ранние роды (до 20 лет) оказывают сильное влияние на женский организм, что позже может вызвать раннее появление заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем и, как следствие, привести к меньшей продолжительности жизни [Vulpitt, 1995]. Более поздние сроки рождения первенца способствуют замедлению темпов старения [Данилов, 2012; McArdle et.al., 2006; Gagnon et.al., 2009, Westendorp et.al., 1998]. Другие литературные источники опровергают подобные ассоциации [Gavrilov, Gavrilova, 1999], т.о. этот аспект требует дальнейших исследований.

По результатам нашей работы для женщин со средними темпами старения характерно большее количество детей. Следует отметить сходство этой группы с долгожительницами, у которых также больше 2 детей в семье.

Возраст наступления менопаузы у женщин достоверно связан с наличием беременностей. Если женщина не имела детей, то климакс наступает в более раннем возрасте [Thomas, 2001, Whelan et.al., 1990]. По результатам нашего исследования максимальной продолжительностью

детородного периода характеризуется группа долгожительниц, у которых возраст менопаузы самый высокий.

Гипотеза генетической предрасположенности к долгожительству может быть проверена разными способами, например, непосредственным изучением генов, его определяющих (таковые еще не обнаружены, выявлены лишь гены, полиморфизмы которых потенциально влияют на продолжительность жизни).

Одним из самых распространенных источников получения информации о генетической предрасположенности к долгожительству является изучение генеалогических данных по результатам анкетирования. У обследованных нами долгожительниц продолжительность жизни матери и отца больше, чем в остальных группах женщин (табл. 16), что подтверждает гипотезу о существовании положительной связи между возрастом дожития родителей долгожителей и самих долгожителей [Данилов, 2012; Perls, 2002]. В группах женщин с разными темпами старения (замедленные темпы старения – средние темпы – ускоренные темпы старения – долгожительницы) отчетливо прослеживается увеличение средней продолжительности жизни отца: 66,6 лет – 67,5 – 69,7 – 70,8 лет соответственно.

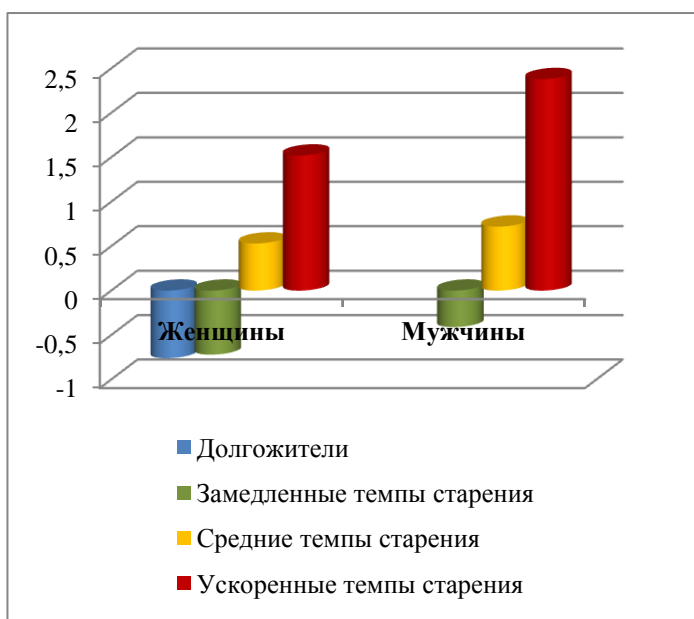
Таким образом, результаты проведенного исследования выявили тесную связь биологического возраста с морфологическими изменениями, в частности, с компонентным составом телосложения. В однородной по календарному возрасту группе выделены опережающие по биологическому возрасту женщины с ускоренными темпами старения, для которых характерно повышенное артериальное давление, пониженная динамометрия кисти, более высокий уровень обмена веществ, рождение ребенка в более старшем возрасте, меньшая продолжительность жизни отца. Для женщин старше 90 лет выявлены некоторые биологические и социальные особенности, которые могут быть связаны либо с возрастными перестройками, либо являются уникальными характеристиками, позволяющими дожить до столь высокого возраста.

4.2. Оценка биологического возраста по методу Горелкина и Пинхасова

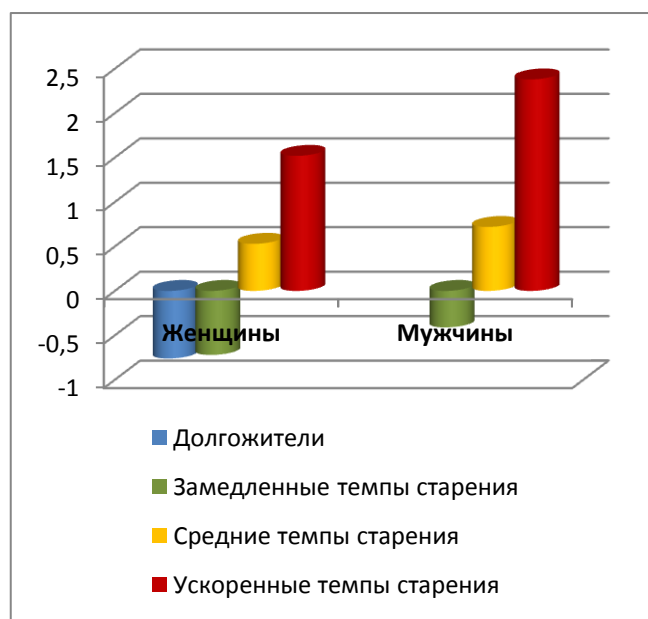
Метод Горелкина А.Г. и Пинхасова Б.Б.[2008] оценивает коэффициент скорости старения (КСС) для каждого индивида. Удобство этого метода основано на применении небольшого числа маркеров, которые являются традиционными антропометрическими измерениями и не требует применения никакого специального оборудования и программного обеспечения.

Для оценки темпов старения по указанной методике материалом послужили данные обследования мужчин и женщин 3 городов: Москвы, Барнаула и Тирасполя. По результатам оценки биологического возраста нами были выделены группы отличные по темпам старения: замедленные темпы старения, средние и ускоренные темпы старения. Отдельно приводилось сравнение женщин с группой долгожительниц Тирасполя (в возрасте от 90 до 104 лет).

У женщин и мужчин с замедленными темпами старения отмечены меньшие значения индекса массы тела (рис. 10А), пониженное количество общей жировой массы (рис. 10Б) и более высокий уровень удельного обмена веществ (рис. 10В). При этом для женщин характерно преимущественное жиросотложение на бедрах (по соотношению обхватов талии и бедер), а для мужчин – на корпусе. В группе с ускоренными темпами старения нередко наблюдались дисгармоничные варианты топографии жиросотложения: для женщин – андронидный, для мужчин – гиноидный.



А



Б



В

Рис. 10 А) Стандартизованные значения индекса массы тела (ИМТ); Б) Стандартизованные значения жировой массы (оценка с помощью биоимпедансометрии); В) Стандартизованные значения уровня удельного обмена веществ (оценка с помощью биоимпедансометрии).

По комплексу морфофункциональных признаков был проведен множественный дискриминантный анализ, результаты которого показали достоверное разделение обследованных на группы с разными темпами старения (рис.11, 12).

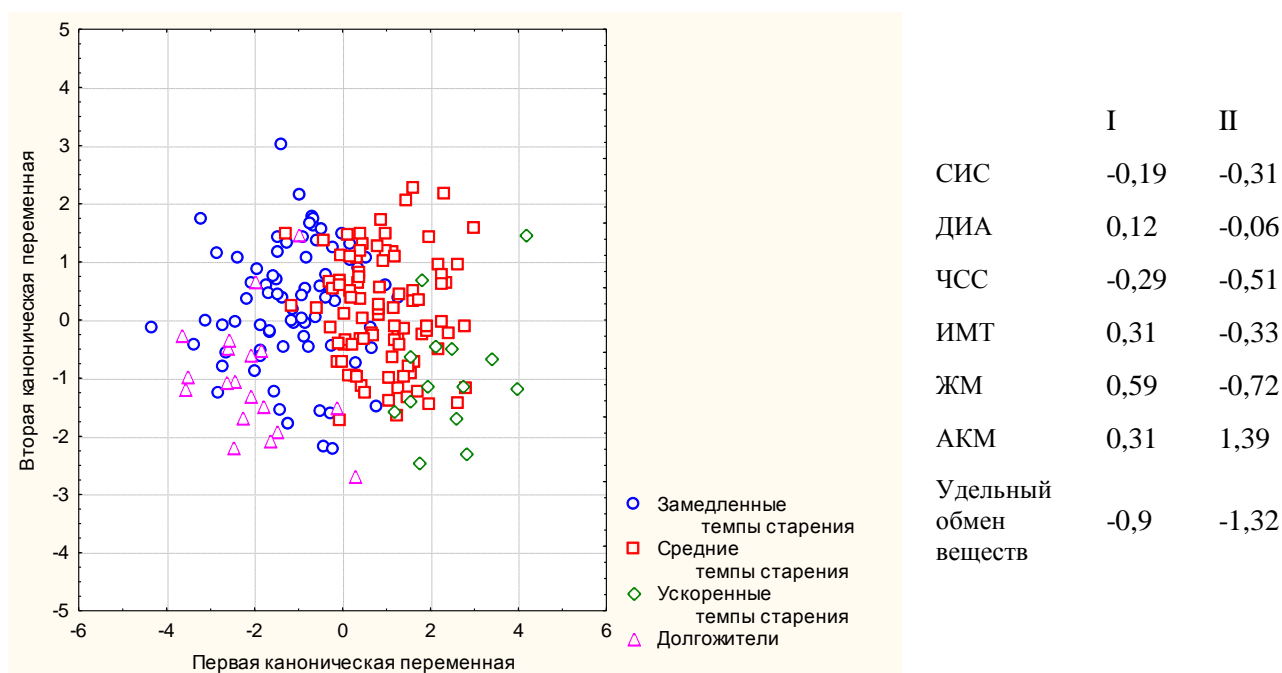


Рис. 11. Результаты множественного дискриминантного анализа морфофункциональных признаков у женщин с разными темпами старения. Примечание: СИС – систолическое артериальное давление; ДИА – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ЖМ – жировая масса; АКМ – активная клеточная масса.



Рис. 12. Результаты множественного дискриминантного анализа морфофункциональных признаков у мужчин с разными темпами старения. Примечание: СИС – систолическое артериальное давление; ДИА – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; ЖМ – жировая масса; АКМ – активная клеточная масса.

По первой канонической переменной для мужчин и женщин с ускоренными процессами инволютивных изменений (на рис. 11 и 12) характерны низкие показатели удельного обмена веществ, высокие значения индекса массы тела и жировой массы, повышенные показатели активной клеточной массы и диастолического артериального давления.

На противоположном полюсе изменчивости в женской выборке находятся женщины с замедленными темпами старения и долгожительницы, для которых характерны общие особенности телосложения: низкие значения индекса массы тела и жирового компонента телосложения, небольшое повышение систолического артериального давления, частоты пульса и высокие показатели уровня удельного обмена веществ. Для мужчин с замедленными темпами старения отмечены аналогичные тенденции.

Следует обратить особое внимание на положение долгожительниц вблизи группы женщин с замедленными темпами старения, т.е. у этих групп женщин наблюдаются общие морфофункциональные особенности.

Таким образом, особенности изменчивости показателей телосложения (метод Горелкина-Пинхасова) можно использовать как один из информативных критериев для оценки биологического возраста мужчин и женщин старше 60 лет. Для долгожительниц и женщин с замедленными темпами старения характерны общие особенности телосложения: невысокие значения индекса массы тела, пониженное количество жировой массы и более высокие показатели удельного обмена веществ.

4.3. Разработка оригинальной методики для оценки биологического возраста по комплексу показателей компонентного состава тела

После проведения оценки биологического возраста несколькими методами, отличающимися набором признаков и необходимостью специального оборудования (в одном из них применяются показатели

тотальных размеров тела, в другом – комплекс морфофункциональных показателей, для определения которых требуется специальное оборудование и программное обеспечение), была проведена попытка разработки авторской оригинальной модели (методики) для оценки биологического возраста.

Для создания модели оценки биологического возраста для женщин мы использовали группу жительниц города Тирасполь, как самую многочисленную и разновозрастную. В этой группе 133 женщины в возрасте от 60 до 104 лет. В анализ поиска признаков, подходящих для оценки биологического возраста, были включены только те женщины, для которых были измерены все морфофункциональные признаки: показатели состава тела, функциональные характеристики скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма. Всего было проанализировано 39 признаков в качестве возможно значимых для оценки биологического возраста. В окончательную группу вошло 120 женщин.

В качестве мужской выборки была выбрана группа жителей Барнаула. Для них было проанализировано 24 признака. Меньший набор признаков в мужской группе г. Барнаула по сравнению с женщинами г. Тирасполя обусловлен меньшей программой антропологического обследования в г. Барнауле (см. табл. 1 в главе «Материалы и методы исследования»). Всего было отобрано 190 мужчин в возрасте от 60 до 90 лет включительно.

По результатам анализа корреляционной матрицы в женской группе, максимальные коэффициенты корреляции с возрастом были найдены у показателей динамометрии левой и правой кистей (около -0,73), жировой массы, индекса массы тела, массы и длины тела, обхвата бедер, скелетно-мышечной массы, тощей массы, воды, удельного обмена веществ, жизненной емкости легких, остроты слуха, частоты сердечных сокращений (коэффициенты корреляции этих признаков статистически достоверны и по модулю их значения равны от 0,35 до 0,70). Данные корреляционного анализа представлены в таблице 17.

Таблица 17

Средние значения признаков и их коэффициенты корреляции с календарным возрастом

	Женщины			Мужчины		
	М	S	R	М	S	R
Возраст, лет	75,93	13,15	-	73,96	12,02	-
1. Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	155,09	24,71	0,14	141,65	21,53	0,11
2. Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	83,17	16,14	-0,05	77,15	12,34	-0,39
3. Частота сердечных сокращений, уд/мин.	75,64	12,97	-0,36	66,70	11,12	-0,13
4. Динамометрия правой кисти, кг	17,33	7,73	-0,74	29,70	10,59	-0,70
5. Динамометрия левой кисти, кг	15,67	7,36	-0,72	26,41	9,68	-0,66
6. Длина тела, см	154,63	8,19	-0,58	168,28	6,34	-0,51
7. Масса тела, кг	72,88	16,79	-0,62	81,97	15,53	-0,32
8. ИМТ, кг/м ²	30,29	5,57	-0,47	28,87	4,72	-0,12
9. Обхват талии, см	95,68	12,20	-0,32	101,74	12,00	0,00
10. Обхват бедер, см	107,07	11,20	-0,54	101,99	7,67	-0,19
11. Соотношение обхватов талии и бедер	0,89	0,07	0,24	1,00	0,07	0,19
12. Удельное сопротивление организма, Ом	59,97	25,95	0,07	55,49	24,07	-0,14
13. Фазовый угол, град.	6,69	3,72	0,14	6,82	3,50	-0,13
14. Жировая масса, кг	27,08	11,98	-0,64	21,51	9,21	-0,24
15. Активная клеточная масса, кг	25,17	5,25	-0,26	33,95	6,14	-0,54
16. Скелетно-мышечная масса, кг	18,13	4,09	-0,42	28,37	4,27	-0,36
17. Тощая масса, кг	45,80	5,97	-0,47	60,46	7,80	-0,35
18. Основной обмен веществ, ккал	1411,0 2	165,83	-0,26	1688,3 2	193,87	-0,54
19. Удельный обмен веществ, ккал/м ²	84,48	94,81	0,50	889,52	75,04	0,19

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение, R – коэффициент корреляции между значением признака и календарным возрастом, признаки с 12 по 19 получены с помощью биоимпедансометрии

Для уменьшения числа признаков мы проанализировали попарные корреляции между выбранными 19-ю показателями. Максимальными попарными корреляциями обладали следующие признаки: показатель динамометрии правой и левой кистей, масса тела и окружность бедер; индекс массы тела, обхват бедер, жировая масса и масса тела; с высокими и очень

высокими коэффициентами в эту же группу входят тощая масса и вода (0,999). Для всех сочетаний признаков характерны достоверные коэффициенты корреляции более 0,86. На заключительных этапах анализа признаки с высокой взаимной (попарной) корреляцией были исключены.

У мужчин анализ связи признаков с возрастом выявил меньшие корреляции. Было найдено, что достоверные корреляции больше 0,5 характерны для показателей динамометрии правой и левой кистей, длины тела, активной клеточной массы и основного обмена веществ. Такие признаки как масса тела, скелетно-мышечная масса, жировая и тощая масса выявили достоверную, но невысокую корреляцию.

Для дополнительной оценки связи различных признаков с хронологическим возрастом был проведен факторный анализ методом главных компонент с включением сначала всех 39 признаков у женщин и 24 у мужчин. Для женщин было выделено 11 компонент. Доля суммарной вариации признаков, учитываемая первой компонентой, составила 27,5% (дисперсия 11,3). Нагрузка для хронологического возраста по первой главной компоненте составила -0,7. Таким образом, именно этот показатель нами будет в дальнейшем использоваться как оценка биологического возраста. Достаточно высокие нагрузки (по модулю более 0,6) были получены для следующих признаков: показатель динамометрии левой и правой кистей, длина тела, масса тела, индекс массы тела, обхваты талии и бедер, жировая масса, скелетно-мышечная масса, тощая масса, вода (все нагрузки имеют знак, противоположный нагрузке на возраст).

По результатам компонентного анализа у мужчин было выявлено 6 компонент, но только у двух первых были достаточно высокие дисперсии (9,79 и 4,92 соответственно, процент изменчивости: 39,2% и 19,7%). Однако, при анализе нагрузок было выявлено, что первая компонента описывает комплекс признаков, связанных с развитием жировой и мышечной тканей: масса тела, индекс массы тела, обхваты талии и бедер, активная клеточная масса, жировая масса, тощая масса и другие имели высокие и очень высокие

нагрузки (более 0,7). При этом нагрузка на возраст составила 0,5. Вторая компонента имела большую нагрузку на возраст (-0,66) и положительные достаточно значимые нагрузки на показатели динамометрии обеих рук, удельное сопротивление организма, фазовый угол и удельный обмен веществ. Дополнительно к выбранным признакам по корреляции с возрастом, можно рассмотреть фазовый угол, удельное сопротивление и удельный обмен веществ вместо основного.

При выборе показателей для оценки биологического возраста необходимо максимально уменьшить число признаков, исключив высоко связанные между собой признаки и оставив максимально информативные [Vulpitt, 1995; Nakamura, Miyao, 2007]. Для этого нами был проведен анализ частных корреляций и пошаговый регрессионный анализ. В женской группе были вычислены частные попарные корреляции для возраста, индекса массы тела, окружности бедер, жировой массы, тощей массы, воды (попарные корреляции этих признаков превышали 0,75), с исключением влияния массы и длины тела. Максимальную частную корреляцию с возрастом показали жировая масса, тощая масса и вода, при этом их взаимные корреляции оказались больше 0,99. Для выбора одного из этих трех переменных мы вычислили частные корреляции с последовательным исключением одного из признаков. Наименьшие частные корреляции показало исключение жировой массы. Таким образом, максимально целесообразно выбирать именно этот признак.

Таким образом, после исключения взаимно коррелированных признаков из дальнейшего анализа (с оставлением показателей, максимально коррелированных с хронологическим возрастом), для женщин были выбраны следующие признаки в качестве самых подходящих для оценки биологического возраста: показатель динамометрии правой кисти, длина и масса тела, окружность талии, жировая масса (в сравнении с тощей массой большие коэффициенты корреляции), скелетно-мышечная масса, удельный обмен веществ.

Для проверки качества выбранных признаков и их связи с возрастом, были вычислены коэффициенты детерминации (КД). При включении последних перечисленных признаков, КД был равен 82%. При сравнении разных наборов (включении дополнительных параметров или изменение одних на другие), был сделан вывод, что включение удельного обмена веществ лучше, чем основного, а добавление активной клеточной массы, частоты сердечных сокращений и других признаков не увеличивает достоверности результатов.

По результатам проведенных анализов в мужской выборке, максимальный КД был получен для следующего набора признаков: показатель динамометрии правой кисти, длина и масса тела, обхват талии, жировая масса, активная клеточная масса, удельный обмен веществ. Исключение из набора основного обмена связано с его очень высокой корреляцией с активной клеточной массой, аналогично фазовый угол коррелирует с удельным обменом; дополнительное включение скелетно-мышечной массы не добавляет достоверности рассчитываемой модели. Коэффициент множественной регрессии для такого набора признаков с возрастом равен 0,79, коэффициент детерминации 62,8%.

Уравнения для расчета биологического возраста.

Для женской группы был проведен факторный анализ методом главных компонент для семи признаков (таблица 18): динамометрия правой кисти, длина и масса тела, обхват талии, жировая масса, скелетно-мышечная масса, удельный обмен веществ. Численность группы составила 120 человек, возраст от 60 до 104 лет.

По результатам анализа для женщин выделена первая главная компонента. Ее дисперсия составила 4,43, процент изменчивости признаков, которые она описывает: 63,2%. Нагрузки для всех признаков, кроме удельного обмена отрицательные, для удельного обмена: 0,69. Максимальные нагрузки по модулю наблюдаются у массы тела и жировой массы (более 0,9).

Результаты компонентного анализа, средние значения и средние квадратичные отклонения для выбранных признаков в группах мужчин и женщин

	Мужчины			Женщины		
	Нагрузки на компоненту	М	S	Нагрузки на компоненту	М	S
Динамометрия правой кисти, кг	-0,48	28,44	10,59	-0,70	17,29	7,71
Длина тела, см	-0,65	167,93	6,50	-0,78	154,80	8,05
Масса тела, кг	-0,97	80,81	14,69	-0,96	73,21	16,93
Обхват талии, см	-0,79	101,41	11,46	-0,77	95,64	12,20
Жировая масса, кг	-0,90	20,95	8,66	-0,92	27,39	12,00
Активная клеточная масса (для мужчин) / Скелетно-мышечная масса (для женщин), кг	-0,76	33,64	5,82	-0,71	18,13	4,08
Удельный обмен веществ, ккал/м ²	0,18	891,86	75,59	0,69	845,33	94,65
Собственное число	3,64	-	-	4,43	-	-
Описываемый процент	52%	-	-	63,2%	-	-

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение

Поскольку компонентный анализ осуществляется для нормированных значений, для расчета биологического возраста (БВ) в годах, необходимо подставить индивидуальные абсолютные значения признаков в следующее уравнение:

$$БВ = \sum_i x_i * \frac{c_{x_i} * \sigma_{ПВ}}{\sigma_{x_i}} - (M_{ПВ} - \sum_i \frac{M_{x_i} * c_{x_i} * \sigma_{ПВ}}{\sigma_{x_i}}),$$

где x_i – индивидуальные значения i -го признака, вошедшего в уравнение, M_{x_i} – среднее значение i -го признака, σ_{x_i} – среднее квадратичное отклонение i -го признака, c_{x_i} – факторный коэффициент i -го признака, $M_{ПВ}$ – среднее значение паспортного возраста, $\sigma_{ПВ}$ – среднее квадратичное отклонение паспортного возраста. В этом уравнении происходит последовательное умножение индивидуальных значений признаков на некие рассчитанные коэффициенты, затем отнимается неизменный свободный член.

В уравнении в первую очередь происходит нормирование индивидуальных значений по каждому признаку, а затем значения приводятся к годам, умножением на $\sigma_{ПВ}$ и прибавлением среднего значения паспортного возраста ($M_{ПВ}$).

Таким образом, получено уравнение для расчета значений биологического возраста для женщин:

$$BV = - 0,271 * \text{Динамометрия правой кисти} - 0,292 * \text{Длина тела} - 0,17 * \text{Масса тела} - 0,189 * \text{Окружность талии} - 0,23 * \text{Жировая масса} - 0,521 * \text{Скелетно-мышечная масса} + 0,022 * \text{Удельный обмен веществ} + 153,086$$

Уравнение для расчета значений биологического возраста для мужчин:

$$BV = - 0,146 * \text{Динамометрия правой кисти} - 0,326 * \text{Длина тела} - 0,215 * \text{Масса тела} - 0,225 * \text{Окружность талии} - 0,335 * \text{Жировая масса} - 0,42 * \text{Активная клеточная масса} + 0,008 * \text{Удельный обмен веществ} + 188,573$$

В наши уравнения расчета биологического возраста вошли масса тела, показатели содержания жировой ткани и отдельно показатели активной клеточной массы для мужчин и скелетно-мышечной массы для женщин. Многими авторами показаны достоверные изменения (уменьшение) в массе тела с возрастом для людей старше 60-ти лет. В своей работе V.A. Hughes [2004] отмечает, что для мужчин более выражено изменение с возрастом безжировой ткани, что связано с падением уровня физической активности, в то время как для женщин такая тенденция не просматривается.

С возрастом изменяется и топография жировотложения [Baumgartner, 1993; Schwartz, 1990; Gába, Přidalová, 2014]. Было показано, что обхват талии в меньшей степени связан с величиной общего жировотложения, но отражает изменение топографии жировотложения [Hughes et al., 2004]. Таким образом, включение в модель расчета биологического возраста и обхвата талии, и величины, характеризующей общее содержание жира в организме позволяет учитывать изменение не только общего его содержания, но и топографии.

Стоит отметить, что коэффициенты в полученных нами уравнениях для мужчин и женщин в целом очень похожи. Заметные различия наблюдаются

только для двух признаков – динамометрии и удельного обмена веществ. Важно отметить, что рассчитанные коэффициенты связаны с величинами нагрузок на главную компоненту при анализе (таблица 18) – у женщин нагрузки на эти два признака несколько выше. Вклад этих признаков для биологического возраста мужчин оказывается меньше, чем для женщин. Это может быть следствием большего вклада у мужчин массы тела и активной клеточной массы (по сравнению со скелетно-мышечной массой у женщин).

Многие исследователи отмечают, что по физическому состоянию, физиологическим и иммунологическим показателям, люди, преодолевшие рубеж в 90 лет, значительно отличаются от людей умерших в более раннем возрасте и характеризуются «более здоровыми» показателями [Shimokata et al., 1988; Rizzuto et al., 2012]. По результатам нашего исследования с использованием полученных формул для определения биологического возраста у долгожителей, оказалось, что для них характерно значительное замедление темпов старения. Средний возраст составил 92,9 лет, а биологический возраст не превышал 88,5.

Таким образом, в нашем исследовании разработаны и апробированы оригинальные формулы для расчета биологического возраста мужчин и женщин от 60 до 100 лет. Предложенная методика преимущественно основана на показателях компонентного состава тела, выгодно отличается удобством, простотой, малыми финансовыми и временными затратами, возможностью ее использования для массовых антропологических обследований, а также для оценки биологического возраста у долгожителей.

Глава 5. ОСОБЕННОСТИ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Для оценки различий в темпах старения у мужчин и женщин была выбрана группа москвичей, прошедших комплексное обследование с проведением оценки биологического возраста при помощи компьютеризированной программы «Диагностика старения. Биовозраст».

Для корректного сравнения темпов старения у мужчин и женщин, были отобраны данные для мужчин и женщин с общим диапазоном календарного возраста (от 60 до 95 лет).

В таблице 19 представлены данные физиологических характеристик: сердечно-сосудистой системы, динамометрии кисти и удельного обмена веществ.

Таблица 19

Основные физиологических характеристики сердечно-сосудистой системы, динамометрии кисти и удельного обмена веществ мужчин и женщин г. Москвы

	Систолическое артериальное давление, мм рт.ст		Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст		Частота сердечных сокращений, уд. мин		Динамометрия кисти*, кг		Удельный обмен веществ*, ккал/м ²	
	М	S	М	S	М	S	М	S	М	S
Мужчины	136,8	9,6	82,5	8,5	76,3	14,4	31,2	8,3	942	8,1
Женщины	138,8	16,5	84,2	10,0	74,9	10,8	20,5	6,1	835	5,4

Примечание: М – среднее арифметическое значение, S – среднее квадратичное отклонение

Средние значения по систолическому и диастолическому артериальному давлению, частоте сердечных сокращений мужчин и женщин отличаются незначительно, что согласуется с литературными данными об отсутствии резких различий в возрастных изменениях сердечно-сосудистой системы у мужчин и женщин в старших возрастных группах. Согласно медицинским данным для женщин до наступления менопаузы характерны более низкие значения систолического артериального давления и частоты пульса. После наблюдается увеличение этих показателей вследствие

прекращения защитного действия эстрадиола (подробнее см. в главе 1 «Обзор литературы»).

Различия в силовых возможностях объясняются, прежде всего, половой спецификой: для мужчин свойственны большие показатели динамометрии кисти, что объясняется большим развитием мускулатуры. Однако нами было обнаружено более интенсивное возрастное изменение показателей динамометрии кисти у мужчин, чем у женщин (рис.13).

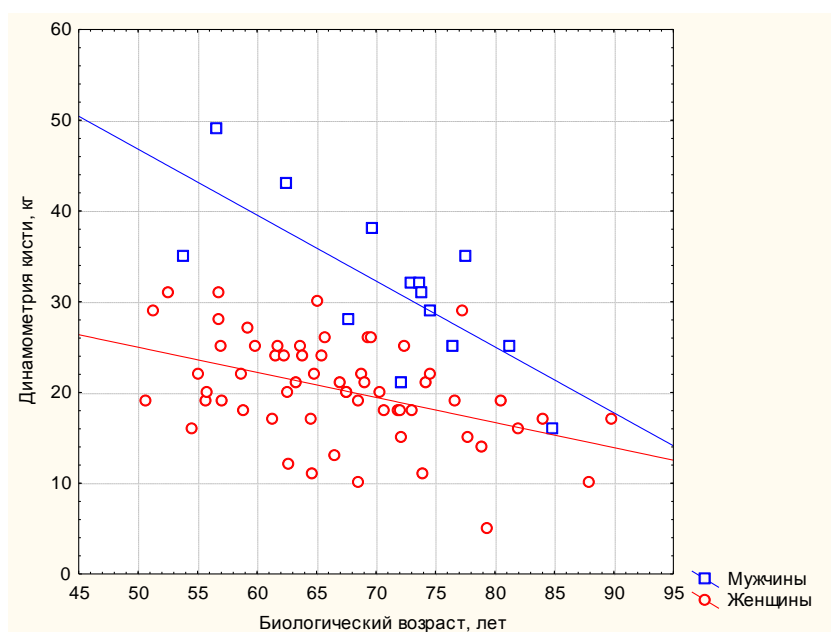


Рис. 13. Динамика возрастных изменений показателей динамометрии кисти у мужчин и женщин г. Москвы

Определяющую роль в обнаруженном явлении играет изменение в показателях состава тела. Отечественными и зарубежными учеными было выявлено уменьшение массы тела при переходе к старшим возрастным группам, однако, во всех возрастных периодах для женщин характерно большее количество жировой ткани, а для мужчин – мышечной.

Рассмотрим возрастные изменения в показателях индекса массы тела и соотношения обхвата талии и бедер у мужчин и женщин. Как уже говорилось выше, соотношение обхватов талии и бедер отражает степень проявления полового диморфизма, показатель андроморфии и геникоморфии. Для

женщин наиболее гармоничными являются значения индекса в диапазоне от 0,6 до 0,8, морфологически выражающиеся в узкой талии и широких бедрах (форма тела «груша»). Значения больше 0,8 указывают на увеличение общего количества жира отложения на корпусе (преимущественно на животе) и на усиление признаков андроморфии – изменение топографии жира отложения от женского варианта (преобладание на бедрах) к мужскому (локализация жира на корпусе, форма тела «яблоко»). Для мужчин нормальные вариации индекса составляют от 0,8 до 1,0.

Полученные значения этого индекса для обследованных женщин свидетельствуют о возрастном увеличении подкожного жира в области живота. Можно предположить, что для обследованных женщин с возрастом характерна склонность к андроморфному варианту телосложения.

На следующем этапе исследования нами была проанализирована интенсивность возрастных изменений в работе органов чувств на примере изменений остроты слуха. На рисунке 14 представлен график изменений остроты слуха у мужчин и женщин.

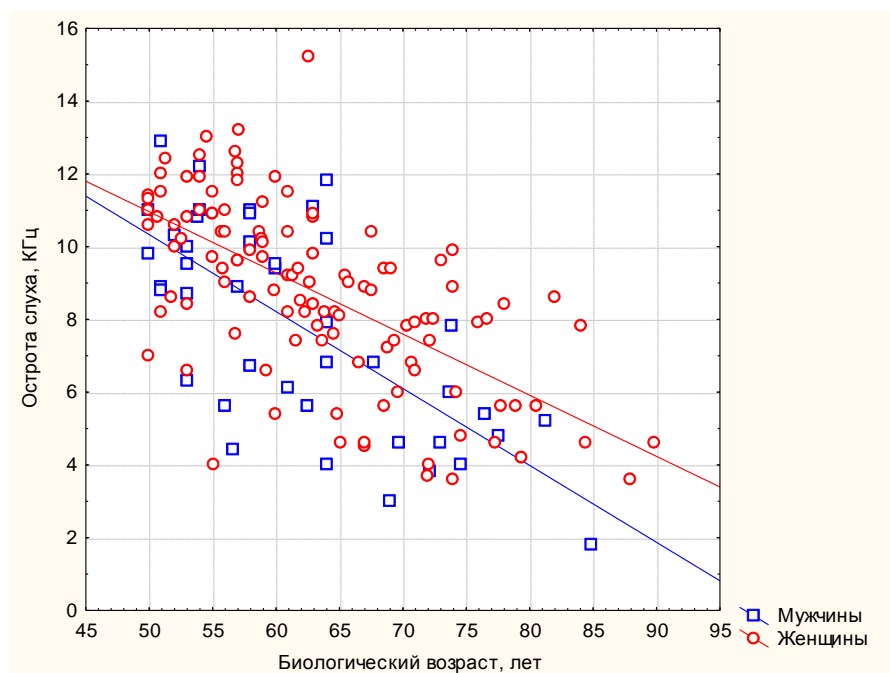


Рис. 14 Динамика возрастных изменений остроты слуха у мужчин и женщин г.Москвы

Как видно из представленного графика интенсивность изменения слуха у мужчин выше, чем у женщин, что согласуется с данными других исследователей. По данным зарубежных коллег, занимающихся проблемами старения, ускорение потери слуха у мужчин обнаруживается в возрасте от 20 до 30 лет, а у женщин после 50. У мужчин в отличие от женщин отмечается меньшая слуховая чувствительность для представителей одной и той же возрастной группы. Считается, что немаловажную роль в этом играют социальные факторы. Женщины испытывают больший дискомфорт при нарушении слуха вследствие большей социальной активности, поэтому раньше обращают внимание на подобные отклонения и обращаются за помощью к врачам. [Garstecki, Eler, 1999, Gordon-Salant, 2005]. Существует гипотеза, согласно которой лучшая работа анализаторов у женщин связана с защитным механизмом половых гормонов, действие которых снижает оксидазную активность, защищая чувствительные нервные клетки от повреждений. Тестостерон – мужской половой гормон – такими механизмами не обладает (подробнее см. в главе 1 «Обзор литературы»).

Изучение половых различий в интенсивности изменений показателей дыхательной системы не показала различий (рис.15).

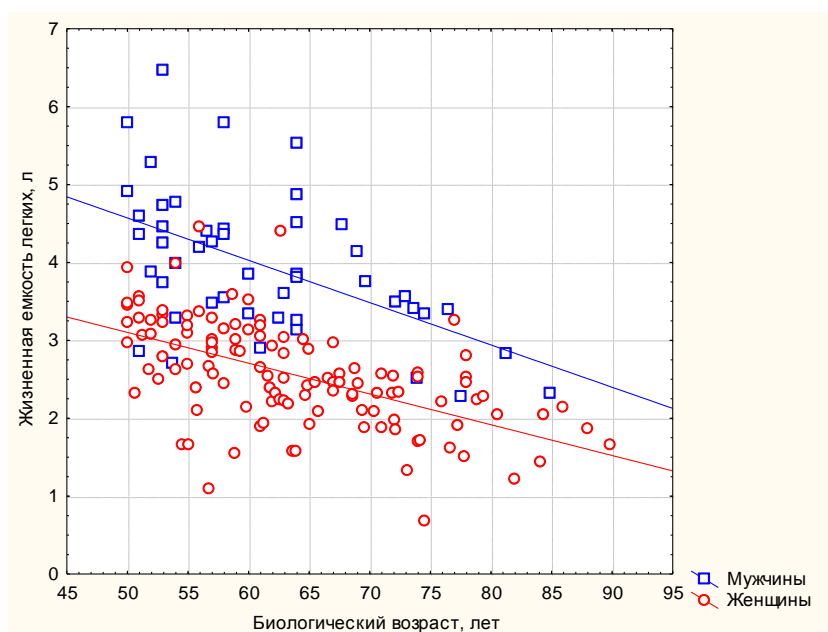


Рис.15 Динамика возрастных изменений жизненной емкости легких у мужчин и женщин г. Москвы

Для обоих полов «старение» дыхательной системы происходит одинаково, что согласуется с литературными данными об отсутствии половых особенностей протекания процессов старения в органах дыхания [Enright P.L. et.al., 1993].

На следующем этапе исследования нами были проанализированы частоты встречаемости разных вариантов темпов старения у мужчин и женщин (табл. 20).

Таблица 20

Распределение вариантов темпов старения у московских мужчин и женщин в возрасте 60 – 95 лет

Варианты темпов старения	Мужчины (N=68)	Женщины (N=157)
Замедленные темпы старения	33 (48%)	81 (52%)
Средние темпы старения	14 (21%)	47 (30%)
Ускоренные темпы старения	21 (31%)	29 (18%)

Для большей наглядности, частоты встречаемости разных вариантов темпов старения у мужчин и женщин г. Москвы представлены на рисунке 16

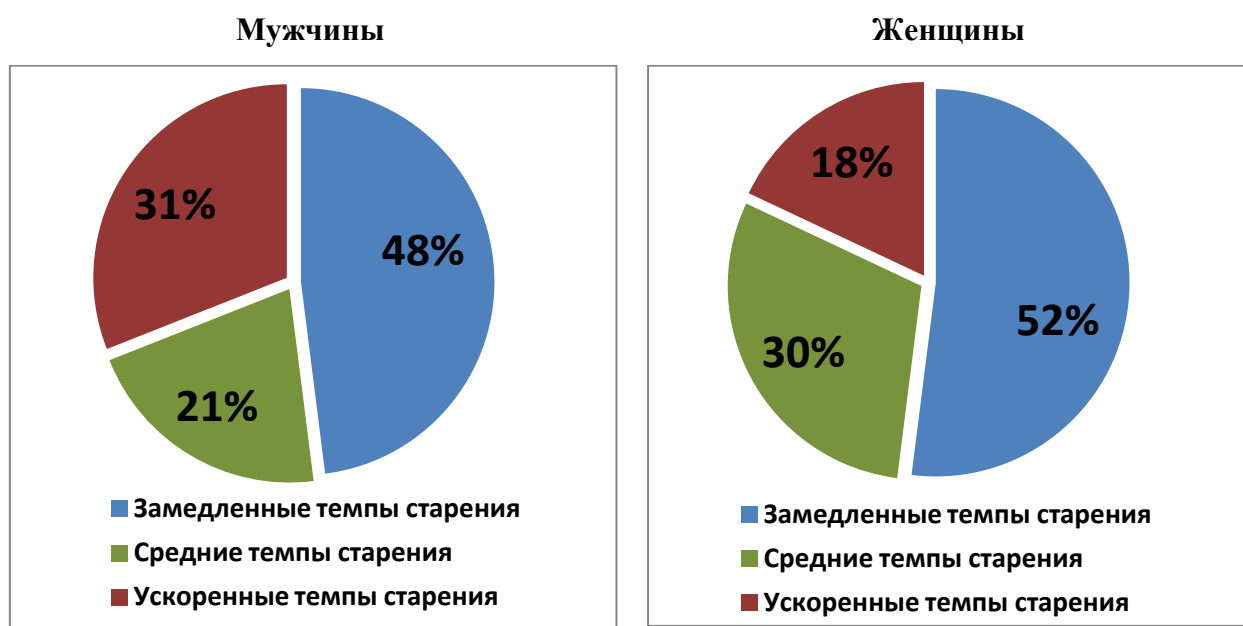


Рис.16 Распределение вариантов темпов старения у мужчин и женщин г. Москвы

Как видно из представленной диаграммы у мужчин значительно чаще встречается вариант с ускоренными темпами старения, чем у женщин, что, возможно, связано с большей чувствительностью мужчин к воздействию факторов окружающей среды. Согласно мнению многих авторов мужской пол быстрее и сильнее реагирует на стрессовые ситуации, вызванные экологическими или социальными потрясениями.

На следующем этапе исследования в соответствии с данными календарного и биологического возраста по результатам проведения регрессионного анализа было составлено уравнение для расчета должного биологического возраста в обследованной московской группе. На рисунке 17 представлены корреляционные прямые биологического и паспортного возрастов у мужчин и женщин, положение точек на которых показывает значение должного биологического возраста у конкретного индивида представленной выборки.

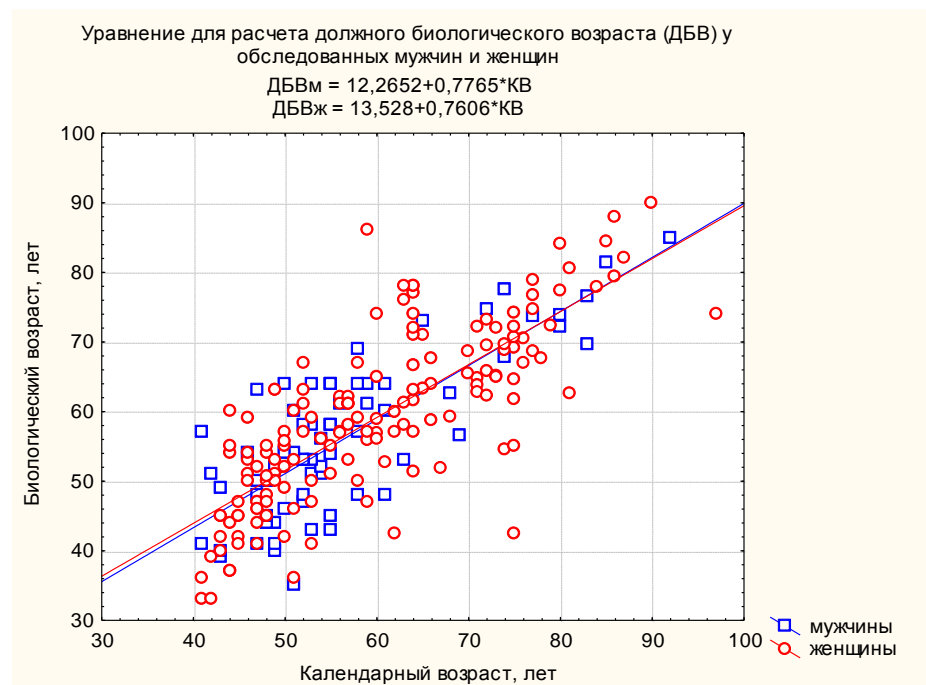


Рис. 17 Результаты регрессионного анализа биологического и календарного возрастов, позволяющие оценить значение должного биологического возраста для мужчин и женщин в обследованной группе (московской популяции)

Теоретическая и практическая значимость показателя должного биологического возраста состоит в том, что, зная календарный возраст конкретного человека, мы можем предоставить для него значение биологического возраста в соответствии с особенностями темпов старения людей из этой региональной группы (популяции). Например, календарный возраст индивида составляет 70 лет, необходимо найти местоположение соответствующей точки на прямой и таким образом узнать популяционное значение должного биологического возраста у представителей данной выборки (популяции). Для нашего испытуемого он будет составлять около 67 лет, т.е. исследуемая популяция характеризуется замедленными темпами старения. Этот результат представляет интерес, как для изучения популяционных особенностей старения, так и для индивидуальной оценки темпов старения конкретного человека.

На следующем этапе исследования был сужен возрастной интервал и отобраны люди со средними темпами старения для более детального рассмотрения различий в темпах старения мужчин и женщин (рис. 18).

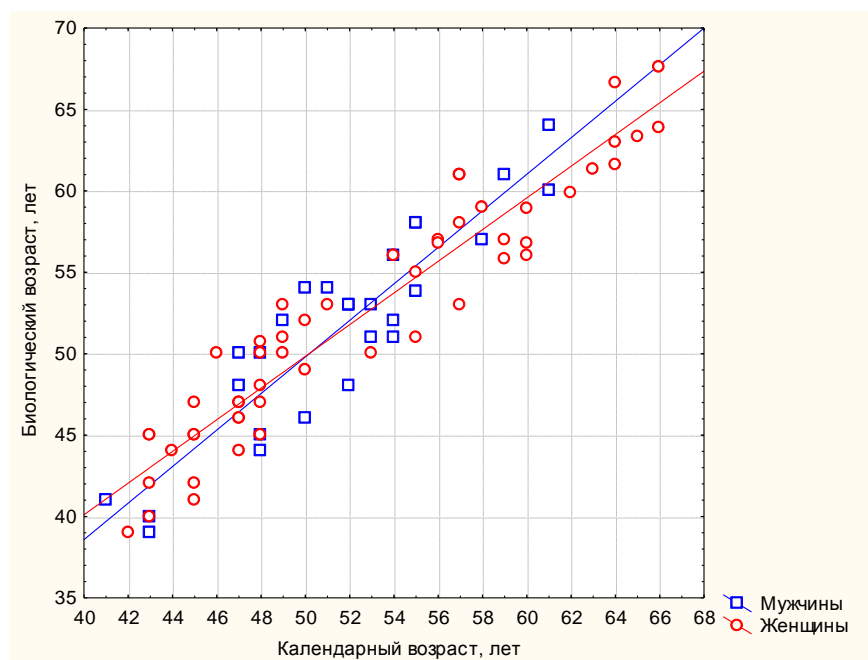


Рис.18 Динамика возрастных изменений у московских мужчин и женщин от 40 до 70 лет

На рис. 18 стал отчетливо заметен перекрест в темпах старения мужчин и женщин, после которого (наиболее отчетливо после 60-ти лет) темпы старения мужчин стали превышать темпы старения женщин.

Несмотря на то, что женщины по биологическим характеристикам после менопаузы должны стареть быстрее мужчин, мы наблюдаем вмешательство социальных факторов, которые меняют картину, что подтверждается результатами наших исследований. Согласно литературным данным при выходе на пенсию мужчины переживают сильный эмоциональный стресс, вызванный социальной невостребованностью и предклимактерическим периодом. Женщины в свою очередь продолжают вести активную социальную жизнь, в частности, в роли бабушек. Таким образом, женщины оказываются в более благоприятной психоэмоциональной обстановке для протекания процессов старения, более «счастливой» старости [Heikkinen, Kuusinen, Ruoppila, 1995].

Для выявления социально-значимых факторов, которые способны повлиять на темпы старения были проанализированы некоторые данные анкетирования (табл. 21).

Наибольшее значение показал характер трудовой деятельности: мужчины и женщины, занимающиеся всю жизнь умственным трудом, обладали меньшей скоростью старения. Для них же характерно наличие, как чаще, одного ребенка в семье. Для женщин достоверное различие между группой с замедленными и средними темпами старения показал признак «возраст рождения первого ребенка»: для первых – это более поздние сроки первых родов (в среднем 27,2 года и 25,1 соответственно).

Биосоциальные особенности московских мужчин и женщин с разными темпами старения

	Женщины		Мужчины	
	Замедленный темп старения	Средний темп старения	Замедленный темп старения	Средний темп старения
Место жительства	Живут в Москве всю жизнь или больше 40 лет	Переехали в Москву 20-40 лет назад из других регионов России	Переехали в Москву 20-40 лет назад из других регионов России	Живут в Москве всю жизнь или больше 40 лет
Работа	Умственный труд	Больше физический городской	Умственный труд	Больше физический городской
Количество детей	1	1-2	1	2
Возраст рождения первенца*	27,2	25,1	-	-

Продолжительность жизни отца и матери не показала достоверных ассоциаций с темпами старения (табл. 22).

Таблица 22

Средняя продолжительность жизни родителей мужчин и женщин с разными темпами старения

	Женщины		Мужчины	
	Замедленный темп старения	Средний темп старения	Замедленный темп старения	Средний темп старения
Продолжительность жизни отца	68,5	66,7	67,8	77,8
Продолжительность жизни матери	79,1	78,6	81,5	81,6

В женской выборке наблюдается лишь небольшая тенденция замедления темпов старения у индивидов, родители которых прожили больше.

Таким образом, скорость протекания возрастных изменений по некоторым морфофункциональным признакам имеет половую специфику: у мужчин по остроте слуха и динамометрии кисти отмечено более интенсивное развитие инволюционных возрастных изменений. У мужчин по сравнению с женщинами отмечена большая частота встречаемости индивидов с ускоренными темпами старения (31% и 18% соответственно). Более высокие темпы старения мужчин наиболее отчетливо проявляются после 60 лет, что, возможно, обусловлено социальными факторами, из которых наибольшая связь с темпами старения выявлена для характера трудовой деятельности и количества детей в семье. Мужчины и женщины с замедленными темпами старения большую часть жизни занимались умственным трудом и у них было по 1 ребенку.

Глава 6. СРАВНЕНИЕ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГОРОДОВ

Сравнительная характеристика темпов старения мужчин и женщин в гг. Москва, Барнаул, Тирасполь с оценкой биологического возраста по особенностям телосложения

На следующем этапе исследования нами были проанализированы особенности темпов старения у женщин городов Москвы, Барнаула и Тирасполя с использованием метода Горелкина и Пинхасова [2008]. Для корректного сравнения темпов старения у жителей разных городов были отобраны данные для мужчин и женщин с близкими средними значениями календарного возраста в обследованных группах. Средний паспортный возраст для исследуемых групп женщин составил: 72,8 лет для женщин Москвы, 71,1 и 72,8 для жительниц Тирасполя и Барнаула соответственно. По результатам оценки биологического возраста нами были выделены группы отличные по темпам старения: замедленная скорость старения, средняя и ускоренная скорость старения.

На рисунке 19 представлены частоты встречаемости разных вариантов темпов старения у жительниц обследованных городов.

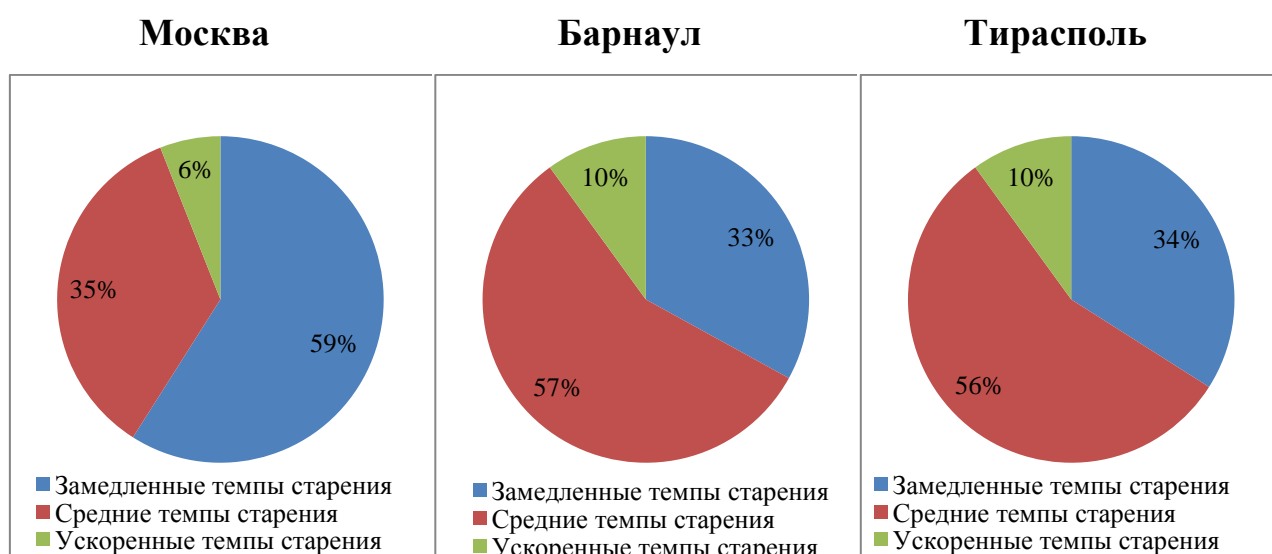


Рис. 19 Распределение вариантов темпов старения у жительниц Москвы, Барнаула и Тирасполя

Для московских женщин наиболее часто встречаются замедленные темпы старения (59%). В городах Тирасполь и Барнаул наиболее часто встречается средняя скорость старения, т.е. соответствие паспортного и биологического возрастов. Возможно, что повышенное количество женщин с замедленными темпами старения в Москве связано с лучшим социально-экономическим положением, качеством медицинского обслуживания и вниманием самих женщин к состоянию здоровья (что является признанным социальным фактором, способствующим сохранению здоровья и долголетию).

В группе мужчин средний паспортный возраст для исследуемых групп составил: 76,6 лет для Москвы, 72,4 и 76,9 для жителей Тирасполя и Барнаула соответственно. Сравнение частот встречаемости разных вариантов темпов старения у мужчин из разных городов показало результаты, аналогичные для женщин, только в меньшей степени выраженности, что связано с меньшей численностью мужских выборок.

Таким образом, выявлено, что существуют географические особенности в распределении частот встречаемости разных вариантов темпов старения: для жительниц Москвы характерны замедленные темпы старения. Ускоренные темпы инволюционных изменений в московской группе встречаются реже всего.

Сравнительный анализ показателей биологического возраста по комплексу морфофункциональных признаков у жителей Москвы и Тирасполя

У жителей Москвы и Тирасполя была проведена оценка биологического возраста с использованием программы «Диагностика старения. Биовозраст». Для жителей Барнаула указанный метод для оценки биологического возраста не был использован в связи с более ранним проведением антропологической экспедиции в этот регион и более поздним

приобретением соответствующего программного обеспечения (см. табл. 1 в главе «Материалы и методы исследования»).

Для корректного сравнения темпов старения у жителей Москвы и Тирасполя были отобраны данные для мужчин и женщин с одинаковым диапазоном значений календарного возраста в обследованных группах (от 60 до 75 лет) близкими средними значениями календарного возраста в обследованных группах. Средний паспортный возраст для москвичек составил 70 лет, для жительниц Тирасполя – 67 лет. На рисунке 20 приведены частоты встречаемости разных вариантов темпов старения для женщин Москвы и Тирасполя.

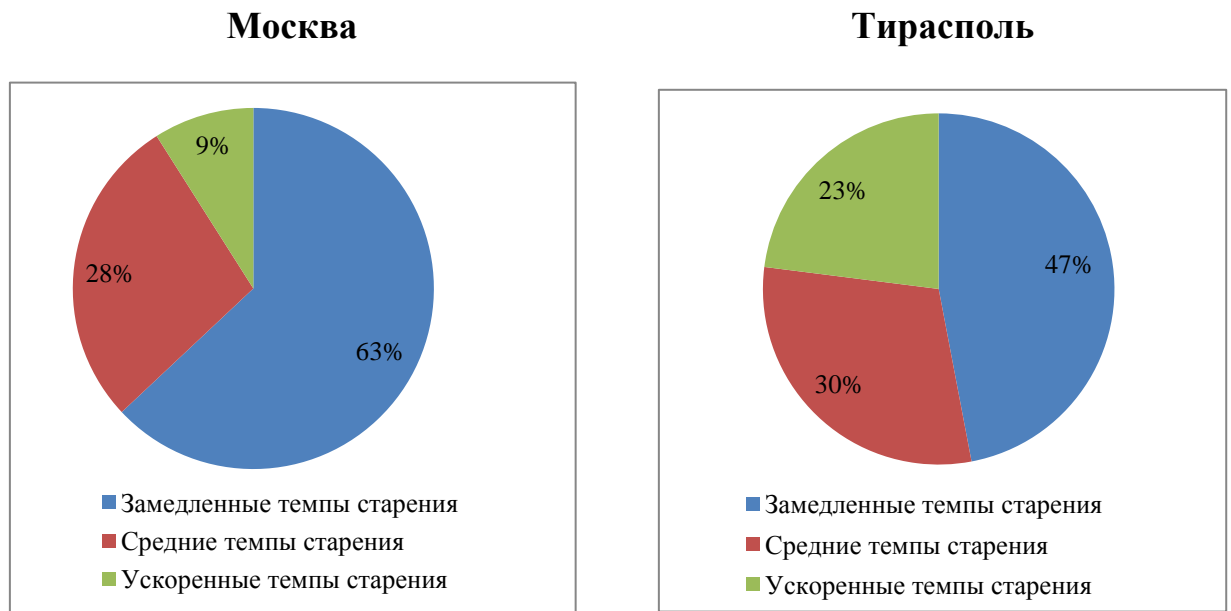


Рис. 20 Частоты встречаемости разных вариантов темпов старения у женщин Москвы и Тирасполя

Как видно из представленного рисунка, в Москве большее число женщин с замедленными темпами старения и меньшее – с ускоренным. Количество женщин с ускоренными темпами старения в Тирасполе в 2,5 раза больше, чем в Москве. Получается, что, несмотря на сложную экологическую обстановку, нагрузки, связанные с жизнью в мегаполисе, существуют другие факторы, оказывающие более сильное влияние на

скорость инволютивных процессов в московской популяции. Скорее всего, это более высокий уровень жизни, лучшее медицинское и социальное обслуживание.

Сравнение частот встречаемости разных вариантов темпов старения у мужчин городов Москвы и Тирасполя показало аналогичные результаты, которые оказались статистически недостоверными вследствие небольшой численности мужской выборки г. Тирасполя.

Для Москвы характерна большая частота встречаемости людей с замедленным темпами старения (см. рис. 20) и совсем невысокий процент с ускоренными темпами старения. Для жителей Тирасполя обнаруживается меньшая частота встречаемости замедленных темпов старения.

Однако, следует обратить внимание на то, что мужская выборка небольшая, поэтому мы можем говорить только о тенденциях.

Таким образом, для мужчин и женщин Москвы характерны замедленные темпы старения с небольшим количеством лиц с ускоренными темпами. Для жителей Тирасполя частота встречаемости людей с повышенной скоростью инволютивных изменений больше. Предположительно причиной этому являются социальные факторы: условия жизни, качество медицинского обслуживания.

Глава 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ APOE, AGT, MTHFR и др. В СВЯЗИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕМПОВ СТАРЕНИЯ МУЖИН И ЖЕНЩИН

Для изучения генетических полиморфизмов генов APOE, AGT, MTHFR и др. были проведены молекулярно-генетические анализы образцов цельной крови, полученных при проведении комплексного обследования пожилых людей и долгожителей г. Тирасполя. Всего в анализ вошли 127 образцов, из которых 12 принадлежат мужчинам, 115 – женщинам. Для использования данных о мужчинах и женщинах вместе была проведена процедура стандартизации морфофункциональных значений признаков.

7.1. Изучение связей полиморфизмов генов ApoE и FTO с особенностями телосложения

Ген APOE.

Одним из ключевых генов, потенциально связанных с продолжительностью жизни и темпами старения, является ген Аполипопротеина E, генетические полиморфизмы которого неоднократно демонстрировали ассоциации с риском развития различных заболеваний, в том числе и патологий, проявляющихся в старших возрастах (болезнь Альцгеймера). Вначале исследования мы проанализировали частоты встречаемости генотипов гена аполипопротеина E в нашей выборке (рис.21).

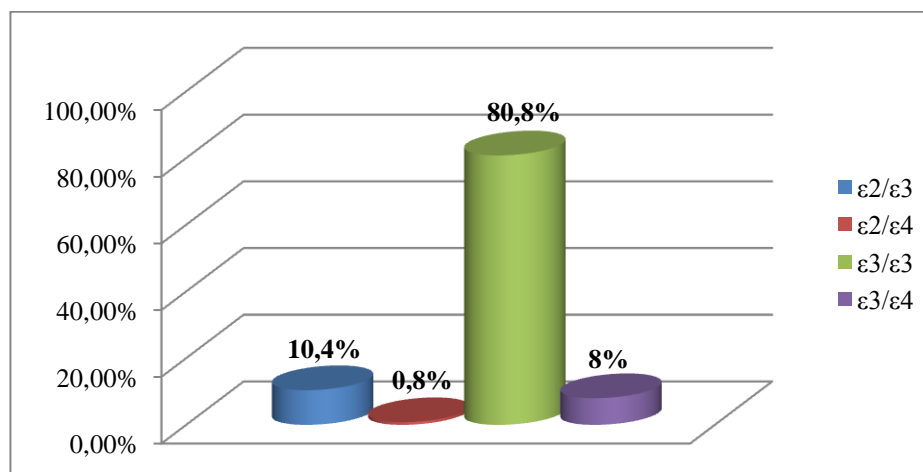


Рис. 21 Частоты встречаемости генотипов гена ApoE в исследуемой группе

Как видно на рис. 21 для большинства обследованных характерен генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$, что соответствует литературным данным о его высокой распространенности у современного населения.

Анализ ассоциаций полиморфизма генотипов APOE с морфофункциональными признаками не выявил достоверных связей: $R=0,22$ (каноническая корреляция с набором признаков), $\chi^2 = 6,7$, $p=0,99$, что, возможно, связано с весьма небольшими численностями носителей генотипов $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$ и $\epsilon 3/\epsilon 4$.

Далее был проведен сравнительный анализ частот встречаемости разных вариантов темпов старения у представителей генотипов гена APOE (табл. 22).

Таблица 22

Частоты встречаемости разных вариантов темпов старения в группах с разными генотипами гена ApoE

	Замедленные темпы старения	Средние темпы старения	Ускоренные темпы старения	Долгожители
$\epsilon 2/\epsilon 3$	34%	8%	8%	50%
$\epsilon 2/\epsilon 4$	100*			
$\epsilon 3/\epsilon 3$	26%	17%	8%	49%
$\epsilon 3/\epsilon 4$	43%	43%	14%	

Согласно полученным данным, было обнаружено, что в группе с полиморфным вариантом $\epsilon 3/\epsilon 4$ не встретился ни один долгожитель. Распространенность этого аллеля в популяциях невелика, часто его связывают с рисками развития гипертонии, увеличенного количества холестерина и другими заболеваниями, т.е. по своей природе он является неблагоприятным. В свою очередь аллель $\epsilon 2/\epsilon 3$ проявляет самые благоприятные свойства, в нашей выборке он также встречался редко, но в половине наблюдений был отмечен у долгожителей. Как и следовало ожидать, самый распространенный аллель $\epsilon 3/\epsilon 3$ встречается у

представителей всех темпов старения, в нашей выборке в 49% случаев он был отмечен у долгожителей.

Ген FTO.

Полиморфизмы гена FTO часто рассматривают совместно с полиморфизмами гена APOE, т.к. его также ассоциируют с развитием жировой массы и появлением возрастных отклонений в работе нервной системы.

Частоты встречаемости генотипов гена FTO представлены на рисунке 22.

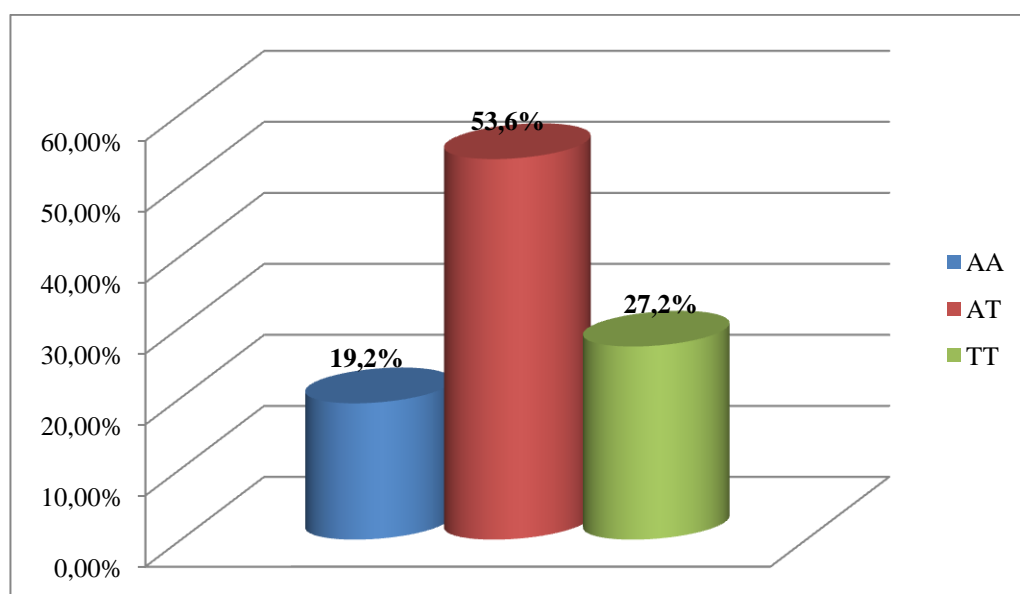


Рис. 22 Частоты встречаемости генотипов гена FTO в исследуемой группе

Наиболее часто встречается гетерозиготный вариант AT. По литературным данным каждая копия аллеля А – вероятность избыточного веса у носителя.

Результаты дисперсионного анализа морфофункциональных признаков не выявили достоверных различий между разными вариантами генотипов гена FTO (табл. 23).

Достоверных канонических корреляций комплекса морфофункциональных признаков с генотипами гена FTO также не обнаружено ($R=0,31$, $\chi^2 = 17,55$, $p=0,48$).

Средние значения нормированных морфофункциональных показателей в группах с разными генотипами гена FTO

	AA	AT	TT
Систолическое артериальное давление	-0,36	0,07	0,16
Диастолическое артериальное давление	-0,278	0,16	-0,12
Частота сердечных сокращений	-0,09	0,07	-0,1
Динамометрия правой кисти	-0,01	-0,001	-0,009
Индекс массы тела	-0,21	0,15	-0,15
Жировая масса	-0,23	0,13	-0,07
Удельный обмен веществ	-0,03	-0,09	0,14

В таблице 24 представлены частоты встречаемости разных вариантов темпов старения в группах людей, обладающих определенными аллелями гена FTO.

Таблица 24

Частоты встречаемости разных вариантов темпов старения в группах с разными генотипами гена FTO

	Замедленные темпы старения	Средние темпы старения	Ускоренные темпы старения	Долгожители
AA	30%	25%	5%	40%
AT	27%	16%	9%	48%
TT	32%	14%	7%	46%

Исходя из полученных результатов о частотах встречаемости разных вариантов темпов старения в группах генотипов гена FTO, никаких связей между этими двумя признаками не выявлено. Распределение частот встречаемости равномерно, что не дает возможности говорить о каких либо тенденциях в сторону большей адаптивности какого-либо генотипа. В сторону этого предположения также склоняет тот факт, что не было выявлено достоверных связей ни у одного из генотипов с морфофункциональными характеристиками, к тому же распределение частот встречаемости гетерозиготы и гомозигот подчиняются закону Харди-Вайнберга. Таким образом, по результатам нашего исследования мы делаем

предположение об отсутствии значимости этого гена для продолжительности жизни и долгожительства.

7.2. Ассоциации полиморфизмов генов AGT и ACE с морфофункциональными особенностями и темпами старения

Одними из ключевых генов, участвующих в работе сердечнососудистой системы, является ангиотензиноген (AGT) и ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), генетические полиморфизмы которых обнаруживают достоверные связи с риском развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Т.к. перечисленные заболевания часто встречаются в пожилом и старческом возрасте, то большой интерес представляет изучение частоты встречаемости различных генотипов этого гена у долгожителей и в условно «контрольной» группе – людей пожилого возраста.

Ген AGT.

Для начала, нами были проанализированы частоты встречаемости гомозиготных генотипов ТТ и СС, гетерозиготного СТ в исследуемой выборке (рис.23).

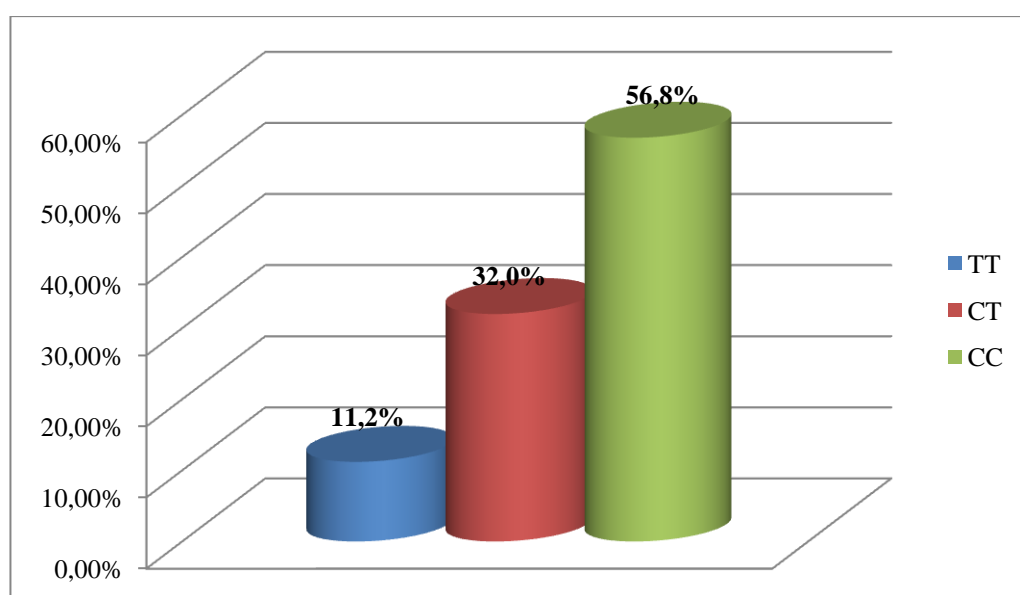


Рис. 23 Частоты встречаемости аллелей ТТ,СТ и СС в исследуемой выборке.

Как видно из представленной гистограммы закон Харди-Вайнберга для распределения частот встречаемости генотипов гена AGT нарушен. Наибольшая частота встречаемости у гомозиготы СС.

В таблице 25 представлены результаты дисперсионного анализа для изучения связей между генотипами гена AGT и морфофункциональными признаками.

Таблица 25

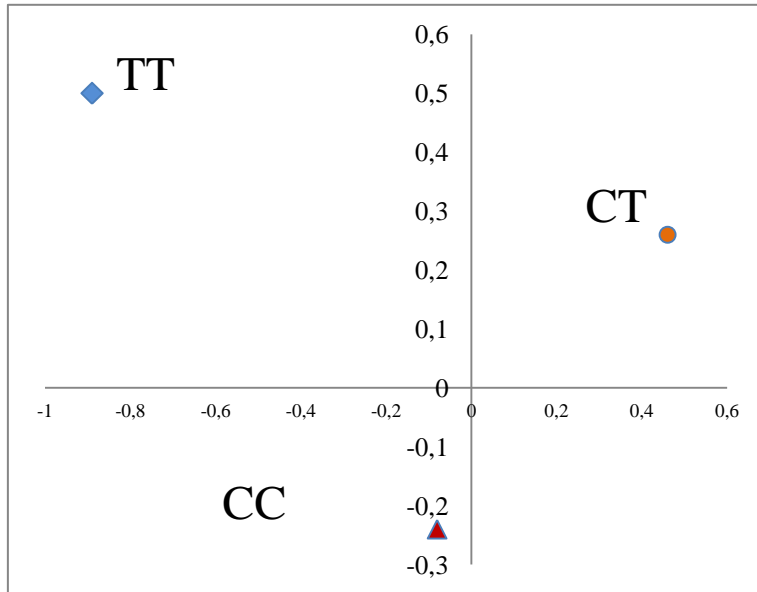
Средние значения нормированных морфофункциональных показателей в группах с разными генотипами гена AGT

	ТТ	СТ	СС
Систолическое артериальное давление	-0,006	0,05	-0,004
Диастолическое артериальное давление	-0,36	0,2	-0,04
Частота сердечных сокращений	-0,27	0,17	-0,05
Динамометрия правой кисти	0,002	-0,3	0,16
Индекс массы тела	0,07	-0,38*	0,19
Жировая масса	0,06	-0,35*	0,2
Удельный обмен веществ	0,6*	-0,2	-0,03

* достоверные различия ($p < 0,05$)

Как видно из представленных результатов, были обнаружены достоверные различия между генотипами гена AGT по морфофункциональным признакам. Носители гетерозиготы СТ обладают достоверно более низкими значениями индекса массы тела и жировой массы. Для носителей генотипа ТТ характерны более высокие значения удельного обмена веществ.

Для более детального анализа полученных результатов, был проведен канонический дискриминантный анализ ($R=0,38$, $\chi^2=24,15$, $p < 0,05$) с использованием наиболее значимых признаков (рис. 24)



	I	II
СИС	-0,08	-0,05
ДИА	0,68	0,04
ЧСС	0,12	-0,06
Дин. пр.	-0,23	-0,48
ИМТ	-0,61	0,52
ЖМ	-0,07	0,5
Удельный обмен	-0,8	0,75

Рис. 24 Расположение центральных точек по результатам канонического анализа морфофункциональных признаков у мужчин и женщин с различными генотипами гена AGT. Примечание: СИС – систолическое артериальное давление; ДИА – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; Дин.пр. – динамометрия правой кисти; ИМТ – индекс массы тела; ЖМ – жировая масса; удельный обмен – удельный обмен веществ.

Как видно из представленного рисунка, для носителей генотипа ТТ (на отрицательном полюсе изменчивости первой канонической переменной) характерно существенное повышение значений удельного обмена веществ и индекса массы тела, а также пониженные значения диастолического артериального давления.

Далее нами были проанализированы частоты встречаемости разных вариантов темпов старения у представителей генотипов гена AGT (табл.26).

Из представленных результатов следует отметить, что в группу с генотипами ТТ входило минимальное количество индивидов, и среди них встретились только долгожители и люди с замедленными темпами старения.

Частоты встречаемости разных вариантов темпов старения в группах с разными генотипами гена AGT

	Замедленные темпы старения	Средние темпы старения	Ускоренные темпы старения	Долгожители
ТТ	36%	-	-	64%
СТ	12%	21%	3%	64%*
СС	37%	18%	12%	33%

* достоверные различия ($p < 0,05$)

Наиболее интересными для нас представляются частоты встречаемости вариантов темпов старения у носителей гетерозиготы СТ. Большую часть этой группы составляют долгожители (достоверное различие), далее представители среднего темпа старения, минимальное количество в ней людей с ускоренными темпами старения.

Ген ACE.

Далее были получены данные о частотах распределения генотипов гена ACE в исследуемой популяции. На рис.26 представлена диаграмма частот встречаемости генотипов II, ID и DD у мужчин и женщин.

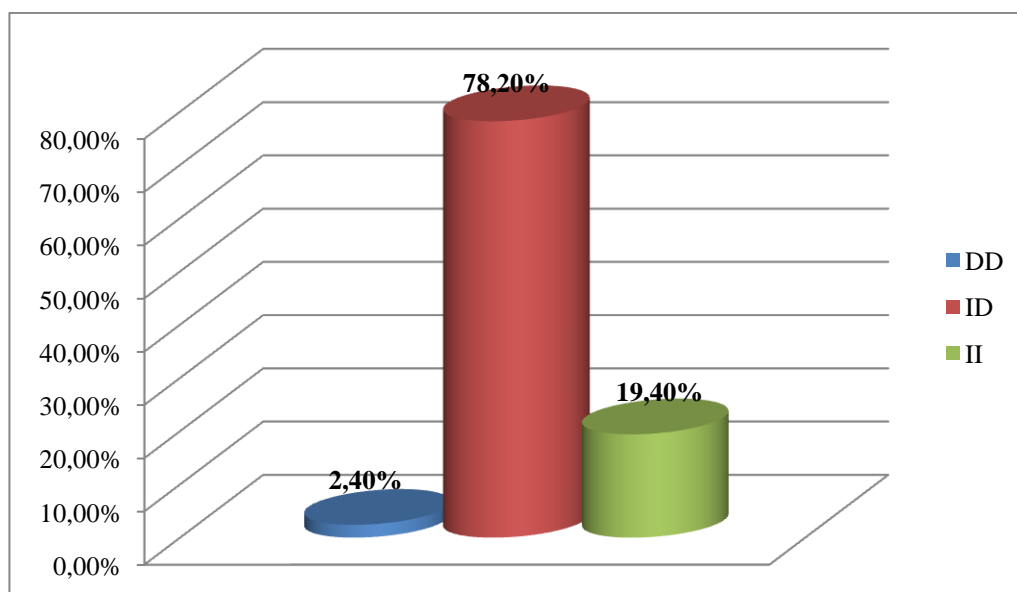


Рис. 25 Частоты встречаемости генотипов гена ACE в группе мужчин и женщин г.Тирасполя

Гомозиготный вариант DD в исследуемой выборке встречался редко – всего у 3 испытуемых, поэтому поиск ассоциаций между полиморфизмом гена и морфофункциональными признаками провести не удалось. В дальнейший анализ были включены гомозиготный вариант II и гетерозиготный ID. Результаты дисперсионного анализа приведены в таблице 27.

Таблица 27

Средние значения нормированных морфофункциональных показателей в группах с разными генотипами гена ACE

	II	ID	DD
Систолическое артериальное давление	0,05	0,02	0,0003
Диастолическое артериальное давление	0,16	-0,008	-0,62
Частота сердечных сокращений	0,099	-0,04	0,37
Динамометрия правой кисти	0,25	-0,04	-0,8
Индекс массы тела	0,17	-0,024	-0,86
Жировая масса	0,19	-0,014	-0,98
Удельный обмен веществ	-0,19	0,036	-0,07

Как видно из представленной таблицы, достоверных различий между носителями генотипов гена ACE в значениях показателей морфофункциональных признаков не обнаружено. Мы можем обозначить только некоторые тенденции: носители генотипа II обладают большими показателями динамометрии кисти, большими значениями индекса массы тела, меньшими значениями удельного обмена веществ. Достоверных канонических корреляций комплекса морфофункциональных признаков с генотипами гена ACE также не обнаружено ($R=0,23$, $\chi^2 = 7,7$, $p=0,9$).

Исследование связей между темпами старения и генотипами гена ACE не выявило достоверных ассоциаций (табл. 28).

Среди обладателей гетерозиготного варианта большую часть составляют обследованные с замедленными темпами старения и

долгожители, но этот результат может быть обусловлен тем, что данная группа самая многочисленная.

Таблица 28

Частоты встречаемости разных вариантов темпов старения в группах с разными генотипами гена ACE

	Замедленные темпы старения	Средние темпы старения	Ускоренные темпы старения	Долгожители
II	25%	20%	20%	35%
ID	31%	17%	5%	47%
DD				100%

Совместное действие AGT и ACE.

Совместное изучение полиморфизмов генов AGT и ACE имеет большое физиологическое значение, т.к. исследуется несколько ступеней ренин-ангиотензин альдостероновой системы, которая играет большую роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы.

Следует отметить, что, несмотря на их общую функциональность, для AGT нами были получены достоверные связи с морфофункциональными признаками и темпами старения, а для ACE – нет.

На рисунке 26 представлена гистограмма совместной встречаемости генотипов генов AGT и ACE в группе долгожителей. Нам было интересно выявить генетические особенности долгожителей по исследуемой системе.

Как видно из представленной гистограммы чаще всего мы встречаем следующие сочетания аллелей двух генов: ID (ACE) и CC (AGT); гетерозиготные варианты ID и CT.

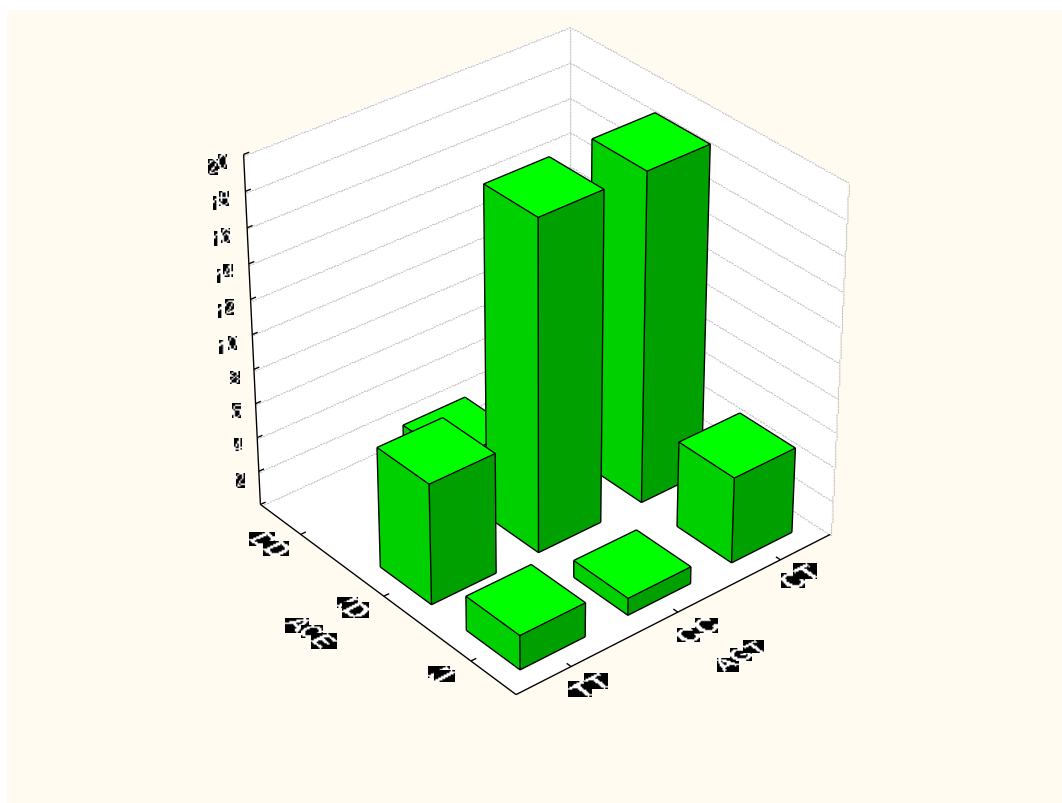


Рис. 26 Частоты встречаемости генотипов AGT и ACE в исследуемой выборке

Особенно следует подчеркнуть морфофункциональную характеристику представителей таких сочетаний генотипов: ID и CT – обладатели пониженных значений индекса массы тела и жировой массы. ID и CC – повышенные значения удельного обмена веществ.

7.3. Анализ частот встречаемости генотипов генов MTHFR и CYP1A2 в группах обследованных мужчин и женщин с разными темпами старения

Ген MTHFR.

Ген MTHFR кодирует белок MTHFR, который оказывает комплексный эффект на организм человека. Ген ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, риском развития раковых заболеваний.

Вначале были проанализированы частоты встречаемости генотипов гена MTHFR в нашей выборке (рис.27).

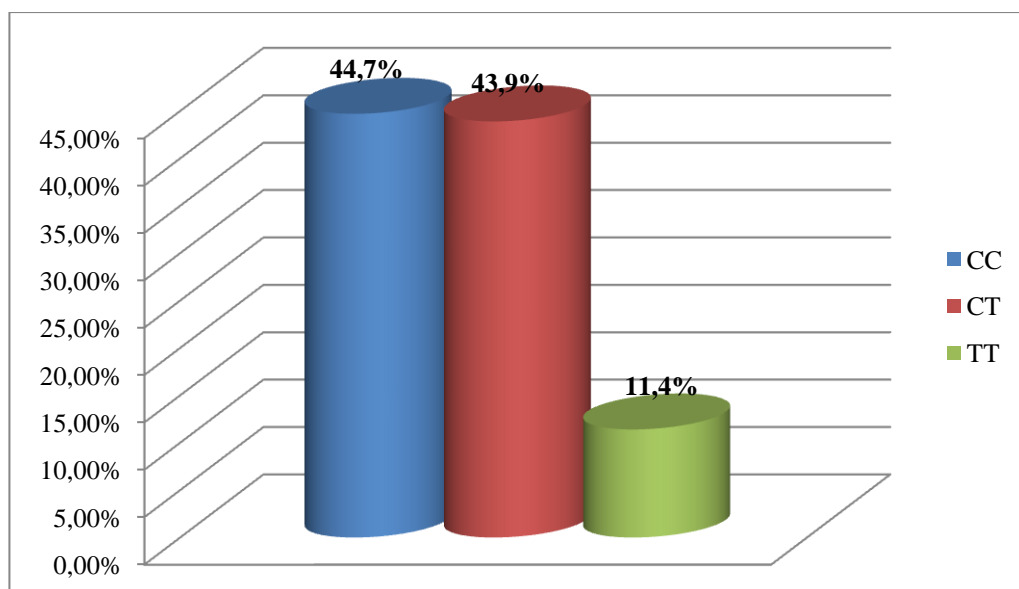


Рис. 27 Частоты встречаемости генотипов гена MTHFR в исследуемой выборке

Наиболее редко в исследуемой группе встречался гомозиготный вариант TT, с которым по литературным данным связывают развитие тромбозов вен, т.е. этот аллель является фактором риска для его носителя.

Результаты дисперсионного анализа морфофункциональных признаков у генотипов гена MTHFR не показали достоверных различий (табл. 29).

Таблица 29

Средние значения нормированных морфофункциональных показателей в группах с разными генотипами гена MTHFR

	CC	CT	TT
Систолическое артериальное давление	0,09	-0,07	0,16
Диастолическое артериальное давление	-0,01	0,03	0,14
Частота сердечных сокращений	-0,01	0,03	-0,07
Динамометрия правой кисти	0,08	-0,04	-0,2
Индекс массы тела	-0,13	0,12	0,11
Жировая масса	-0,07	0,14	-0,18
Удельный обмен веществ	0,004	-0,14	0,49

Нами наблюдались лишь небольшие тенденции: носители генотипа CT обладают повышенными значениями жировой массы и низким уровнем удельного обмена веществ. Для генотипа TT обнаружены более высокие

значения систолического и диастолического артериального давления, самые высокие значения удельного обмена веществ.

Результаты анализа частот встречаемости разных вариантов темпов старения среди носителей генотипов гена MTHFR не выявили достоверных различий.

Ген CYP1A2.

CYP1A2 – один из представителей семейства цитохромов, ответственный за метаболизм ксенобиотиков, к которым относятся лекарственные препараты, кофеин.

В исследуемой выборке наблюдалась следующая частота встречаемости генотипов гена CYP1A2 (рис. 28).

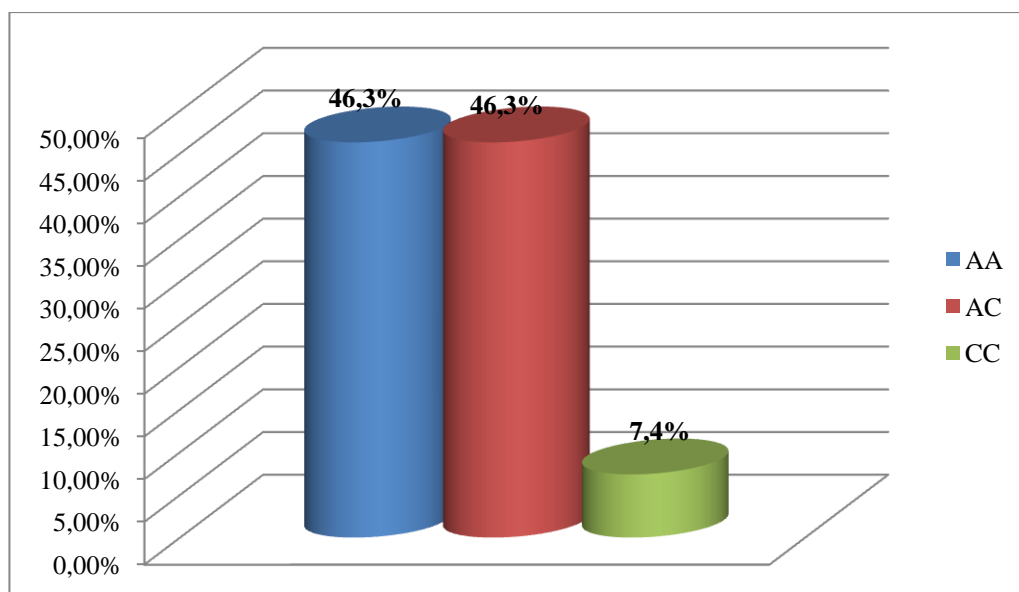


Рис. 28 Частоты встречаемости генотипов AA, AC и CC гена CYP1A2 в исследуемой выборке

По литературным данным аллель CC часто сопряжен с повышенной частотой встречаемости у людей, переживших инфаркт миокарда, также было обнаружено, что у носителей этого аллеля процесс усваивания кофеина в несколько раз медленнее, чем у носителей аллеля AA. В нашей выборке аллель CC встретился с минимальной частотой.

В таблице 30 представлены результаты дисперсионного анализа, который проводился с целью поиска достоверных различий между генотипами гена CYP1A2 по морфофункциональным признакам.

Таблица 30

Средние значения нормированных морфофункциональных показателей в группах с разными генотипами гена CYP1A2

	AA	AC	CC
Систолическое артериальное давление	-0,07	0,02	0,6
Диастолическое артериальное давление	0,02	-0,05	0,2
Частота сердечных сокращений	-0,02	0,01	0,13
Динамометрия правой кисти	0,04	-0,07	-0,1
Индекс массы тела	0,08	-0,13	0,12
Жировая масса	0,04	-0,05	-0,09
Удельный обмен веществ	0,05	-0,04	-0,13

Достоверных различий между генотипами обнаружено не было. Однако нами были выявлены некоторые тенденции: у носителей аллеля AA меньшие значения систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений, а также более высокие показатели динамометрии кисти и удельного обмена веществ.

Результаты анализа частот встречаемости разных вариантов темпов старения среди носителей генотипов гена CYP1A2 не выявили достоверных различий. Тем не менее среди носителей редкого генотипа CC, который формирует группу риска, долгожителей не оказалось ни одного человека.

7.4. Генотипы генов NOS3, GSTM1 и PON1 в связи с морфофункциональными особенностями и темпами старения.

Ген NOS3

Изучение генетического полиморфизма гена NOS3 представляет большой интерес в связи с его влиянием на работу сердечно-сосудистой системы. Считается, что отрицательное значение имеют те аллели, которые снижают активность NO-синтазы, что может повлечь появление сердечно-

сосудистых заболеваний или повлечь за собой их осложнения. К таким аллелям относятся GT и TT.

На рисунке 29 представлены частоты встречаемости генотипов гена NOS3 в исследуемой группе.

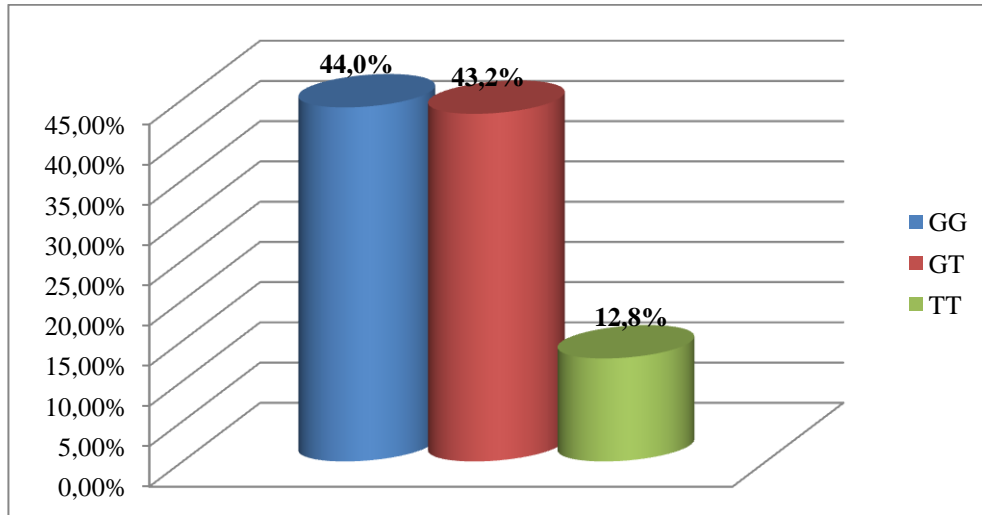


Рис. 29 Частоты встречаемости генотипов GG, GT и TT в исследуемой выборке

Как видно из представленной диаграммы, наиболее часто встречаются в нашей выборке гомозигота GG и гетерозигота GT. Генотип, с которым связывают больше всего нарушений работы NO-синтазы представлен в меньшем количестве.

В таблице 31 приведены результаты сравнения морфофункциональных признаков у носителей разных генотипов этого гена.

Таблица 31

Средние значения нормированных морфофункциональных показателей в группах с разными генотипами гена NOS3.

	GG	GT	TT
Систолическое артериальное давление	0,07	0,05	-0,3
Диастолическое артериальное давление	0,13	-0,09	-0,12
Частота сердечных сокращений	0,049	-0,11	0,16
Динамометрия правой кисти	0,009	-0,01	-0,03
Индекс массы тела	0,19	-0,14	-0,19
Жировая масса	0,13	-0,09	-0,09
Удельный обмен веществ	0,007	-0,003	-0,13

Достоверных различий в морфофункциональных признаках у представителей разных генотипов не обнаружено. Можно обозначить некие тенденции: носители генотипа GG характеризуются повышенными значениями индекса массы тела и жировой массы.

Результаты анализа частот встречаемости разных вариантов темпов старения среди носителей генотипов гена NOS3 не выявили достоверных различий.

Ген GSTM1.

Отличительной особенностью изучения полиморфизма гена GSTM1, является то, что изучаются два варианта: M1+ - дикий вариант, который способствует выработке фермента и детоксикации некоторых продуктов метаболизма, и M1- - делеция участка ДНК, из-за которой фермент не вырабатывается. Несмотря на очевидную выгоду от M1+ в современном населении он встречается реже. Наша выборка не была исключением.

На рисунке 30 представлены частоты встречаемости этих вариантов гена в нашей выборке.

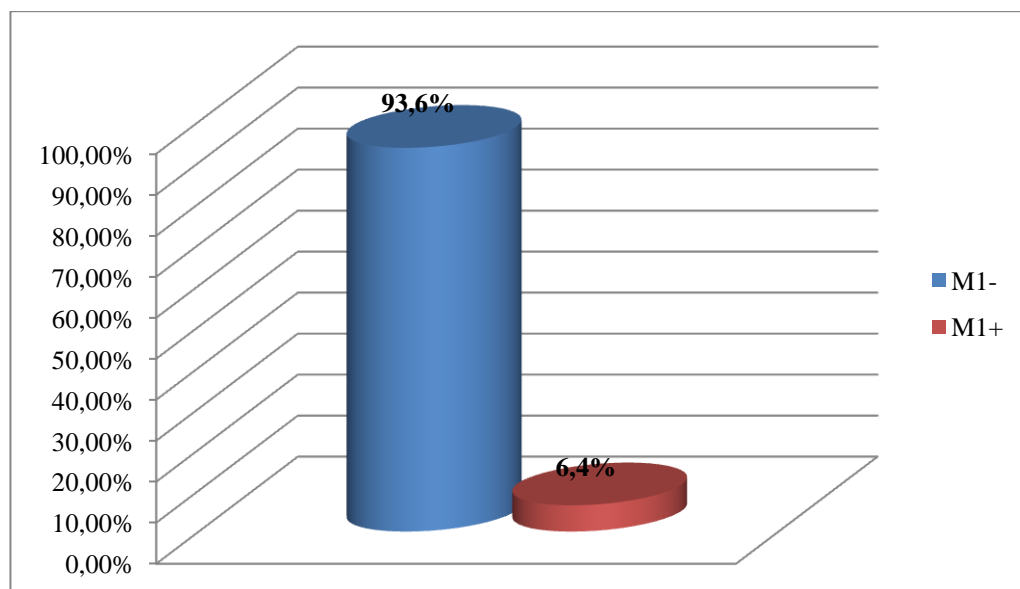


Рис. 30 Частоты встречаемости генотипов M1+ и M1- в исследуемой выборке

В связи с малым числом людей, обладающих вариантом дикого типа, нам не представляется возможным проведение дисперсионного анализа по морфофункциональным признакам.

Нам было интересно узнать, кто из представителей разных вариантов темпов старения занимает лидирующее место среди носителей варианта M1+. Интересно отметить, что среди людей – обладателей дикого типа гена GSTM1 – не обнаружено ни одного долгожителя.

Ген PON1.

Полиморфизм гена PON1 также имеет большое значения для работы всего организма и сердечно-сосудистой системы в частности. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше у представителей генотипа GG. Частоты встречаемости разных вариантов аллелей гена PON1 представлены на рисунке 31.

Как видно из представленной диаграммы наиболее часто в нашей выборке встречается генотип AA. Генотип GG, с которым связывают риски развития заболеваний, представлен в минимальном количестве.

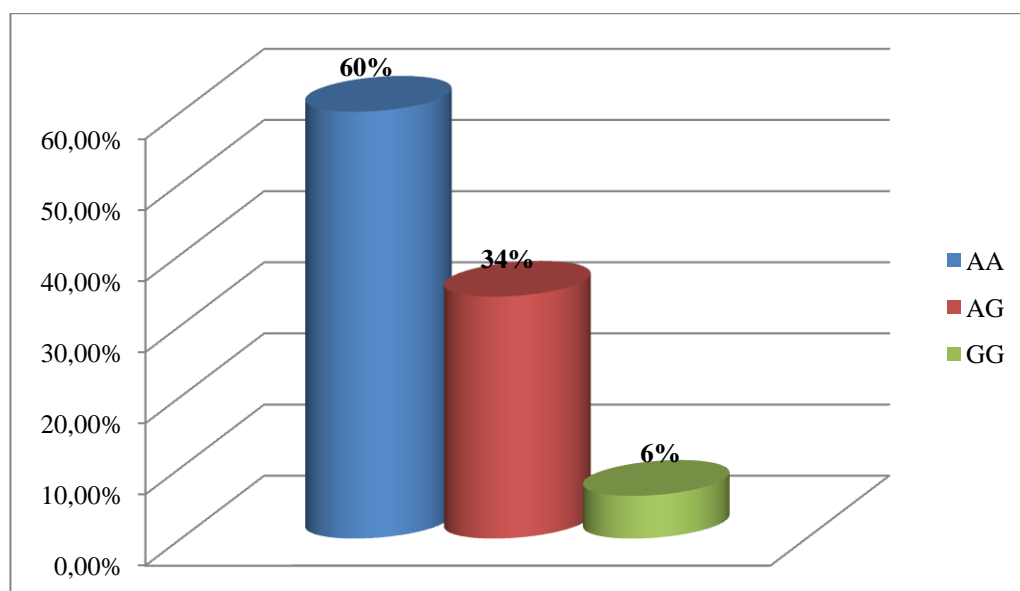


Рис. 31 Частоты встречаемости генотипов гена PON1 в исследуемой выборке

Достоверных различий между генотипами гена PON1 по морфофункциональным характеристикам не было выявлено (табл. 32).

Таблица 32

Средние значения нормированных морфофункциональных показателей в группах с разными генотипами гена PON1.

	AA	AG	GG
Систолическое артериальное давление	0,02	0,05	-0,25
Диастолическое артериальное давление	-0,17	0,3	0,3
Частота сердечных сокращений	-0,1	0,1	0,3
Динамометрия правой кисти	-0,06	0,06	0,13
Индекс массы тела	-0,1	0,2	0,2
Жировая масса	-0,07	0,1	0,3
Удельный обмен веществ	-0,03	0,04	-0,07

Однако, следует отметить, что у людей с вариантом AA характерны меньшие значения диастолического артериального давления, частоты пульса и индекса массы тела по сравнению с носителями других генотипов.

Достоверных различий в частотах встречаемости разных темпов старения среди носителей генотипов гена PON1 не выявлено. Несмотря на то, что с генотипом GG связывают риск развития заболеваний, он встретился в половине наблюдений у долгожителей.

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что частоты встречаемости генотипов полиморфных генетических систем APOE, FTO, ACE, MTHFR, CYP1A2, NOS3, GSTM1 и PON1 не показали достоверных ассоциаций с морфофункциональными характеристиками и темпами старения в обследованных группах мужчин и женщин г.Тирасполя.

Выявлены достоверно значимые связи полиморфной генетической системы AGT с морфологическими особенностями и темпами старения. Генотип TT отмечен только у мужчин и женщин с замедленными темпами старения и долгожителей. У долгожителей – наибольшая частота

встречаемости носителей генотипа СТ, для которых характерны пониженные значения индекса массы тела и жирового компонента телосложения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам работы (на материалах обследованных городских групп населения) разработана модель взаимосвязей различных систем признаков (морфологических, функциональных и генетических) с биологическим возрастом и темпами старения мужчин и женщин, основанная на статистически значимых канонических корреляциях (рис. 33).



Рис. 32 Модель взаимосвязей различных систем признаков с биологическим возрастом и темпами старения мужчин и женщин (по результатам проведенного исследования)

Наибольшие связи с биологическим возрастом были выявлены для морфологических признаков (включающих тотальные размеры тела и показатели состава тела) и функциональных характеристик (скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем): коэффициенты множественных корреляций составляют 0,73 и 0,72 соответственно, что обсуждается в вышеизложенном тексте диссертационной работы.

Небольшой вклад в темпы старения генетического компонента, возможно, обусловлен небольшой численностью образцов, по которым были изучены генетические полиморфизмы генов APOE, FTO, ACE, AGT, MTHFR, CYP1A2, NOS3, GSTM1 и PON1.

Выполненная работа является небольшим вкладом в изучение темпов старения современного населения. Для более фундаментальных выводов о влиянии различных биологических и социально-экономических факторов на темпы старения современного населения требуются более широкомасштабные исследования и городского и сельского населения во многих регионах РФ, а также привлечение наряду с морфофункциональными методами оценки биологического возраста других критериев и сопоставление соответствующих данных. Для более объективных результатов по вкладу в темпы старения генетических полиморфизмов ряда генов необходимо существенное увеличение численности обследованного контингента и расширение спектра генов, потенциально влияющих на морфофункциональные особенности и темпы старения человека.

ВЫВОДЫ

1. Применение компьютеризированной программы «Диагностика старения. Биовозраст» показало высокую эффективность для определения биологического возраста у мужчин и женщин 60 – 90 лет. В однородных по календарному возрасту выборках по комплексу морфофункциональных признаков выделены группы с замедленными, средними и ускоренными темпами старения.
2. Выявлен устойчивый комплекс наиболее информативных морфофункциональных признаков, характерных для мужчин и женщин с ускоренными темпами старения: повышенный индекс массы тела, избыточное количество жировой ткани, пониженный уровень удельного обмена веществ, низкие значения силы сжатия кисти.
3. У обследованных московских мужчин по сравнению с женщинами отмечена большая частота встречаемости индивидов с ускоренными темпами старения (31% и 18% соответственно), для которых по ряду признаков (систолическое артериальное давление, острота слуха, динамометрия кисти и др.) отмечено более интенсивное развитие инволюционных возрастных изменений.
4. Из социальных факторов наибольшая связь с темпами старения выявлена для характера трудовой деятельности и количества детей в семье. Мужчины и женщины с замедленными темпами старения большую часть жизни занимались умственным трудом и у них было по 1 ребенку.
5. Установлены региональные особенности в распределении частот встречаемости разных вариантов темпов старения: у мужчин и женщин Москвы наиболее распространен замедленный вариант развития инволюционных возрастных изменений. У женщин Тирасполя по сравнению с московской группой значительно чаще (в 2,5 раза) встречается ускоренный вариант протекания процессов старения, что

может быть обусловлено влиянием комплекса биосоциальных факторов.

6. По материалам исследования разработаны и апробированы оригинальные формулы (уравнения множественной регрессии), основанные на показателях компонентного состава тела и предназначенные для определения биологического возраста у мужчин и женщин от 60 до 100 лет.
7. Частоты встречаемости генотипов полиморфных генетических систем APOE, FTO, ACE, MTHFR, CYP1A2, NOS3, GSTM1 и PON1 не показали достоверных ассоциаций с морфофункциональными характеристиками и темпами старения в обследованных группах.
8. Выявлены достоверно значимые связи полиморфной генетической системы AGT с морфологическими особенностями и темпами старения. Генотип TT отмечен только у мужчин и женщин с замедленными темпами старения и долгожителей. У долгожителей – наибольшая частота встречаемости носителей генотипа CT, для которых характерны пониженные значения индекса массы тела и жирового компонента телосложения.
9. По сумме результатов исследования разработана оригинальная модель взаимосвязей различных систем признаков (морфологических, функциональных и генетических) с биологическим возрастом и темпами старения мужчин и женщин, основанная на статистически значимых канонических корреляциях и учитывающая степень влияния некоторых социально-экономических факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абубикирова Н.И. Что такое “гендер”? / Н.И. Абубикирова // *Общественные науки и современность*. – 1996. – №. 6. – С. 123-125
2. *Абхазское долгожительство* / Ред. В.И. Козлов. – М.: Наука, 1987. – 293с.
3. Абрамович Р.Г., Михалевич И.М., Щербакова А.В., Холмогоров Н.А., Ларионова Е.М., Коровина Е.О., Бархатова Е.В. Способы определения биологического возраста человека / Р.Г. Абрамович с соавт. // *Сибирский медицинский журнал*. 2008 – № 1. – с. 46-48.
4. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. – СПб.: Наука, 2003 – 467с.
5. Анисимов В. Н., Крутько В. Н. Фундаментальные проблемы изучения продолжительности жизни / В.Н. Анисимов, В.Н. Крутько // *Вестник Российской академии наук*. – 1996. – Т. 66. – №. 6. – С. 507-511.
6. Арутюнян А.В., Козина Л.С. Механизмы свободнорадикального окисления и его роль в старении / А. В. Арутюнян, Л.С. Козина // *Успехи геронтологии*. – 2009. – Т. 22. – №. 1. – С. 104-116.
7. Ахаладзе Н.Г. Биологический возраст как проблема теоретической и практической медицины / Н.Г. Ахаладзе // *Medix. Anti-Aging. Антиэйджинг. Антистаріння: журн. укр. лікар. еліти*. - К.: Літера, 2010. - N 3. - С. 6-9
8. Батин М. А., Москалёв А. А. Различные подходы к изучению процесса старения и их воплощение в рамках комплексной междисциплинарной программы «Наука против старения» / М.А. Батин, А.А. Москалёв // *Российский химический журнал*. – 2009. – Т. 53. – №. 3. – С. 5-9.
9. Бахолдина В.Ю., Негашева М.А. Эволюция и морфология человека: Учебное пособие / В.Ю. Бахолдина, М.А. Негашева. – М.: Издательство Московского университета, 2014. — 344 с.

10. Белозерова Л. М. Определение биологического возраста по анализу крови / Л. М. Белозерова // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12. – №. 3. – С. 50-52.
11. Белозерова Л.М. Методологические особенности исследования возрастных изменений / Л.М. Белозерова // Клиническая геронтология. – 2004. – Т. 10. – №. 1. – С. 12-16
12. Бердышев Г.Д. Эколого-генетические факторы старения и долголетия. – Изд-во "Наука", Ленинградское отд-ние, 1968., 202с.
13. Бойко А. Г. На пути к бессмертию / Г.Д. Бердышев // Этюды к четырем эволюционным эшелонам старения. М.: Белые альвы. – 2007.
14. Булгакова И. В., Бушуева О. Ю., Полоников А.В. Полиморфизм A154C гена CYP1A2 и риск развития гипертонической болезни, анализ ассоциации и взаимосвязь со средовыми факторами риска / И.В. Булгакова, О.Ю. Бушуева, А.В. Полоников // The Fundamental Researches. – 2003. – С. 994-998
15. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А.Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – №. 7. – С. 867-869.
16. Войтенко В. П., Токарь А. В., Полюхов А. М. Методика определения биологического возраста человека / В.П. Войтенко, А.В. Токарь, А.М. Полюхов // Геронтология и гериатрия. – 1984. – №. 3. – С. 133-137.
17. Голубева Е.Ю., Данилова Р. И. Характеристика темпов старения у лиц пожилого возраста на Европейском Севере / Е.Ю. Голубева, Р.И. Данилова // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25. – №. 1. – С. 45-48.
18. Горелкин А.Г., Пинхасов Б.Б. Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А.Г. Горелкин, Б.Б. Пинхасов // Федерации, МПК А61В5/107, заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – №. 2008130456/14.

19. Данилов А.Н. Денисова Т.П. Старение и долгожительство населения Поволжского региона / А.Н. Данилов, Т.П. Денисова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – №. 2.
20. Дёмин А.В. Особенности качества жизни у мужчин старших возрастных групп с разными темпами старения / Дёмин А.В. // Фундаментальные исследования. – 2012. – №. 7-2. – С. 296-299.
21. Дерябин В.Е. Курс лекций по многомерной биометрии для антропологов / В.Е. Дерябин // М.: МГУ, биологический факультет. – 2008.
22. Дерябин В. Е. Нормальная морфологическая типология телосложения женщин. / В.Е. Дерябин В. Е. – М. – 1990.
23. Дерябин В. Е. Решение задач обработки антропологических данных с использованием компьютера / В.Е. Дерябин // М.: МГУ. – 2007.
24. Дерябин В.Е. Антропология: курс лекций / В.Е. Дерябин - М.: Издательство Московского университета, 2009 – 343с.
25. Донцов В.И. Фундаментальные механизмы геропрофилактики / В.И. Донцов – М : Биоинформсервис, 2002.
26. Захарова Н.О., Шишкова-Лаврусъ М.В. Анализ демографических показателей долгожительства в Самарской области / Н.О. Захарова, М.В. Шишкова-Лаврусъ // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – №. 2. – С. 23-25.
27. Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А., Кожухов М.А., Панфилов В.И. Анализ ассоциации делеционных полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз GSTM1 и GSTT1 с предрасположенностью к бронхиальной астме и особенностями ее клинических проявлений в курской популяции / В.П. Иванов с соавт. // Человек и его здоровье. – 2005. – Т. 3. – С. 49-55.
28. Клюев Н.А., Бродский Е.С. Современные методы масс-спектрометрического анализа органических соединений / Н.А. Клюев, Е.С. Бродский // Российский химический журнал (Журнал Российского

- химического общества им. ДИ Менделеева). – 2002. – Т. 46. – №. 4. – С. 57-63.
29. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Чеботарев Н.Д. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхолегочной патологии / О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев, Н.Д. Чеботарев // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – №. 3. – С. 35-41.
30. Косянкова Т.В., Пузырев К.В. Полиморфизм генов синтаз оксида азота: исследование в сибирских популяциях и у больных с сердечно-сосудистой патологией / Т.В. Косянкова, К.В. Пузырев // Бюлетень СО РАМН. – 2003. – №. 1. – С. 6-11.
31. Крутько В.Н., Донцов В.И., Смирнова Т.М. Теория, методы и алгоритмы диагностики старения / В.Н. Крутько, В.И. Донцов, Т.М. Смирнова // Труды ИСА РАН. – 2005. – Т. 13. – С. 105-143.
32. Крутько В.Н., Славин М.Б., Смирнова Т.М. Математические основания геронтологии / В. Н. Крутько, М. Б. Славин, Т. М. Смирнова. - М.: УРСС, 2002. – с.382.
33. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков / В.И. Кулинский // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т. 1. – С. 8-12
34. Малиновский А.А. Элементарные корреляции и изменчивость человеческого организма / А.А. Малиновский // Труды института цитологии, гистологии и эмбриологии. – 1948. – Т. 2. – №. 1. – С. 136-198.
35. Медведев Н.В., Горшунова Н.К. Значение определения биологического возраста в оценке адаптационных резервов организма при старении / Н.В. Медведев, Н.К. Горшунова // Успехи современного естествознания. – 2007. – №. 12. – С. 148-149.
36. Москалёв А. А. К вопросу о генетической обусловленности процессов старения / А.А. Москалёв // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21. – №. 3. – С. 463-469.

37. Москалёв А.А. Эволюционные представления о природе старения / А.А. Москалёв // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23. – №. 1. – С. 9-20.
38. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Николаев Д. В. АВ Смирнов, ИГ Бобринская. – М: Наука. – 2009.
39. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В Николаев с соавт. // М: Наука. – 2009. – 392с.
40. Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М., Кириллов В.И., Шавкунов С.А. Распределение полиморфизмов генов некоторых компонентов системы гемостаза больных ишемической болезнью сердца / Т.В. Павлова с соавт. // Кардиология. – 2009. – №. 4. – С. 9-13.
41. Павловский О.М. Биологический возраст человека / О.М. Павловский. – М.: Издательство Московского университета, 1987. – 278с.
42. Подколзин А.А., Крутько В.Н., Донцов В.И., Большаков А.М., Смирнова Т.М., Борисов С.Е., Мегреладзе А.Г. Количественная оценка показателей смертности, старения, продолжительности жизни и биологического возраста: учебно-методическое пособие для врачей / А.А. Подколзин. – М.: МГМСУ, 2001. – 55с.
43. Позднякова Н. М. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Павлова Т.В., Башук В.В.. Современные взгляды на возможности оценки биологического возраста в клинической практике / Н.М. Позднякова с соавт. //Фундаментальные исследования. – 2011. – №. 2. – с.15-22.
44. Россет Э. Процесс старения населения: Демографическое исследование / Э. Россет – Статистика, 1968, 508с.
45. Рыбалко Е.Ф. Возрастная и дифференциальная психология: Учебное пособие / Е.Ф. Рыбалко. – Изд-во ЛГУ, 1990.
46. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка

- / Е.А. Савинкова, В.В. Заварин, Е.С. Мазур // Верхневолжский медицинский журнал. – 2012. – Т. 10. – №. 2. – С. 16-21.
- 47.Северин Ф.Ф., Скулачев В.П. Запрограммированная клеточная смерть как мишень борьбы со старением организма/ Ф.Ф. Северин, В.П. Скулачев // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – №. 1. – С. 37-48.
- 48.Серова Л. Д., Серова Н. Д., Терёшина Е. В., Юрина Т. М., Шабалин В. Н. Медико-социальные характеристики долгожителей Москвы и ветеранов Великой Отечественной войны / Л.Д. Серова // Успехи геронтологии. 2011. Т. 24. №. 3. С. 505-510.
- 49.Скулачев В.П. Старение как атавистическая программа, которую можно попытаться отменить / В.П. Скулачев // Вестник Российской академии наук. 2005. Т. 75. №. 9. С. 831-843.
- 50.Татарина О.В., Никитин Ю.П. Некоторые демографические показатели старения и долгожительства в Якутии / О.В. Татарина, Ю.П. Никитин // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21. – №. 4. – С. 525-534.
- 51.Трубицын А.Г. Механизм фенотоза: 1. Возрастное снижение общего уровня синтеза белков вызывается запрограммированным затуханием биоэнергетики / Трубицын А. Г. // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. – №. 2. – С. 223-227.
- 52.Трубицын А. Г. Модифицированный вариант митохондриальной теории старения/ А. Г. Трубицын // Успехи геронтологии. 2006. №. 18. С. 21-28.
- 53.Физиология старения: учебное пособие / И.В. Исаева, И.М. Воронин, М.А. Ельникова. – Тамбов : ТГУ им.Г.Р.Державина, 2004. – 104 с.
- 54.Филатова С. А., Безденежная Л. П., Андреева Л. С. Геронтология / С.А. Филатова, Л.П. Безденежная, Л.С. Андреева. - Ростов-на-Дону: Феникс, 2004. – 45с.

55. Функциональная диагностика в пульмонологии. Практическое руководство / под ред. Чучалина А.Г. – М.: «Атмосфера». – 2009. – 183с.
56. Хрисанфова Е. Н. Основы геронтологии (антропологические аспекты) / Е.Н. Хрисанфова. – М.: Владос, 1999. – с.
57. Чанг Н.Т., Шкурят Т.П. ассоциации гена аполипопротеина Е с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Н.Т. Чан., Т.П. Шкурят // Валеология. – 2009. – №. 4. – С. 5-14.
58. Чернышкова Е.В. Социальное конструирование стереотипов старости: гендерный аспект / Е.В. Чернышкова // Вестник Поволжской академии государственной службы. – 2008. – №. 4. – С. 179-185.
59. Akabas S., Lederman S.A., Moore B.J. Textbook of obesity: Biological, psychological and cultural influences / S. Akabas, S.A. Lederman, B.J. Moore. – John Wiley & Sons, 2012.
60. Almeida M. F., Marucci M.F.N., Gobbo L.A., Ferreira L.S., Dourado D.A.Q.S., Duarte Y.A.O., Lebrao M.L. Anthropometric changes in the Brazilian cohort of older adults: SABE survey (health, well-being, and aging) / M. F. Almeida et.al. // Journal of obesity. – 2013. – V. 2013.
61. Arbeev K.G., Akushevich I., Kulminski A.M., Arbeeveva L.S., Akushevich L., Ukraintseva S.V., Culminskaya I.V., Yashin A.I. Genetic model for longitudinal studies of aging, health, and longevity and its potential application to incomplete data / K.G. Arbeev et.al. // J. Theor. Biol. 2009. Vol. 258. № 1. P. 103-111.
62. Bachmann J., Feldmer M., Ganten U., Stock G., Ganten D. Sexual dimorphism of blood pressure: possible role of the renin-angiotensin system / J. Bachmann et.al. // The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. – 1991. – V. 40. – №. 4. – P. 511-515.
63. Bågeman E., Ingvar C., Rose C., Jernström H. Coffee consumption and CYP1A2* 1F genotype modify age at breast cancer diagnosis and estrogen

- receptor status / E. Bågeman et.al. // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2008. – V. 17. – №. 4. – P. 895-901.
64. Baumgartner R. N., Rhyne RL, Garry P.J., Chumlea W.C. Body composition in the elderly from magnetic resonance imaging: Associations with cardiovascular disease risk factors / R.N. Baumgartner et.al. // *Human Body Composition*. – Springer US, 1993. – P. 35-38.
65. Berge K.E., Berg K. No effect of insertion/deletion polymorphism at the ACE locus on normal blood pressure level or variability / K.E. Berge, K. Berg // *Clinical genetics*. – 1994. – V. 45. – №. 4. – P. 169-174
66. Bergeron N., Havel R.J. Prolonged postprandial responses of lipids and apolipoproteins in triglyceride-rich lipoproteins of individuals expressing an apolipoprotein epsilon 4 allele / N. Bergeron, R.J. Havel // *Journal of Clinical Investigation*. – 1996. – V. 97. – №. 1. – P. 65-72.
67. Bergman A., Atzmon G., Ye K., MacCarthy, Barzilai N. Buffering mechanisms in aging: a systems approach toward uncovering the genetic component of aging/ A. Bergman et.al. // *PLoS computational biology*. – 2007. – V. 3. – №. 8. – P. e170 - 182.
68. Blagosklonny M. V. Cell cycle arrest is not yet senescence, which is not just cell cycle arrest: terminology for TOR-driven aging/ M. V. Blagosklonny // *Aging (Albany NY)*. – 2012. – V. 4. – №. 3. – P. 159
69. Borkan G.A., Norris A H. Assessment of biological age using a profile of physical parameters / G.A. Borkan, A.H. Norris // *Journal of Gerontology*. – 1980. – V. 35. – №. 2. – P. 177-184.
70. Bulpitt C.J. Assessing biological age: practicality? / C.J. Bulpitt // *Gerontology*. – 1995. – V. 41. – №. 6. – P. 315-321.
71. Busse A., Bischkopf J., Riedel-Heller S.G., Angermeyer M.C. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+) / A. Busse et.al. // *Br. J. Psychiatry*. – 2003. – V. 182. – P. 449-454.

72. Byles J. E., Leigh L., Vo K., Forder P., Curryer C. Life space and mental health: a study of older community-dwelling persons in Australia / J.E. Byles // *Aging & Mental Health*. – 2014. – P. 1-9.
73. Candore G., Colonna-Romano G., Balistreri C. R., Carlo D. D., Grimaldi M. P., Listì F., Caruso C. .Biology of longevity: role of the innate immune system / G. Candore et.al. // *Rejuvenation research*. 2006. V. 9. №. 1. P. 143-148.
74. Carmelli D. Intrapair comparisons of total life span in twins and pairs of sibs / D. Carmelli // *Human biology*. – 1982. – P. 525-537.
75. Cevenini E., Cotichini R., Stazi M.A., Taccaceli V., Palmas M.G., Capri M., De Rango F., Dato S., Passarino G., Jeune B., Franceschi C.. Health status and 6 years survival of 552 90+ Italian sib-ships recruited within the EU Project GEHA (GEnetics of Healthy Ageing) / E. Cevenini et.al. // *Age (Dordr)*. – 2014. – V. 36. – № 2. – p. 949-966.
76. Christensen K., Johnson T.E., Vaupel J.W. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights / K. Christensen, T. E. Johnson, J.W. Vaupel // *Nature Reviews Genetics*. – 2006. – V. 7. – №. 6. – P. 436-448.
77. Chuang Y. F., Tanaka T., Beason-Held L.L., An Y., Terracciano A., Sutin A.R., Kraut M., Singleton A.B., Resnick S.M., Thambisety M. FTO genotype and aging: pleiotropic longitudinal effects on adiposity, brain function, impulsivity and diet / Y. F. Chuang et.al. // *Molecular psychiatry*. – 2014. – p.1-7.
78. Cornelis M.C., El-Sohehy A., Kabagambe E.K., Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction / M.C. Cornelis et.al. // *Jama*. – 2006. – V. 295. – №. 10. – P. 1135-1141.
79. Crews D.E., Garruto R.M. Biological anthropology and aging: Perspectives on human variation over the life span / D.E. Crews, R.M. Garruto. – Oxford University Press, USA, 1994. – p.445.

80. Cunha P.A., de Carlos Back L.K., Sereia A.F., Kubelka C., Ribeiro M.C., Fernandes B.L., de Souza I.R. Interaction between obesity-related genes, FTO and NC4R, associated to an increase of breast cancer risk / P.A. Cunha et.al. // *Molecular biology reports*. – 2013. – V.40. - №12. – p.6657 – 64.
81. Davignon J., Gregg R.E., Sing C.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis / J. Davignon, R.E. Gregg, C.F. Sing // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1988. – V. 8. – №. 1. – P. 1-21.
82. Dean W., Morgan R.F. In defense of the concept of biological aging measurement—current status / W. Dean, R.F. Morgan // *Archives of gerontology and geriatrics*. – 1988. – V. 7. – №. 3. – P. 191-210.
83. Enright P.L., Kronmal, R.A., Higgins, M., Schenker, M., Haponik E.F. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age: Cardiovascular Health Study / P.L Enright et.al. // *American Review of Respiratory Disease*. – 1993. – V. 147. – №. 1. – P. 125-133.
84. Facchini F., Gueresi P., Pettener D. Biological age in Italian adults: influence of social and behavioural factors / F. Facchini, P. Gueresi, D. Pettener // *Annals of human biology*. – 1992. – V. 19. – №. 4. – P. 403-420.
85. Fall T., Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome/ T. Fall, E. Ingelsson // *Molecular and cellular endocrinology*. – 2014. – V. 382. – №. 1. – P. 740-757.
86. Finch C. E. Longevity, senescence, and the genome / C. E. Finch. - Chicago: University of Chicago Press, 1994. - P.
87. Franceschi C., Bezrukov V., Blanche H., Bolund L., Christensen K., de Benedicts G., Dejana L., Gonos E., Hervonen A., Yang H., Jeune B., Kirkwood T.B., Kristensen P., Leon A., Pelicci P.G., Peltonen L., Poulain M., Rea I.M., Remacle J., Robine J.M., Schreiber S., Sikora E., Slagboom P.E., Spazzafumo L., Stazi M.A., Toussaint O., Vaupel J.W. Genetics of healthy aging in Europe: the EU-integrated project GEHA (Genetics of Healthy Aging) // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1100. – p. 21-45.

88. Franklin R. M., Ploutz-Snyder L., Kanaley J. A. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause / C. Franceschi et.al. // *Metabolism*. – 2009. – V. 58. – №. 3. – P. 311-315.
89. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R.B., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J., Knight B., Patch M., Ness A.R., Ebrahim S., Lawlor D.A., Ring S.M., Ben-Shlomo Y., Jarvelin M., Sovio U., Bennett A.J., Melzer D., Ferrucci L., Loos R.J.F., Barroso I., Wareham N.J., Karpe F., Owen K.R., Cardon L.R., Walker M., Hitman G.A., Palmer C.N.A., Doney A.S.F., Morris A.D., Smith G.D., Hattersley A.T., McCarthy M.I. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity / T.M. Frayling et.al. // *Science*. – 2007. – V. 316. – №. 5826. – P. 889-894.
90. Furukawa T., Inoue M., Kajiya F., Inada H., Takasugi S. Assessment of biological age by multiple regression analysis / T Furukawa et.al. // *Journal of gerontology*. – 1975. – V. 30. – №. 4. – P. 422-434.
91. Gagnon A., Smith K.R., Tremblay M., Vézina H., Paré P.P., Desjardins B. Is there a trade-off between fertility and longevity? A comparative study of women from three large historical databases accounting for mortality selection // *American Journal of Human Biology*. – 2009. – V. 21. – №. 4. – P. 533-540.
92. Garin M.C., James R.W., Dussoix P., Blanché H., Passa P., Froguel P., Ruiz J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes / A. Gagnon et.al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1997. – V. 99. – №. 1. – P. 62.
93. Garstecki D. C., Erler S. F. Older Adult Performance on the Communication Profile for the Hearing Impaired Gender Difference / D.C. Garstecki, S. F. Erler // *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. – 1999. – V. 42. – №. 4. – P. 785-796

94. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Evolutionary theories of aging and longevity / L.A. Gavrilov, N.S. Gavrilova // *The Scientific World Journal*. – 2002. – V. 2. – P. 339-356
95. Gavrilov L.A., Gavrilova N.S. Is there a reproductive cost for human longevity? / L.A. Gavrilov, N.S. Gavrilova // *Journal of Anti-Aging Medicine*. – 1999. – V. 2. – №. 2. – P. 121-123.
96. Gavrilov L. A., Gavrilova N. S. Reliability theory of aging and longevity / L.A. Gavrilov, N.S. Gavrilova // *Handbook of the Biology of Aging*. – 2006. – V. 6. – P. 3-42
97. Ghosh A., Bala S. K. Anthropometric, body composition, and blood pressure measures among rural elderly adults of Asian Indian origin: the Santiniketan Aging Study / A. Ghosh, S.K. Bala // *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics*. – 2011. – V. 30. – №. 3. – P. 305-313.
98. Hearing loss and aging: new research findings and clinical implications / S. Gordon-Salant // *Journal of rehabilitation research and development*. – 2005. – V. 42. – №. 4. – P. 9.
99. Graber J.H., Smith C.L., Cantor C.R. Differential sequencing with mass spectrometry / J.H. Graber, C.L. Smith, C.R. Cantor // *Genetic analysis: biomolecular engineering*. – 1999. – V. 14. – №. 5. – P. 215-219.
100. Hajjar I., Kritchevsky S., Newman A.B., Li R., Yaffe K., Simonsick E.M., Lipsitz L.A. Renin Angiotensin System Gene Polymorphisms Modify Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors' Effect on Cognitive Function: The Health, Aging and Body Composition Study / I. Hajjar et.al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2010. – V. 58. – №. 6. – P. 1035-1042.
101. Harman D. Free radical theory of aging / D. Harman // *Mutation Research/DNAging*. 1992. V. 275. №. 3. P. 257-266.
102. Havlik R.J. Aging in the eighties, impaired senses for sound and light in persons age 65 years and over / R.J. Havlik // *Adv Data*. – 1986. – T. 125. – C. 1-7.

103. He D., Fu M., Miao S., Hotta K., Chandak G.R., Xi B. FTO gene variant and risk of hypertension: A meta-analysis of 57,464 hypertensive cases and 41,256 controls / D. He et.al. // *Metabolism clinical and experimental*. – 2014. – V.63. – p.633-639
104. He X., Zhang J. Toward a molecular understanding of pleiotropy / X. He, J. Zhang // *Genetics*. – 2006. – V. 173. – №. 4. – P. 1885-1891.
105. Hegele R.A., Brunt J.H., Connelly P.W. A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in a genetic isolate / R.A. Hegele, J.H. Brunt, P.W. Connelly // *Circulation*. – 1994. – V. 90. – №. 5. – P. 2207-2212.
106. Heikkinen E., Kuusinen J., Ruoppila I. (ed.). Preparation for aging / E. Heikkinen, J. Kuusinen, I. Ruoppila. – London : Plenum Press. – 1995.
107. Helzner E.P., Cauley J.A., Pratt S.R., Wisniewski S.R., Zmuda J.M., Talbott E.O., Rekeire N., Harris T.B., Rubin S.M., Simonsick E.M., Tyllavsky F.A., Newman A.B. Race and sex differences in age-related hearing loss: The Health, Aging and Body Composition Study / E.P. Helzner et.al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2005. – V. 53. – №. 12. – p. 2119-2127.
108. Herskind A.M., McGue M., Holm N.V., Sorensen T.I., Hervald B., Vaupel J.W. The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900 / A.M Herskind et.al. // *Human genetics*. – 1996. – V. 97. – №. 3. – P. 319-323.
109. Hilliard L.M., Sampson A.K., Brown R. D., Denton K.M. The “his and hers” of the renin-angiotensin system / L.M. Hilliard et.al. // *Current hypertension reports*. – 2013. – V. 15. – №. 1. – P. 71-79.
110. Ho A. J., Stein J.L., Hua X., Lee S., Hibar D.P. et.al. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly / A. J. Ho et.al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2010. – V. 107. – №. 18. – P. 8404-8409.

111. Hughes V. A., Frontera V.A., Roubenoff R., Evans W.J., Fiatarone Singh M.A. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity / V. A. Hughes et.al. // *The American journal of clinical nutrition*. 2002. V. 76. №. 2. P. 473-481
112. Hughes V. A., Roubenoff R., Wood M., Frontera W.R., Evans W.J., Singh M.A. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly / V.A. Hughes // *The American journal of clinical nutrition*. – 2004. – V. 80. – №. 2. – P. 475-482.
113. Hunt S.C., Stone S., Xin Y., Scherer C.A., Magness C.L., Iadonato S.P., Hopkins P.N., Adams T.D. Association of the FTO gene with BMI / S.C. Hunt et.al. // *Obesity*. – 2008. – V. 16. – №. 4. – P. 902-904.
114. Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer / J. Hutchinson // *Medico-chirurgical transactions*. – 1846. – V. 29. – P. 137 – 252
115. Jia J., Ma Z., Wu S. Positive association between MTHFR C677T polymorphism and oral cancer risk: a meta-analysis / J. Jia, Z. Ma, S. Wu // *Tumor Biology*. – 2014. – V. 35. – №. 5. – P. 4943-4948
116. Jiang N., Zhu X., Zhang H., Wang X., Zhou X., Gu J., Chen B., Ren J. The relationship between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and hematological malignancy / N. Jiang et.al. // *Clinical Laboratory*. – 2014. – V.60. – № 5. – p.767-774
117. Kanoni S., Dedoussis G., Manios Y., Malavolta M, Mocchegiani E. Health status, blood and anthropometrical indices from Greek old and nonagenarian subjects / S. Kanoni et.al. // *Biogerontology*. – 2006. – V. 7. – №. 5-6. – P. 329-337.
118. Keller L., Xu W., Wang H., Winblad B., Fratiglioni L., Graff C. The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with

- Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study / L. Keller et.al. // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – V. 23. – №. 3. – P. 461-469.
119. Kendig H., Brovning C.J., Thomas S.A., Wells Y. Health, Lifestyle, and Gender Influences on Aging Well: An Australian Longitudinal Analysis to Guide Health Promotion / H. Kendig et.al. // *Frontiers in public health*. – 2014. – V. 2.
120. Kim E. S., Chopik W. J., Smith J. Are people healthier if their partners are more optimistic? The dyadic effect of optimism on health among older adults / E.S. Kim, W.J. Chopik, J. Smith et.al. // *Journal of psychosomatic research*. – 2014. – V. 76. – №. 6. – P. 447-453.
121. Komukai K., Mochizuki S., Yoshimura M. Gender and the renin–angiotensin–aldosterone system / K. Komukai, S. Mochizuki, M. Yoshimura // *Fundamental & clinical pharmacology*. – 2010. – V. 24. – №. 6. – P. 687-698.
122. Larbi A., Franceschi C., Mazzatti D., Solana R., Wikby A., Pawelec, G. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity / A. Larbi et.al. // *Physiology*. 2008. V. 23. №. 2. P. 64-74.
123. Le Bourg É. Does reproduction decrease longevity in human beings? / É. Le Bourg // *Ageing research reviews*. – 2007. – V. 6. – №. 2. – P. 141-149.
124. Leahy R., Crews D.E. Physiological dysregulation and somatic decline among elders: modeling, applying and re-interpreting allostatic load / R. Leahy, D. E. Crews // *Collegium antropologicum*. – 2012. – V. 36. – №. 1. – P. 11-22.
125. Lee C.R., North K.E., Bray M.S., Avery C.L., Mosher M.J., Couper, d Josef Coresh D.J., Folsom A.R., Boerwinkle E., Heiss G., Zeldina D.C. NOS3 polymorphisms, cigarette smoking, and cardiovascular disease risk: the Atherosclerosis Risk in Communities study / C.R. Lee // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2006. – V. 16. – №. 12. – P. 891.

126. Levitzky M. G. Effects of aging on the respiratory system / M.G. Levitzky // *Physiologist*. – 1984. – V. 27. – №. 2. – P. 102-107.
127. Li R., Nicklas B., Pahor M., Newman A., Sutton-Tyrrell K., Harris T., Lakatta E., Bauer D.C., Ding J., Satterfield S., Kritchevsky S.B. Polymorphisms of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme associated with lower extremity arterial disease in the Health, Aging and Body Composition study / R. Li // *Journal of human hypertension*. – 2007. – V. 21. – №. 8. – P. 673-682.
128. Lochman J., Plesník J., Janout V., Povová J., Míšek I., Dvořáková D., Šerý O. Interactive effect of MTHFR and ADRA2A gene polymorphisms on pathogenesis of schizophrenia / J. Lochman et.al. // *Neuroendocrinology Letters*. – 2013. – V.34. - №8. – p.792-797.
129. Ludwig F.C., Smoke M.E. The measurement of biological age/ F.C. Ludwig, M.E. Smoke // *Experimental aging research*. – 1980. – V. 6. – №. 6. – P. 497-522.
130. MacDonald S.W., Dixon R.A., Cohen A.L., Hazlitt J.E. MacDonald S. W. S. et al. Biological age and 12-year cognitive change in older adults: Findings from the Victoria Longitudinal Study / S.W. MacDonald et.al. // *Gerontology*. – 2004. – V. 50. – №. 2. – P. 64-81.
131. Mahley R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology / R. W. Mahley // *Science*. – 1988. – V. 240. – №. 4852. – P. 622-630.
132. Marian A. J. Genetic markers: genes involved in human hypertension / A. J. Marian // *Journal of cardiovascular risk*. – 1997. – V. 4. – №. 5. – P. 341-346
133. Maric-Bilkan C., Manigrasso M. B. Sex differences in hypertension: contribution of the renin–angiotensin system / C. Maric-Bilkan, M. B. Manigrasso // *Gender medicine*. – 2012. – V. 9. – №. 4. – P. 287-291.
134. Masoro E. J., Austad S. N. (ed.). *Handbook of the Biology of Aging* / E. J. Masoro, S. N. Austad. – Academic press, 2006. – V. 1.

135. McArdle P. F., Pollin T.I., O'Connell J.R., Sorkin J.D., Agarwala R., Schäffer A.A., Mitchell B.D. Does having children extend life span? A genealogical study of parity and longevity in the Amish / P. F. McArdle et.al. //The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2006. – V. 61. – №. 2. – P. 190-195.
136. Medawar P.B. An unsolved problem of biology / P.B. Medawar. - College, 1952.
137. Medawar P. B. Old age and natural death / P. B. Medawar // Modern Quarterly. – 1946. – V. 1. – №. 30. – P. 56.
138. Mitnitski A. B., Graham J.E., Mogilner A.J., Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age / A. B. Mitnitski // BMC geriatrics. – 2002. – V. 2. – №. 1. – P. 1.
139. Monaghan P., Charmantier A., Nussey D. H., Ricklefs R. E. The evolutionary ecology of senescence / P. Monaghan et al. //Functional Ecology. – 2008. – V. 22. – №. 3. – P. 371-378.
140. Mooradian A. D. Biomarkers of aging: do we know what to look for? / A. D. Mooradian // Journal of gerontology. – 1990. – V. 45. – №. 6. – P. B183-B186.
141. Nakamura E., Miyao K. A method for identifying biomarkers of aging and constructing an index of biological age in humans / E. Nakamura, K. Miyao // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2007. – V. 62. – №. 10. – P. 1096-1105.
142. Nakamura E., Miyao K. Sex differences in human biological aging / E. Nakamura, K. Miyao // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2008. – V. 63. – №. 9. – P. 936-944.
143. Nakamura E., Miyao K., Ozeki T. Assessment of biological age by principal component analysis / E. Nakamura, K. Miyao, T. Ozeki // Mechanisms of ageing and development. – 1988. – V. 46. – №. 1. – P. 1-18.
144. Newman A. B. Lee J.S., Visser M. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body

- Composition Study / A. B. Newman, J.S. Lee, M. Visser // *The American journal of clinical nutrition*. – 2005. – V. 82. – №. 4. – P. 872-878.
145. Nilsson P.M. Impact of vascular aging on cardiovascular disease: the role of telomere biology / P. M. Nilsson // *Journal of hypertension*. – 2012. – V. 30. – P. S9-S12.
146. Olovnikov A.M. Telomeres, telomerase, and aging: origin of the theory / A.M. Olovnikov // *Experimental gerontology*. –1996. – V. 31. – №. 4. – P. 443-448
147. Pallaud C., Gueguen R., Sass C., Grow M., Cheng S., Siest G., Visvikis S. Genetic influences on lipid metabolism trait variability within the Stanislas Cohort / C. Pallaud et.al. // *Journal of lipid research*. – 2001. – V. 42. – №. 11. – P. 1879-1890.
148. Pan Z., Chang C. Gender and the regulation of longevity: implications for autoimmunity / Z. Pan, C. Chang // *Autoimmunity reviews*. – 2012. – V. 11. – №. 6. – P. A393-A403.
149. Perls T., Kunkel L. M., Puca A. A. The genetics of exceptional human longevity / T. Perls, L.M. Kunkel, A. A. Puca // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2002. – V. 50. – №. 2. – P. 359-368.
150. Perls T., Kunkel L.M., Puca A.A. The genetics of aging / T. Perls, L.M. Kunkel, A. A. Puca // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2002. – V.12. – № 3. – P. 362–369.
151. Peter R. S., Fromm E., Klenk J., Concini H., Nagel G.. Change in Height, Weight, and body mass index: Longitudinal data from Austria / R. S. Peter et.al. // *American Journal of Human Biology*. – 2014. – V. 26. – №. 5. – P. 690-696.
152. Poirier J. Apolipoprotein E represents a potent gene-based therapeutic target for the treatment of sporadic Alzheimer's disease / J. Poirier // *Alzheimer's & Dementia*. – 2008. – V. 4. – №. 1. – P. S91-S97.
153. Procopciuc L., Popescu T., Jebeleanu Gh., Pop D., Zdrenghea D. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T

- gene / L. Procopciuc et.al. // *Journal of cellular and molecular medicine.* – 2002. – V. 6. – №. 2. – P. 245-250.
154. Promislow D. E. L. Protein networks, pleiotropy and the evolution of senescence / D.E.L Promislow // *Proceedings of the Royal Society of London-B.* – 2004. – V. 271. – №. 1545. – P. 1225-1234.
155. Promislow D. E. L., Fedorka K. M., Burger J. M. S. Evolutionary biology of aging: future directions / D.E.L. Promislow K.M Fedorka., J. M. S. Burger // *Handbook of the Biology of Aging.* – 2006. – V. 6. – P. 217-242.
156. Qi X., Sun X., Xu J., Wang Z., Zhang J., Peng Z. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population / X. Qi et.al. // *Tumor Biology.* – 2014. – V. 35. – №. 3. – p. 1757-1762
157. Qian Y., Liu S., Lu F., Li H., Dong M., Lin Y., Du J., Lin Y., Gong J., Jin G., Dai J., Hu Z., Shen H. Genetic variant in fat mass and obesity-associated gene associated with type 2 diabetes risk in Han Chinese / Y. Qian et.al. // *BMC genetics.* – 2013. – V. 14. – №. 1. – P. 86 – 91
158. Ramaraj P., Kessler S. P., Colmenares C., Sen G. C.. Selective restoration of male fertility in mice lacking angiotensin-converting enzymes by sperm-specific expression of the testicular isozyme / P. Ramaraj et.al. // *Journal of Clinical Investigation.* – 1998. – V. 102. – №. 2. – P. 371
159. Rebeck G. W., Kindy M., LaDu M. J. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the protective effects of ApoE2 and E3 / G. W. Rebeck, M. Kindy, M. J. LaDu // *Journal of Alzheimer's Disease.* – 2002. – V. 4. – №. 3. – P. 145-154.
160. Rebeck G. W., LaDu M.J., Estus S., Bu G., Weeber E.J. The generation and function of soluble apoE receptors in the CNS/ G. W. Rebeck et.al. // *Molecular neurodegeneration.* – 2006. – V. 1. – №. 1. – P. 15.
161. Regan J. C., Partridge L. Gender and longevity: why do men die earlier than women? Comparative and experimental evidence / J.C. Regan, L.

- Partridge // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2013. – V. 27. – №. 4. – P. 467-479.
162. Rizzuto D., Orsini N., Qiu C., Wang H.X., Fratiglioni L. Lifestyle, social factors, and survival after age 75: population based study / D. Rizzuto et.al. // *BMJ: British Medical Journal*. – 2012. – V. 345.
163. Roses A.D. Apolipoprotein E, a gene with complex biological interactions in the aging brain / A.D. Roses // *Neurobiology of disease*. – 1997. – V. 4. – №. 3. – P. 170-185.
164. Sakuma T., Hirata R. D. C., Hirata M. H. Five polymorphisms in gene candidates for cardiovascular disease in Afro-Brazilian individuals / T. Sakuma, R.D.C. Hirata, M. H. Hirata // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2004. – V. 18. – №. 6. – P. 309-316.
165. Sanders J.L., Minster R.L., Barmada M.M., Matteini A.M., Boudreau R.M., Christensen K., Mayeux R., Borecki I.B., Zhang Q., Perls T., Newman A.B. Heritability of and mortality prediction with a longevity phenotype: the healthy aging index / J.L. Sanders // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2014. Vol. 69. № 4. P. 479-485.
166. Schachter F., Faure-Delanef L., Guenot F., Rouger H., Froguel P., Lesueur-Ginot L., Cohen D. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci / F. Schachter // *Nature genetics*. – 1994. – V. 6. – №. 1. – P. 29-32.
167. Schunkert H., Hense H.-W., Holmer S. R., Stender M., Perz S., Keil U., Lorell B. H., Riegger G. A. J. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy / F. Schachter // *New England Journal of Medicine*. – 1994. – V. 330. – №. 23. – P. 1634-1638.
168. Schupf N., Barral S., Perls T., Newman A., Christensen K., Thyagarajan B. Apolipoprotein E and familial longevity / N. Schupf et.al. // *Neurobiology of aging*. – 2013. – V. 34. – №. 4. – P. 1287-1291.

169. Schwartz R. S., Shuman W.P., Bradbury V.L Body fat distribution in healthy young and older men / R. S. Schwartz, W.P. Shuman, V.L. Bradbury // *Journal of gerontology*. – 1990. – V. 45. – №. 6. – P. M181-M185.
170. Seidell J. C., Visscher T. L. Body weight and weight change and their health implications for the elderly / J.C. Seidell, T.L. Visscher // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2000. – V. 54. – P. S33-9.
171. Seidman M. D., Ahmad N., Bai U. Molecular mechanisms of age-related hearing loss / M. D. Seidman, N. Ahmad, U. Bai // *Ageing research reviews*. – 2002. – V. 1. – №. 3. – P. 331-343.
172. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease / M. Serrato, A.J. Marian // *Journal of Clinical Investigation* – 1995. – V.96 – №6. – p.3005-3008
173. Shaikh R., Shahid S.M., Mansoor Q., Ismail M., Azhar A. Genetic variants of ACE (Insertion/Deletion) and AGT (M268T) genes in patients with diabetes and nephropathy / R. Shaikh et.al. // *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2014. – V.15. - № 2. – p.124-130
174. Sharma G., Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology / G. Sharma, J. Goodwin // *Clinical interventions in aging*. – 2006. – V. 1. – №. 3. – P. 253.
175. Shimokata H., Andres R., Coon P.J., Elahi D., Muller D.C., Tobin J.D. Studies in the distribution of body fat. II. Longitudinal effects of change in weight / H. Shimokata et.al. // *International journal of obesity*. – 1988. – V. 13. – №. 4. – P. 455-464.
176. Singh D., Jajodia A., Kaur H., Kukreti R., Karthikeyan M. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study / D. Singh et.al. // *BioMed research international*. – 2014. – V. 2014 – e538053.

177. Skulachev V. P. Aging and the programmed death phenomena / V.P. Skulachev // *Current Genetic*, Springer Berlin Heidelberg. - 2004. – V.3. P. 191-238.
178. Smemo S., Tena J.J., Kim K., Gamazon E.R., Sakabe N.J., Gómez-Marín C., Aneas I., Credidio F.L., Sobreira D.R., Wasserman N.F., et.al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3 / S. Smemo et.al. // *Nature*. – 2014. – V. 507 – Iss.4792
179. Smith K. R., Mineau G. P., Bean L. L. Fertility and post-reproductive longevity / K.R. Smith, G.P. Mineau, L.L. Bean // *Biodemography and Social Biology*. – 2002. – V. 49. – №. 3-4. – P. 185-205.
180. Sorkin J. D., Muller D. C., Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / J. D. Sorkin, D.C. Muller, R. Andres // *American Journal of Epidemiology*. – 1999. – V. 150. – №. 9. – P. 969-977.
181. Stessman J., Maaravi Yo., Hammerman-Rozenberg R., Cohen A., Nemanov L., Gritsenko I., Gruberman N., Ebstein R.P. Candidate genes associated with ageing and life expectancy in the Jerusalem longitudinal study / J. Stessman et.al. // *Mechanisms of ageing and development*. – 2005. – V. 126. – №. 2. – P. 333-339.
182. Tang M.X., Maestre G., Tsai W.Y., Liu X.H., Feng L., Chung W.Y., Chun M., Schofield P., Stern Y., Tycko B., Mayeux R. Relative risk of Alzheimer disease and age-at-onset distributions, based on APOE genotypes among elderly African Americans, Caucasians, and Hispanics in New York City / M.X. Tang et.al. // *American journal of human genetics*. – 1996. – V. 58. – №. 3. – P. 574.
183. Then F.S., Luck T., Lupp M., Thinschmidt M., Deckert S., Nieuwenhuijsen K., Seidler A., Riedel-Heller S.G. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia

- F.S. Then et.al. // *Occup. Environ. Med.* – 2014. – V. 71. – № 5. – P. 358-365.
184. Thomas F., Renaud F., Benefice E., De Meeüs T., Guegan J.F. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants / F. Thomas et.al. // *Human Biology.* – 2001. – P. 271-290.
185. Tseng L.A., Delmonico M.J., Visser M., Boundreau R.M., Goodpaster B.H., Schwartz A.V., Simonsick E.M., Satterfield S., Harris T., Newman A.B. Body composition explains sex differential in physical performance among older adults / L.A. Tseng et.al. // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* – 2014. – V. 69. – №. 1. – P. 93-100.
186. Ueno T., Shimazaki E., Matsumoto T., Watanabe H., Tsunemi A., Takahashi Y., Mori M., Hamano R., Fujioka T., Soma M., Matsumoto K., Kanmatsuse K. Paraoxonase1 polymorphism Leu-Met55 is associated with cerebral infarction in Japanese population / T. Ueno et.al. // *Medical Science Monitor.* – 2003. – V.9 – H №6 – P 208-212
187. Utermann G. Apolipoprotein polymorphism and multifactorial hyperlipidaemia / G. Utermann // *Journal of inherited metabolic disease.* – 1988. – V. 11. – №. 1. – P. 74-86.
188. Vaupel J. W. Biodemography of human ageing / J.W. Vaupel // *Nature.* – 2010. – V. 464. – №. 7288. – P. 536-542.
189. Vijg J., Suh Y. Genetics of longevity and aging / J. Vijg, Y. Suh // *Annu. Rev. Med.* – 2005. – V. 56. – P. 193-212.
190. Vina J, Borrás C, Gambini J, Sastre J, Pallardo FV Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds / J. Vina et.al. // *FEBS letters.* – 2005. – V. 579. – №. 12. – P. 2541-2545.

191. Vina J, Borrás C, Gambini J, Sastre J, Pallardo FV. Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones / J. Vina et.al. // *Science's SAGE KE*. – 2005. – V. 2005. – №. 23. – P. pe17.
192. Vina J, Gambini J, Lopez-Grueso R, Abdelaziz KM, Jove M, Borrás C. Females live longer than males: role of oxidative stress / J. Vina et.al. // *Current pharmaceutical design*. – 2011. – V. 17. – №. 36. – P. 3959-3965.
193. Viña J., Borrás C. Women live longer than men: understanding molecular mechanisms offers opportunities to intervene by using estrogenic compounds / J. Vina et.al. // *Antioxidants & redox signaling*. – 2010. – V. 13. – №. 3. – P. 269-278.
194. Voetsch B., Benke K.S., Panhuysen C.I., Damasceno B.P., Loscalzo J. The combined effect of paraoxonase promoter and coding region polymorphisms on the risk of arterial ischemic stroke among young adults / B. Voetsch et.al. // *Archives of Neurology*. – 2004. – V.61. - № 3. – p.351-356
195. Wang Y., Marsden P.A. Nitric oxide synthases: gene structure and regulation / Y. Wang, P.A. Marsden // *Advances in pharmacology*. – 1995. – V. 34. – P. 71-90.
196. Weber K., Canuto A., Giannakopoulos P., Mouchian A., Meiler-Mititelu C., Meiler A., Herrmann F.R., Delaloye C., Ghisletta P., Lecert T., Ribaupierre A.D. Personality, psychosocial and health-related predictors of quality of life in old age / K. Weber et.al. // *Aging & Mental Health*. – 2014. – №. ahead-of-print. – P. 1-8.
197. Weismann A., Poulton E.B. , Schönland S., Shipley A.E. Essays upon heredity and kindred biological problems / A. Weismann et.al. – Clarendon press, 1891. V. 1
198. Westendorp R. G. J., Kirkwood T. B. L. Human longevity at the cost of reproductive success / R. G. J. Westendorp, T. B. L. Kirkwood // *Nature*. – 1998. – V. 396. – №. 6713. – P. 743-746.

199. Whelan E. A., Sandler D.P., McConnaughey D.R., Weinberg C.R. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause / E. A. Whelan et.al. // *American Journal of Epidemiology*. – 1990. – V. 131. – №. 4. – P. 625-632.
200. Williams G.C. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence / G.C. Williams // *Science's SAGE KE*. – 2001. – V. 2001. – №. 1. – P. 13.
201. Yang J., Liu J., Liu J., Li W., Li X., He Y., Ye L. Genetic association study with metabolic syndrome and metabolic-related traits in a cross-sectional sample and a 10-year longitudinal sample of Chinese elderly population / J. Yang et.al. // *PloS one*. – 2014. – V. 9. – №. 6. – e100548.
202. Yashin A.I., Akushevich I.V., Arbeev K.G., Akushevich L., Ukraintseva S.V., Kulminski A. Insights on aging and exceptional longevity from longitudinal data: novel findings from the Framingham Heart Study / A.I. Yashin et.al. // *Age (Dordr)*. 2006. – Vol. 28. – № 4. – P. 363–374.
203. Yu P., Song X., Shi J., Mitnitski A., Tang Z., Fang X., Rockwood K. Frailty and survival of older Chinese adults in urban and rural areas: results from the Beijing Longitudinal Study of Aging / P. Yu et.al. // *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2012. Vol. 54. № 1. P. 3-8.
204. Zannis V.I., Breslow J.L. Human very low density lipoprotein apolipoprotein E isoprotein polymorphism is explained by genetic variation and posttranslational modification / V.I. Zannis, J.L. Breslow // *Biochemistry*. – 1981. – V. 20. – №. 4. – P. 1033-1041.