

Изучение долгожительства: современный статус проблемы и перспективы. Часть 1

Котовская Ю. В.^{1,2}, Ткачева О. Н.², Рунихина Н. К.², Каштанова Д. А.^{2,3}, Бойцов С. А.⁴

¹ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Министерства образования и науки Российской Федерации. Москва; ²ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; ³ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва; ⁴ФГБУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс” Минздрава России. Москва, Россия

Увеличение продолжительности жизни определяет стремительный рост числа людей пожилого и старческого возрастов. Различия между хронологическим и биологическим возрастом, между скоростью старения разных людей дают основания для изучения биологических и генетических факторов долгожительства. В серии обзорных статей суммированы результаты исследований в этих областях. Однако помимо фундаментального научного интереса общее старение населения и долгожительство тесно связаны с медико-социальными вопросами организации гериатрической помощи. Несмотря на высокий интерес, долгожительство остается во многом недостаточно изученным и понятным явлением.

Представленный обзор охватывает широкий спектр изучения проблем долгожительства — от генетических исследований до медико-социальных проблем.

Ключевые слова: долгожительство, старение, программы “100-летний гражданин”, комплексная гериатрическая оценка.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-75-80>

Поступила 21/11-2016

Принята к публикации 20/03-2017

The study of longevity: recent updates and further direction. Part 1

Kotovskaya Yu. V.^{1,2}, Tkacheva O. N.², Runikhina N. K.², Kashtanova D. A.^{2,3}, Boytsov S. A.⁴

¹Peoples' Friendship University of Russia. Moscow; ²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; ³National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ⁴Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The increase of life duration leads to a sharp growth of the older and senile persons number. Differences in chronological and biological ages, of the velocity of ageing in different persons, make it to study biological and genetic factors of longevity. In the series of reviews we summarize the results of studies in these areas. However, except the fundamental scientific interest, general ageing of population and longevity are related to medical and social issues on the geriatric care organization. Regardless the high interest, longevity is still underinvestigated. The

review focuses on the wide spectrum of longevity issues — from genetics to medical and social problems.

Key words: longevity, ageing, a centenarian, complex geriatrician assessment.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 75–80
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-75-80>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет 2 типа, ФР — факторы риска, АРР — аполипопротеин Е2, FOXO3a — forkhead box O3 (белок, кодируемый геном FOXO3).

Причины изучения долгожителей

Увеличение продолжительности жизни — общемировая тенденция, определяющая стремительный рост пропорции людей пожилого и старческого возрастов. Однако долгожительство, опреде-

ленное Всемирной организацией здравоохранения как достижение возраста ≥90 лет, остается редким явлением. Люди, прожившие ≥100 лет (экстремальные или сверхдолгожители), представляют собой особую популяцию, которая разительно отличается

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (916) 634-67-35

e-mail: kotovskaya@bk.ru

[Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ, руководитель лаборатории сердечно-сосудистого старения, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Каштанова Д. А. — аспирант отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, м.н.с. лаборатории биологии старения и биоинформатики, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, и.о. директора].

даже от людей, относящихся к категории очень пожилого возраста (80-90 лет), и долгожителей 90-99 лет.

С возрастом увеличивается количество смертей от всех болезней, ассоциированных со старением, — ишемической болезни сердца (ИБС), онкологических заболеваний, сахарного диабета 2 типа (СД-2), болезни Альцгеймера. Иными словами, старение — основной общий фактор риска (ФР) всех возраст-ассоциированных заболеваний. Повышение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности — одного из наиболее изученных и подвергающихся агрессивной коррекции ФР ИБС, самой частой причины смерти пожилых людей, — ассоциировано с трехкратным увеличением риска, а старение с 30 до 80 лет повышает смертность в 100-1000 раз.

Принимая, что старение — распространенный и основной ФР всех возраст-ассоциированных заболеваний, логичным представляется заключение, что пока старение само по себе не замедлено, все попытки профилактики любого возраст-ассоциированного заболевания приведут лишь к замене одного заболевания другим. Почему надо воздействовать именно на процессы старения, а не на заболевания, с ним связанные? Эффект воздействия на отдельное заболевание очень мал: статистическое моделирование показывает, что отдаление развития рака приведет к увеличению популяции пожилых людей только на 0,8% в течение 50 лет. Замедление же старения приведет к росту популяции на ~7%, при этом большинство людей будут сохранять свою независимость от окружающих в обслуживании и не будут инвалидизированы. Более того, замедление старения принесет популяции социальную выгоду в 7,1 трлн долларов [1].

Обсуждая вопросы старения, следует помнить, что хронологический и биологический возраст не эквивалентны. Хорошо известно, что некоторые люди выглядят моложе своего хронологического возраста, другие, напротив, старше. Следовательно, необходимо изучение биологии старения для понимания, почему одни люди стареют быстрее, а другие медленнее. Одним из проявлений экстремальной скорости старения являются редкие прогероидные синдромы. Идентификация генетических мутаций, ответственных за развитие этих синдромов, позволила предположить, что нестабильность генома может быть важным механизмом старения [2].

Изучение противоположной группы — долгожителей и людей с экстремально долгой продолжительностью жизни, может, напротив, выявить генетические и биологические детерминанты замедления старения. Люди, достигшие или перешагнувшие 100-летний рубеж, — уникальный пример замедленного старения. Следует помнить, что истинное замедление старения может обсуждаться только

в том случае, если увеличивается продолжительность периода здоровой жизни без заболеваний; именно это наблюдается у многих долгожителей. Анализ таких исследований как New England Centenarian Study [3], LLFS (Long Life Family Study) [4] свидетельствует о том, что люди с исключительной продолжительностью жизни лишь малую часть своей жизни были больны, и длительность периода здоровья у них приближается к длительности жизни. Исследования у долгожителей указывают на значительное отдаление возраста начала большинства возраст-ассоциированных заболеваний, в т.ч. артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, рака, СД-2, инсульта, остеопороза, болезни Альцгеймера. Это означает, что долгожители живут не только дольше, но имеют лучшее здоровье. И хотя большинство долгожителей избегает возраст-ассоциированных заболеваний или начинает страдать ими позже [5], часть людей достигают долгожительства, несмотря на наличие одной или нескольких подобных болезней [3, 6].

Исследования, в т.ч. ранее выполненные в стране, подтвердили гетерогенность долгожителей и особенности распространенности возраст-ассоциированных заболеваний среди сверхдолгожителей. Обследование долгожителей Санкт-Петербурга показало, что если частота выявления заболеваний сердечно-сосудистой системы среди людей 90-99 лет ($n=342$) составляла 99,7%, то среди достигших ≥ 100 лет ($n=38$) только 36,9% [7]. Исследование состояния сердечно-сосудистой системы у 100 жителей Новосибирска в возрасте от 83 до 105 лет, среди них 65 долгожителей от 91 года до 105 лет, показало, что ИБС — стабильная стенокардия напряжения II и III функционального класса в возрастной подгруппе < 91 года была диагностирована достоверно чаще, чем у долгожителей: 68,57% и 47,69%, соответственно ($p < 0,005$) [8]. Обследование 201 долгожителя г. Саратова — 118 человек в возрасте 90-99 лет, 83 — в возрасте ≥ 100 лет, показало, что частота СД-2 среди них составила 0,9%, при этом оба случая этого заболевания были обнаружены у людей 90-99 лет, но не у перешагнувших 100-летний рубеж [9].

Таким образом, накопленные данные позволяют предполагать, что долгожители обладают некими защитными факторами, которые позволяют им жить долго, несмотря на проблемы со здоровьем. Различия между хронологическим и биологическим возрастом, между скоростью старения разных людей дают основания для изучения биологических и генетических факторов. В экспериментальных исследованиях на животных установлены несколько механизмов замедления старения. Исследования, направленные на подтверждение существования этих механизмов у людей-долгожителей, могут помочь валидировать их значение для старения

человека, а изучение популяций людей, достигших исключительного долголетия (≥ 100 лет), направлено на выявление специфических для человека механизмов замедления старения.

Долгожительство и наследственность

Считают, что продолжительность жизни на 15-30% определяется наследственными факторами, установлена прямая корреляция между продолжительностью жизни родителей и их биологических детей [10, 11]. Однако, достижения современной медицины, включая профилактические меры и лечение, значительно продлили продолжительность жизни более поздних поколений относительно предполагаемой на основании анализа наследственности. Например, продолжительность жизни современных потомков родителей, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с наследственной гиперлипидемией, значительно больше, благодаря липид-снижающим препаратам и операциями коронарной реваскуляризации. Но, несмотря на значительные достижения медицины, долгожительство остается редким явлением.

Существование семей, члены которых из поколения в поколение достигают экстремального возраста, указывает на роль генетических факторов. Имеются данные, показывающие, что потомки родителей, достигших возраста 70 лет, имеют большую вероятность жить дольше, чем потомки родителей с более короткой продолжительностью жизни; эта ассоциация становится тем сильнее, чем больше продолжительность жизни родителей. Более того, эта взаимосвязь еще более выражена в семьях с экстремальным долгожительством. Родственникам людей, достигших столетнего возраста, в 4-5 раз чаще свойственно долгожительство, а родственники-мужчины в 17 раз чаще перешагивают 100-летний рубеж [12]. Родители 100-летних в 7 раз чаще доживали до возраста ≥ 90 лет по сравнению с родителями людей с обычной продолжительностью жизни [13].

Поиск генетических факторов, определяющих скорость старения, важен для планирования стратегий, которые могут замедлить процессы старения.

Поскольку экстремальное долгожительство наследуется, изучение семей 100-летних позволит выявить его генетические детерминанты. Семейное долгожительство, вероятно, опосредовано некими защитными факторами от возраст-ассоциированных заболеваний, которые наследуются детьми от родителей. Долгожители и их потомки характеризуются меньшей распространенностью и более поздним началом ИБС, АГ, СД-2, болезни Альцгеймера и онкологии [13-16]. Такая “наследственная защита” была подтверждена в нескольких крупных исследованиях. Проспективное 23-летнее популяционное исследование показало, что частота болезни Альцгеймера на 43% ниже среди людей, чьи

родители достигли экстремального долгожительства, по сравнению с потоками людей с обычной продолжительностью жизни [16]. Подобная ассоциация была обнаружена и в исследовании популяции людей, чьи родители характеризовались меньшей степенью долгожительства. Вторичный анализ исследования DPP (Diabetes Prevention Program) [17], крупного клинического исследования, спланированного для сравнения стратегий профилактики СД-2 у пациентов с высоким риском его развития, показал, что долгожительство родителей было ассоциировано с более отсроченным развитием СД. При этом, чем больше была продолжительность жизни родителей, тем позже развивался СД у их детей. Значение продолжительности жизни родителей как фактора, предупреждающего развитие СД-2, оказался столь же сильным, как и эффект метформина, который в исследовании DPP использовался для его профилактики. Эти результаты показывают, что большая продолжительность жизни родителей сильно ассоциирована с состоянием здоровья потомков даже в популяциях с меньшей степенью долгожительства.

Факторы окружающей среды и экстремальное долгожительство

Несмотря на то, что влияние окружающей среды может оказывать значительный эффект на здоровье и продолжительность жизни, создается впечатление, что это не столь важно в случае долгожителей, особенно достигающих ≥ 100 лет. Исследование, в котором сравнивались люди с экстремальным долгожительством со своими современниками-недолгожителями, выявило, что долгожители, с той же частотой, что и люди с меньшей продолжительностью жизни, имели избыточную массу тела или ожирение [18]. Более того, пропорция долгожителей, которые курили, ежедневно употребляли алкоголь, не имели регулярной физической активности, не придерживались низкокалорийной диеты в среднем возрасте, была сопоставима с таковой в группе сравнения. Среди столетних 60% мужчин и 30% женщин были курильщиками. Иными словами, долгожители не вели более здоровый образ жизни по сравнению с недолгожителями.

В то же время, результаты исследования скрининговых метаболических ФР — общего холестерина, триглицеридов и глюкозы крови натощак, у долгожителей г. Саратова показывают, что люди с экстремальным долгожительством (≥ 100 лет) характеризуются их достоверно меньшими значениями: $176,4 \pm 30,6$ мг/дл, $87,2 \pm 17,7$ мг/дл и $4,8 \pm 2,2$ ммоль/л, соответственно, чем долгожители 90-99 лет: $206,6 \pm 34,9$ мг/дл, $113,6 \pm 44,6$ мг/дл и $6,1 \pm 2,1$ ммоль/л, соответственно (для всех параметров $p < 0,05$) [9].

В целом, приведенные данные поддерживают наблюдение, что люди с экстремальной продолжи-

тельностью жизни обладают некими генетическими факторами, которые либо защищают их от воздействия окружающей среды, и, по-видимому, являются определяющими для состояния их здоровья, либо проявляются некими “благоприятными” фенотипам.

Генетические аспекты экстремального долгожительства

В течение последнего десятилетия долгожители, в т.ч. люди, достигшие возраста ≥ 100 лет, являются объектом активного изучения в различных гетерогенных популяциях Северной и Южной Америки, а также некоторых гомогенных популяций мормонов, евреев-ашкеназов, жителей Исландии, Окинавы, Японии, Италии, Ирландии, Дании. Целью этих исследований была идентификация генов, ассоциированных с долгожительством и биологическими путями старения, приводящими к долгожительству. Эти исследования подразумевали как выявление геномных ассоциаций в крупных популяциях, так и анализ генов-кандидатов.

Напомним, что важным отличием исследований генома от исследований генов-кандидатов является низкая подверженность всякого рода искажающим влияниям. Ожидалось, что результаты таких исследований предоставят результаты о новых механизмах долгожительства, однако ни одно из них не дало значимых результатов после соответствующего статистического анализа [19, 20]. Единственным исключением стала находка APOE2 (аполипопротеин E2) генотипа, однако и к его идентификация следует относиться с осторожностью, поскольку аллель APOE4 (аполипопротеин E4), несущий более высокий риск развития деменции вследствие болезни Альцгеймера, редко встречается в популяции [21].

Существует несколько объяснений этим разочаровывающим результатам [22]. Во-первых, принимая во внимание, что распространенность частых вариантных генов составляет от 5% до 49% в популяции, при исследовании такого редкого события, как экстремальное долгожительство (1 случай на 6-10 тыс.), могут быть упущены еще более редкие генотипы. Такой подход недооценивает необходимость полногеномного секвенирования или полного экзомного секвенирования для выявления редких мутаций. Во-вторых, глобальное исследование генома в генетически гетерогенных популяциях требует крупных когорт для выявления различий на уровне генома и идентификации относительно редких генетических вариантов. Это означает, что большинство исследований не достигают статистической силы для получения подобных результатов.

Не удивительно, что много важных генетических открытий было сделано в популяциях с относительно низким генетическим разнообразием. Примерами могут служить исландская популяция,

исходящая из небольшого числа основателей и насчитывающая ~500 тыс. человек, или более крупная популяция амишей или евреев-ашкеназов [23-26]. Преимущество изучения генетически гомогенных популяций было подтверждено в недавнем исследовании, которое показало, что дополнительное включение одного еврея-ашкеназа привносит в эту когорту по сравнению с добавлением одного европейца в когорту европейского происхождения идентичного размера [26].

Существует несколько причин, почему изучение генетически гомогенных популяций может быть более эффективным [22]. Во-первых, такие популяции могут характеризоваться большей частотой носителей определенного генотипа, ассоциированного с основным эффектом (например, рак груди у евреев-ашкеназов, вызываемый мутациями генов *BRCA*). Во-вторых, в гомогенных популяциях чаще встречаются варианты генов с однонуклеотидными полиморфизмами, которые могут быть редкими в общей популяции. В результате возникает возможность статистического анализа генетических данных, в т.ч. редких генотипов, ассоциированных с долгожительством. В-третьих, могут оказаться статистически значимыми полиморфизмы, не достигающие порога статистической значимости при геномных исследованиях. Наконец, возможно, что фенотип определяется комбинацией многочисленных полиморфных вариантов. Так например, был выявлен 281 полиморфизм, отличающий долгожителей от контроля [20].

Несмотря на то, что поиск генов, ассоциированных с долгожительством, сопряжен с многочисленными трудностями, удалось изучить ряд генов, ассоциированных с ФР сердечно-сосудистых заболеваний, болезнью Альцгеймера, СД-2 и другими возраст-ассоциированными заболеваниями. Привлекательна гипотеза, что у долгожителей не встречаются гены, ассоциированные с болезнями, и они обладают более “совершенным” геномом. Однако геномные исследования показали, что у долгожителей обнаруживают такое же количество генотипов, ассоциированных с болезнями, как и в контроле. Более того, полное геномное секвенирование 44 долгожителей выявило, что они являются носителями в общей сложности 227 аутосомных и 7 сцепленных с X-хромосомой полиморфных вариантов, которые могут вызывать заболевания согласно базе данных ClinVar [27]. Среди этих вариантов были и ассоциированные с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, нейродегенеративными, онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на более чем 95-летнюю экспозицию к этим генам риска, никто из долгожителей не страдал заболеваниями, ассоциированными с генами, носителем которых он был. Эти наблюде-

ния привели к заключению, что существуют защитные ассоциированные с долгожительством гены, которые замедляют старение или защищают от манифестации специфических возраст-ассоциированных заболеваний.

Если геномный подход оказался не особенно полезным для того, чтобы идентифицировать гены, ассоциированные с долголетием, то некоторые исследования генов-кандидатов оказались успешными.

Для исследования были выбраны несколько генов, участвующих в старении, в отношении которых предполагалось, что некоторые полиморфизмы могут быть ассоциированы с долголетием. Эти гены включали *PON1* (параоксиназа 1, параоксоназа 1) [28–30], инсулиноподобного фактора роста-1 (*IGF-1*) [31, 32], гены цитокинов, гены, кодирующие ферменты с антиокислительной активностью (супероксид дисмутаза) [33] и компоненты липидного метаболизма [34]. Другие гены, вовлеченные в процессы старения человека, а не только ответственные за долгожительство, были отобраны на основании базы данных Aging Gene Database (genomics.senescence.info/genes). Следует отметить, что далеко не все полученные результаты привели к улучшению понимания биологии старения и долголетия. Это может быть проиллюстрировано примером FOXO3a (forkhead box O3, белок, кодируемый геном *FOXO3*) — валидированного генотипа, воспроизводимо ассоциированного с долгожительством. Этот генотип достаточно часто встречается, идентифицированы его однонуклеотидные полиморфизмы с локализацией в интронной или некодирующей части, но, несмотря на изучение гена несколькими исследовательскими группами, пока не обнаружены его функциональные мутации, которые могли бы привести к нарушению функции синтезируемого белка [35]. Исследования клеток с различными вариантами генотипа FOXO3a также не выявили функциональных изменений. Наконец, пока не идентифицирован фенотип, связанный с генотипами FOXO3a, и для самих генотипов не установлено ассоциации с повышенным или, наоборот, сниженным риском заболеваний. Нет и единого мнения о том, каковы будут последствия, если лекарственный препарат переместит FOXO3a из ядра в цитоплазму: приведет ли это к долголетию или, наоборот, уменьшит продолжительность жизни [36].

Помимо традиционных проблем и недостатков ассоциативных исследований, особенно в современную эру “больших данных”, получаемых при полногеномном секвенировании [37], существует и другая проблема — выбор адекватной группы контроля для когорты с экстремальным долгожи-

тельством. Проблема заключается в том, что идеальная группа контроля — это люди того же срока рождения, что и долгожители, но не достигшие такого долгожительства, уже скончались. Один из подходов для преодоления этой проблемы — разработка исследований инновационного экспериментального дизайна, в которых потомки долгожителей, унаследовавшие половину своего генома от 100-летнего родителя, сравниваются со своими современниками соответствующего возраста без анамнеза долгожительства родителей [38].

Заключение

Факторы, определяющие долгожительство, многообразны и нуждаются в дальнейшем изучении. Помимо факторов, представляющих фундаментальный научный интерес, общее старение населения и долгожительство тесно сопряжены с медико-социальными вопросами организации гериатрической помощи. В настоящее время глубина старения увеличивается наряду с продолжительностью жизни, это ведет к неизбежному “накоплению” возраст-ассоциированных заболеваний и сопряжено с необходимостью определения мишеней и поиска механизмов для увеличения здорового, активного, работоспособного периода жизни. Примером такого старения могут служить люди с замедленным фенотипом старения, долгожители, перешагнувшие столетний рубеж.

В части 2 этой работы будет продолжен анализ генетических и молекулярных механизмов старения, потенциальных терапевтических подходов к замедлению старения, освещена программа “100-летний гражданин” (clinicaltrials.gov, NCT02876809), проводящаяся при взаимодействии ведущих научных учреждений РФ: ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Министерства здравоохранения РФ ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”, ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства”, ФГБОУ ВО “Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ”, ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Министерства здравоохранения РФ при поддержке Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы и благотворительных организаций (Фондом Елены и Геннадия Тимченко, Фондом “Артист”).

Литература

- Goldman DP, Cutler D, Rowe JW, et al. Substantial health and economic returns from delayed aging may warrant a new focus for medical research. *Health Aff (Millwood)* 2013; 32(10): 1698-705.
- Martin GM. Genetic modulation of senescent phenotypes in *Homo sapiens*. *Cell* 2005; 120(4): 523-32.
- Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, et al. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67(4): 395-405.
- Sebastiani P, Sun FX, Andersen SL, et al. Families Enriched for Exceptional Longevity also have Increased Health-Span: Findings from the Long Life Family Study. *Front Public Health* 2013; 1: 38.
- Evans CJ, Ho Y, Daveson BA, et al. Place and cause of death in centenarians: a population-based observational study in England, 2001 to 2010. *PLoS Med* 2014; 11(6): e1001653.
- Ailshire JA, Beltran-Sanchez HEM, Crimmins, Becoming centenarians: disease and functioning trajectories of older US Adults as they survive to 100. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(2): 193-201.
- Pushkova ES, Lenskaya LV. Longevity in Saint-Petersburg. *Biomeditsinskiy Journal* 2003; 4(29): 32-4. Russian (Пушкова Э.С., Ленская Л.В., Долгожительство в Санкт-Петербурге. Биомедицинский журнал 2003; 4(29): 32-4).
- Shabalini AV, Voevoda MI, Chernih NI, et al. Longevity — the model for study of ageing. *Bulletin of SB RAMS* 2006; 4(122): 11-21. Russian (Шабалин А.В., Воевода М.И., Черных Н.И. и др. Долгожительство — модель изучения процесса старения. Бюллетень СО РАМН 2006; 4(122): 11-21).
- Denisova TP, Malinova LI, Cherevatova OM, et al. Age-dependent dynamics of screening metabolic parameters in long-livers and its biophysical estimation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2015; 11(1): 28-31. Russian (Денисова Т.П., Малинова Л.И., Череватова О.М. Возраст-зависимая динамика скрининговых метаболических параметров у долгожителей и ее биофизическая оценка. Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11(1): 28-31).
- Schoenmaker M, de Craen AJ, de Meijer PH, et al. Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(1): 79-84.
- Westendorp RG, van Heemst D, Rozing MP, et al. Nonagenarian siblings and their offspring display lower risk of mortality and morbidity than sporadic nonagenarians: The Leiden Longevity Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(9): 1634-7.
- Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, et al. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(12): 8442-7.
- Atzmon G, Schechter C, Greiner W, et al. Clinical phenotype of families with longevity. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52(2): 274-7.
- Adams ER, Nolan VG, Andersen SL, et al. Centenarian offspring: start healthier and stay healthier. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(11): 2089-92.
- Altmann-Schneider I, van der Grond J, Slagboom PE, et al. Lower susceptibility to cerebral small vessel disease in human familial longevity: the Leiden Longevity Study. *Stroke* 2013; 44(1): 9-14.
- Lipton RB, Hirsch J, Katz MJ, et al. Exceptional parental longevity associated with lower risk of Alzheimer's disease and memory decline. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58(6): 1043-9.
- Florez H, Ma Y, Crandall JP, et al. Parental longevity and diabetes risk in the Diabetes Prevention Program. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(11): 1211-7.
- Rajpathak SN, Liu Y, Ben-David O, et al. Lifestyle factors of people with exceptional longevity. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(8): 1509-12.
- Beekman M, Nederstigt C, Suchiman HE, et al. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(42): 18046-9.
- Sebastiani P, Solovieff N, Dewan AT, et al. Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS One* 2012; 7(1): e29848.
- Nebel A, Kleindorp R, Caliebe A, et al. A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals. *Mech Ageing Dev* 2011; 132(6-7): 324-30.
- Milman S, Barzilai N. Dissecting the Mechanisms Underlying Unusually Successful Human Health Span and Life Span. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 6(1): a025098.
- Atzmon G, Pollin TI, Crandall J, et al. Adiponectin levels and genotype: a potential regulator of life span in humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(5): 447-53.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, et al. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4768-75.
- Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 Suppl 1: 1710-7.
- Carmi S, Hui KY, Kochav E, et al. Sequencing an Ashkenazi reference panel supports population-targeted personal genomics and illuminates Jewish and European origins. *Nat Commun* 2014; 5: 4835.
- Freudenberg-Hua Y, Freudenberg J, Vacic V, et al. Disease variants in genomes of 44 centenarians. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2(5): 438-50.
- Bonafe M, Marchegiani F, Cardelli M, et al. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(5): 292-6.
- Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F, et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. *Mech Ageing Dev* 2005; 126(2): 351-61.
- Marchegiani F, Marra M, Spazzafumo L, et al. Paraoxonase activity and genotype predispose to successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(6): 541-6.
- Kojima T, Kamei H, Aizu T, et al. Association analysis between longevity in the Japanese population and polymorphic variants of genes involved in insulin and insulin-like growth factor 1 signaling pathways. *Exp Gerontol* 2004; 39(11-12): 1595-8.
- van Heemst D, Beekman M, Mooijaart SP, et al. Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity. *Aging Cell* 2005; 4(2): 79-85.
- Mecocci P, Polidori MC, Troiano L, et al. Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(8): 1243-8.
- Barzilai N, Atzmon G, Derby CA, et al. A genotype of exceptional longevity is associated with preservation of cognitive function. *Neurology* 2006; 67(12): 2170-5.
- Kahn AJ. FOXO3 and related transcription factors in development, aging, and exceptional longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70(4): 421-5.
- Monsalve M, Olmos Y. The complex biology of FOXO. *Curr Drug Targets* 2011; 12(9): 1322-50.
- Lawrence RW, Evans DM, Cardon LR. Prospects and pitfalls in whole genome association studies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; 360(1460): 1589-95.
- Barzilai N, Gabriely I, Gabriely M, et al. Offspring of centenarians have a favorable lipid profile. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(1): 76-9.