

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Ноябрь —
декабрь
2012

6

ТОМ
XCIII

ОАО «ТАТМЕДИА»
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 575.16: 575.17: 575.21: 573.7.017.6: 612.68: 616-053.9

AA01

50 ЛЕТ В ПОИСКАХ «ГЕНА ДОЛГОЛЕТИЯ»

Диана Наилевна Чугунова*, Владимир Николаевич Ослопов

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Во многих странах мира продолжительность жизни за последнее время существенно возросла, в среднем с 50 до 70–80 лет. Исследования с использованием близнецового метода показали, что на 25% продолжительность жизни обусловлена генетическими факторами. Однако влияние на продолжительность жизни было достоверно доказано только для одного кандидатного гена. Это ген аполипопротеина, который играет важную роль в обмене липопротеинов. У лиц старше 100 лет выявлено чёткое преобладание аллеля E2 этого гена над аллелем E4. С помощью лабораторных животных было установлено, что мутации в генах, вовлечённых в патологический путь активации системы «инсулин - инсулиноподобный фактор роста-1», и сигнальный путь mTOR значительно увеличивают продолжительность жизни. Ключевое звено регуляции активации патологического пути «инсулин - инсулиноподобный фактор роста-1» — транскрипционный фактор семейства forkhead box O3A. Была выявлена чёткая связь продолжительности жизни и генотипа GG этого гена у представителей японской, немецкой и французской популяций. Однако, хотя кандидатные гены долголетия и определены, их влияние на продолжительность жизни пока до конца не подтверждено. Всё ещё остаются открытыми вопросы взаимодействия продуктов генов между собой и с внешней средой. Не до конца понятны этнические и географические особенности ассоциации тех или иных полиморфных аллелей с долгожительством и старением. В связи с этим необходим поиск и более подробное изучение генетических и фенотипических маркёров, определяющих продолжительность жизни. Одним из таких маркёров может быть генетически детерминированный промежуточный фенотип — скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта в мембране эритроцита.

Ключевые слова: продолжительность жизни, ген, генетика популяции, онтогенез, полиморфизм, $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорт.

50 YEARS IN SEARCH OF THE «LONGEVITY» GENE D.N. Chugunova, V.N. Osloпов. Kazan State Medical University, Russia. In many countries of the world mean life expectancy has lately significantly increased from 50 to 70–80 years. Twin studies have shown that genetic differences account for about 25% of the variance in adult human lifespan. However, the association with the life expectancy was proven for the only candidate gene — apolipoprotein gene, playing a great role in regulating lipoproteins metabolism. E2 allele of this gene is much more prevalent compared to E4 allele in people over 100. In animal models, single-gene mutations in genes involved in insulin/insulin-like growth factor-1 abnormal activation pathway and target of rapamycin signaling pathway have considerably extended the lifespan. The key link in regulating the insulin/insulin-like growth factor-1 abnormal activation pathway is the human forkhead box O3A transcription factor. A clear relationship between the lifespan and GG genotype of this gene in Japanese, German and French population was found. However, although candidate longevity genes are defined, their effects on the lifespan are still to be confirmed. Questions of gene products' mutual influence and gene penetration are still undecided. Ethnical and geographical associations of different polymorphic alleles with aging and longevity are not completely clear. Therefore, further search and genetic and phenogenetic markers examination determining the lifespan is needed. $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -countertransport speed in the erythrocyte membrane, which is a genetically determined intermediate phenotype, may be one of those markers. **Keywords:** lifespan, gene, population genetics, ontogenesis, polymorphism, $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -countertransport.

На протяжении развития человеческой цивилизации продолжительность жизни неуклонно возрастает. В эпоху Римской империи средняя продолжительность жизни

составляла всего 22 года. В настоящее время, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире средняя продолжительность жизни составляет 67,2 года,

Адрес для переписки: d0129@yandex.ru

© 54. «Казанский мед. ж.», №6.

849

максимальна она среди жителей Японии (82,8 года), минимальна среди населения Королевства Свазиленд (31,8 года). В России в настоящее время средняя продолжительность жизни составляет 70,3 года [51]. Однако необходимо отметить, что во все времена были долгожители, возраст которых достигал 100 лет и более. Согласно данным New England Centennarian Study (Harvard Medical School, Boston, MA, USA), с 1960 г. количество людей в возрасте старше 100 лет во многих странах увеличилось почти в 10 раз [45]. Это свидетельствует о том, что теоретически продолжительность жизни человека может быть существенно выше, чем нынешние средние показатели.

Проблема поиска «гена долголетия» и возможности повлиять на продолжительность жизни занимала умы учёных всего мира с давних пор. Первые предположения о возможном влиянии генотипа на продолжительность жизни были сделаны ещё в 1930 г. Однако первая оформленная гипотеза была предложена П. Медавара только в 1952 г. [39]. В настоящее время она известна как «теория накопления мутаций» (англ. mutations accumulation theory). Медавар отмечает, что животные в дикой природе редко доживают до старости. Основываясь на своих наблюдениях, он предложил теорию, согласно которой аллели, возникающие при мутации зародышевых клеток и проявляющиеся в старшем возрасте, подвергаются достаточно слабому эволюционному отбору. В связи с этим такие мутации, по мнению Медавара, накапливаются в геноме на протяжении длительного времени и у тех особей, которые не погибли до достижения зрелого возраста, начинают фенотипически проявляться в виде процесса старения. То же самое верно и для животных, живущих в неволе. В дальнейшем Д. Вильямс [49] предположил существование неких плейотропных генов, которые могут быть полезными для выживания в молодом возрасте, когда велико влияние естественного отбора, и вредными в старшем, когда роль естественного отбора уменьшается. Эта теория в настоящее время известна как «антагонистическая плейотропия» (англ. antagonistic pleiotropy).

Одним из учёных, который серьёзно заинтересовался изучением генетики долголетия, был М. Класс. Он оценивал продолжительность жизни нематод в зависимости от присутствия тех или иных мутаций и предположил наличие групп генов, влияющих на продолжительность жизни [35]. Од-

нако дальнейшего развития данная теория не получила. Работу в этом направлении продолжил Т. Джонсон. Он выделил ген *age-1(hx546)*, который предположительно мог влиять на продолжительность жизни нематод [32]. Позднее в лаборатории С. Кейон этот ген был идентифицирован как первый «геронтоген» – ген, контролирующий старение и продолжительность жизни [33]. Это открытие стало своеобразной «отправной точкой» в изучении генетики долголетия.

После выявления ассоциации генетических маркёров с продолжительностью жизни у животных учёные предположили, что долголетие у людей также может быть обусловлено генетическими факторами. В исследовании, проведённом с использованием близнецового метода, было показано, что продолжительность жизни обусловлена влиянием генетических факторов только на 25%. [46]. Анализ приблизительно 20 тыс. пар близнецов в северных странах между 1870 и 1910 гг. подтвердил эти данные. Также было показано, что генетическое влияние на продолжительность жизни минимально до 60 лет, а после достижения этого возраста значительно увеличивается. Эти данные стали основой для изучения генетической обусловленности продолжительности жизни, особенно среди людей, достигших пожилого возраста [29]. В ходе дальнейших исследований было выявлено, что по наследству может передаваться предрасположенность к развитию заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз и др. В других исследованиях были получены данные, свидетельствующие о возможной наследственной предрасположенности к долголетию. Так, у сиблингов людей в возрасте 100 лет и старше вероятность прожить более 85 лет в 4 раза выше, чем у сиблингов тех, кто умер до 73 лет [42]. Схожие результаты были получены в исследовании, основанном на изучении родословных мормонов [34]. При проведении популяционного исследования в Исландии было установлено, что у родственников первой линии родства пробандов, доживших до 95 лет, шансы дожить до такого же возраста в 2 раза выше, чем в популяции в целом [28]. И, наконец, Schoenmaker с коллегами показал, что уровень смертности у родственников первой линии долгожителей в Голландии на 30% ниже, чем среди населения страны в целом [44]. Исследователи из Америки и Японии отмечали, что мно-

гие долгожители либо практически здоровы, либо имеют небольшое количество заболеваний [12].

Однако, несмотря на убедительные данные, исследования подобного рода указывают лишь на наличие генетического влияния на продолжительность жизни. Не стоит забывать о том, что длительность жизни определяется не только генетическими, но и во многом средовыми факторами. При использовании близнецового и генеалогического методов на результат исследования, помимо других факторов, могут влиять и особенности образа жизни в определённой семье.

Таким образом, несмотря на множество работ по изучению генетики долголетия, вопросов остаётся больше, чем ответов. Почему некоторые долгожители имеют хорошее здоровье [12], а другие страдают от множества заболеваний, но, тем не менее, доживают до преклонных лет [7]? Почему другим людям и вовсе не удаётся достичь «почтенного возраста»? В поисках ответов на эти вопросы учёные попытались выявить гены, которые могли бы претендовать на роль «генов долголетия».

В 1994 г. Ф. Шахтер [43] впервые предложил классификацию кандидатных генов, оказывающих влияние на продолжительность жизни человека.

Один из первых кандидатных генов, влияние которого на продолжительность жизни человека было достоверно доказано, — ген аполипопротеина Е (АпоЕ). Выделяют три изоформы этого белка: АпоЕ2, АпоЕ3 и АпоЕ4, кодируемые соответствующими полиморфными вариантами гена АпоЕ. Изоформа АпоЕ2 относительно редко встречается в популяции и ассоциирована с низким содержанием холестерина в крови, в то время как изоформа АпоЕ4 связана с высоким количеством холестерина и соответственно с повышенным риском развития ишемической болезни сердца. У людей старше 100 лет выявлено чёткое преобладание аллеля Е2 гена АпоЕ над аллелем Е4 [43]. При этом у носителей аллеля Е4 повышен риск возникновения болезни Альцгеймера¹, гиперхолестеринемии, ишемической болезни сердца [20].

При дальнейшем изучении распространённости полиморфных маркёров гена АпоЕ в различных возрастных группах

было выявлено, что частота аллеля Е4 варьирует у людей молодого возраста в зависимости от исследуемой популяции (25% у финнов, 17–20% у датчан и 10% среди французов, итальянцев и японцев). Однако вне зависимости от популяции его частота среди долгожителей приблизительно в 2 раза ниже. При этом у носителей аллеля Е2 предполагаемый средний риск смерти во взрослом возрасте на 4–12% ниже, чем у носителей аллеля Е3, а у носителей аллеля Е4 — на 10–14% выше, чем у тех же носителей аллеля Е3 [27]. Таким образом, ген АпоЕ можно скорее рассматривать в качестве гена «болезненности», который влияет на возрастную смертность, нежели в качестве гена «долголетия», который «гарантирует» долгую жизнь. Схожие данные получены при 5-летнем изучении большой когорты (1555 человек) в Дании. В ходе данного исследования было показано, что ген АпоЕ оказывает небольшой, но статистически значимый эффект на вероятность дожить до 90 лет, однако не влияет на сохранность когнитивной функции [11].

Рассматривались и другие гены, влияющие на метаболизм липидов. В одном из исследований показано, что распространённость аллеля Р гена АпоА1 значительно повышена у долгожителей, но при этом, как ни парадоксально, у мужчин среднего возраста его частота коррелирует с увеличением содержания липидов низкой плотности и холестерина [25]. При изучении другого гена, вовлечённого в метаболизм липидов, микросомального транспортера триглицеридов (МТТР), в одном исследовании установлено влияние его аллелей на продолжительность жизни [26], а в других ассоциации полиморфизма этого гена с долгожительством не обнаружено [41, 9].

При анализе возрастного распределения частот аллелей гена АпоС-III среди жителей Санкт-Петербурга, возраст которых составил от 70 до 106 лет, и в контрольной группе школьников 6–17 лет выявлено, что частота возникновения мутации в гене АпоС-III положительно коррелирует с продолжительностью жизни [8]. В другом исследовании, проведённом в России, не было обнаружено достоверных возрастных различий в частоте распределения полиморфных вариантов генов АпоЕ, PON1, AGT и LMYC1. Однако необходимо отметить, что были установлены тенденции к увеличению частоты аллеля Е3

¹Примечание редакции. В русскоязычной литературе устоялось написание «Альцгеймер», однако речь о немецком враче Альцхаймере (Aloise Alzheimer, 1864–1915).

гена ApoE с возрастом и исчезновение носителей генотипов E2/E2, E4/E4 и E2/E4 в возрасте старше 60 лет [6].

Другая группа генов, рассматриваемых в качестве «генов долголетия», — гены ренин-ангиотензиновой системы. Поскольку продукты этих полиморфных генов играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся одной из основных причин смерти человека, можно предположить, что они непосредственно влияют и на продолжительность жизни. При проведении когортного исследования в Германии выявлено, что распространённость аллеля D гена ангиотензиногена (ACE) и гомозигот по этому аллелю среди людей старше 80 лет была выше, чем предполагали изначально [38]. Полученные немецкими учёными данные частично были подтверждены в длительном исследовании, проведённом в Дании с использованием близнецового метода. Относительный риск смерти был повышен у носителей II генотипа гена ACE по сравнению с носителями генотипов ID и DD [24]. Однако эти находки не получили подтверждения в двух крупных исследованиях с участием долгожителей во Франции и Дании [14]. При изучении распределения частот аллелей и генотипов гена ACE у пациентов в возрасте от 35 до 87 лет с ишемической болезнью сердца и 66 здоровых человек обнаружено достоверное увеличение частоты генотипа DD и аллеля D по сравнению с генотипом II и аллелем I у пациентов с ишемической болезнью сердца. Поскольку генотип DD гена ACE — фактор риска развития инфаркта миокарда, то он может быть предиктором преждевременной гибели [4]. При изучении полиморфных генов ренин-ангиотензиновой системы в различных возрастных группах жителей Санкт-Петербурга выявлено достоверное уменьшение частоты аллеля I и генотипа II гена ACE у людей 75–89 лет по сравнению с лицами 69–74 лет [2].

Не последнюю роль в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, а соответственно и в определении продолжительности жизни играет тип питания. Установлено, что ограничение калорийности пищи ведёт к увеличению продолжительности жизни биологических объектов [50]. При этом один из определяющих биологических параметров — низкий уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Соответственно изменения на уровне генов, участвующих в регуляции

концентрации этих веществ, могут фенотипически проявляться в виде увеличения продолжительности жизни. Было показано, что наличие специфического аллеля IGF1R приводит к уменьшению содержания IGF-1 в плазме крови, а также, что такой генотип чаще встречается у долгожителей [15]. При наблюдении за двумя когортами людей старше 85 лет Van Heemst с коллегами установили, что генетически сниженная активация системы «инсулин – IGF-1» значима для достижения пожилого возраста, но только у женщин [47].

Ключевым звеном регуляции активации патологического пути «инсулин – IGF-1» служит транскрипционный фактор семейства forkhead box O3A (FOXO3A). Была выявлена чёткая связь продолжительности жизни и генотипа GG этого гена у представителей японской [48], немецкой и французской [23] популяций. Однако влияние генов FOXO1, FOXO4 и FOXO6 на продолжительность жизни в немецкой популяции не подтвердилось [36].

Другой кандидат на роль «гена долголетия», связанный с процессами метаболизма, — ген HFE, мутация в котором приводит к развитию наследственного гемохроматоза. В северной Европе 10–15% популяции являются носителями мутации этого гена. В ранних работах было показано, что в популяциях с высокой частотой носительства мутантного аллеля гена HFE существует зависимое от возраста уменьшение частоты носительства гетерозигот по наиболее часто встречающемуся варианту мутации гена HFE — Cys282Tyr. Полученные результаты указывают на ассоциацию данного полиморфного маркера с меньшей продолжительностью жизни [10]. Однако в более позднем исследовании было обнаружено, что клиническая пенетрация с развитием гемохроматоза варианта Cys282Tyr была очень низкой — менее 1% [13]. В дополнение к этому при исследовании 492 долгожителей во Франции было показано, что пациенты с гемохроматозом могут доживать до пожилых лет [17].

Ещё один из предположительных механизмов, влияющих на продолжительность жизни, — хронический воспалительный процесс [21, 22]. Большое значение в этом процессе придают интерлейкину-6. Исследования с использованием близнецового метода показали, что индивидуальные вариации в экспрессии интерлейкина-6 имеют генетическую природу [18, 19]. Полимор-

физм -174G/C гена IL6 изучали в большом количестве исследований [40, 30]. Хотя количественные данные были несколько противоречивы, однако установлено значительное повышение с возрастом частоты гомозигот по аллелю -174G гена IL6 [18, 31].

В числе генетических факторов долголетия называют также полигенную систему главного комплекса гистосовместимости (HLA). У долгожителей Европы в 2 раза чаще встречаются аллели A, C и DR гена HLA, однако результаты этого исследования отличались от таковых у долгожителей Сардинии и других популяций [20, 37].

В качестве кандидатных генов долгожительства человека также изучали гены CYP2D и CYP2C19 из семейства генов цитохрома P 450, ген PARR, ген тканевого активатора плазминогена TPA, ген тиреоидной пероксидазы TPO, различные онкогены, в том числе ген L-MYC TN, гены, кодирующие факторы свёртывания крови, ген параоксоназы PON1, гены системы детоксикации и др. Однако полученные результаты оказались противоречивыми, и многие вопросы остались без ответов. Неясны популяционные и географические особенности ассоциации различных полиморфных маркёров с продолжительностью жизни и старением. Выявленные противоречия могут быть обусловлены сложностями адекватного отбора лиц для проведения исследования, особенно группы контроля, в дополнение на результатах работы так или иначе сказывается этническая разнородность исследуемых групп. Изучение полиморфизма генов, связанных с развитием некоторых тяжёлых заболеваний, в качестве кандидатных генов долголетия часто приводит к парадоксальным выводам, как в случае с высокой частотой генотипа D/D ACE или 4G/4G PAI-1 у людей старше 100 лет [1]. В связи с этим необходимы поиск и более подробное изучение генетических и фенотипических маркёров, определяющих продолжительность жизни. Одним из таких маркёров может быть генетически детерминированный промежуточный фенотип — скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -противотранспорта ($\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ) в мембране эритроцита. Ещё Ю.В. Постнов в ранних работах сделал предположение о том, что долгожители имеют более низкую скорость $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ по сравнению с популяцией в целом [5]. При изучении М.А. Макаровым и В.Н. Ослоповым связи смертности больных артериальной гипертензией (в том числе при сочетании с онкологической патологи-

ей) с величиной $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ в мембране эритроцита была выявлена тенденция к её увеличению при высокой скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ [3]. Считаем актуальным изучение генетических основ долголетия в контексте связи с мембранными нарушениями. Необходимо отметить, что исследование «сцепки» генов-кандидатов в ассоциации с факторами риска и определением скорости $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -ПТ может выявить закономерности, нивелируемые при исследовании популяции *en masse*, то есть без учёта генетически детерминированной квартильной принадлежности пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. — СПб.: Наука, 2003. — 468 с.
2. Глотов О.С., Баранов В.С. Генетический полиморфизм, мультифакториальные болезни и долголетие // Мед. генетика. — 2007. — Т. 6, №4. — С. 17-30.
3. Макаров М.А., Ослопов В.Н. Результаты длительного наблюдения за динамикой заболеваемости первичной артериальной гипертензией в мужской когорте в зависимости от функционального состояния клеточных мембран // Практ. мед. — 2011. — №4. — С. 49-52.
4. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Криводубская Т.Ю. и др. Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца и гипертонией // Кардиология. — 2000. — №4. — С. 19-22.
5. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. — М.: Медицина, 1987. — 192 с.
6. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., Анисимов В.Н. Пептидная регуляция генома и старение. — М.: изд-во РАМН, 2005. — 208 с.
7. Andersen-Ranberg K. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish Centenarians // J. Am. Geriatr. Soc. — 2001. — Vol. 49. — P. 900-908.
8. Anisimov S.V., Volkova M.V., Lenskaya L.V. Age-associated accumulation of the apolipoprotein C-III gene T-455C polymorphism C allele in a Russian population // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 2001. — Vol. 56. — P. 27-32.
9. Bathum L. No evidence for an association between extreme longevity and microsomal transfer protein polymorphisms in a longitudinal study of 1651 nonagenarians // Eur. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 13. — P. 1154-1158.
10. Bathum L. Association of mutations in the hemochromatosis gene with shorter life expectancy // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 16. — P. 2441-2444.
11. Bathum L. Apolipoprotein E genotypes: relationship to cognitive functioning, cognitive decline, and survival in nonagenarians // J. Am. Geriatr. Soc. — 2006. — Vol. 54. — P. 654-658.
12. Berzlanovich A.M. Do centenarians die healthy? An autopsy study // J. Gerontol. A. — 2005. — Vol. 60. — P. 862-865.
13. Beutler E. Penetrance of 845G>A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 211-218.
14. Blanche H., Cabanne L., Sahbatou M., Thomas G. A study of French centenarians: are ACE and APOE

- associated with longevity? // CR Acad. Sci. III. – 2001. – Vol. 324. – P. 129–135.
15. *Bonafe M.* Polymorphic variants of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptor and phosphoinositide 3-kinase genes affect IGF-I plasma levels and human longevity: cues for an evolutionarily conserved mechanism of lifespan control // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 3299–3304.
 16. *Christiansen L.* Modest implication of interleukin-6 promoter polymorphisms in longevity // Mech. Ageing. – 2004. – Vol. 125. – P. 391–395.
 17. *Coppin H.* Longevity and carrying the C282Y mutation for haemochromatosis on the HFE gene: case control study of 492 French centenarians // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 132–133.
 18. *De Maat M.P.* Genetic influence on inflammation variables in the elderly // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 2168–2173.
 19. *De Craen A.J.* Heritability estimates of innate immunity: an extended twin study // Genes Immun. – 2005. – Vol. 6. – P. 167–170.
 20. *Finch C.E., Ruvkun G.* Genetics of aging // Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet. – 2001. – Vol. 2. – P. 435–462.
 21. *Finch C.E., Crimmins E.M.* Inflammatory exposure and historical changes in human life-spans // Science. – 2004. – Vol. 305. – P. 1736–1739.
 22. *Francheschi C.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // Ann. NY Acad. Sci. – 2000. – Vol. 908. – P. 244–254.
 23. *Flachsbart F.* Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106, N 8. – P. 2700–2705.
 24. *Frederiksen H.* Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism in relation to physical performance, cognition and survival—a follow-up study of elderly Danish twins // Ann. Epidemiol. – 2003. – Vol. 13. – P. 57–65.
 25. *Garasto S., Rose G., Derango F. et al.* The study of APOA1, APOC3 and APOA4 variability in healthy ageing people reveals another paradox in the oldest old subjects // Ann. Human Gen. – 2003. – Vol. 67. – P. 54–62.
 26. *Geesaman B.J.* Haplotype-based identification of a microsomal transfer protein marker associated with the human lifespan // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 14115–14120.
 27. *Gerdes L.U.* Estimation of apolipoprotein E genotype-specific relative mortality risks from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: apolipoprotein E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene» // Genet. Epidemiol. – 2000. – Vol. 19. – P. 202–210.
 28. *Gudmundsson G.* Inheritance of human longevity in Iceland // Eur. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 8. – P. 743–749.
 29. *Hjelmborg J.V.* Genetic influence on human lifespan and longevity // Human Genet. – 2006. – Vol. 119. – P. 312–321.
 30. *Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S. et al.* The interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 2243–2252.
 31. *Hurme M., Lehtimäki T., Jylhä M. et al.* Interleukin-6 -174G/C polymorphism and longevity: a follow-up study // Mech. Ageing. – 2005. – Vol. 26. – P. 417–418.
 32. *Johnson T.E.* Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging // Science. – 1990. – Vol. 249, N 4971. – P. 908–912.
 33. *Kenyon C., Dorman J.B., Albinder B., Shroyer T.* The age-1 and daf-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of *Caenorhabditis elegans* // Genetics. – 1995. – Vol. 4. – P. 1399–1406.
 34. *Kerber R.A.* Familial excess longevity in Utah genealogies // J. Gerontol. A. – 2001. – Vol. 56. – P. 130–139.
 35. *Klass M.R.* A method for the isolation of longevity mutants in the nematode *Caenorhabditis elegans* and initial results // Mech. Ageing. – 1983. – Vol. 22. – P. 279–286.
 36. *Kleindorp R., Flachsbart F., Puca A.A. et al.* Candidate gene study of FOXO1, FOXO4, and FOXO6 reveals no association with human longevity in Germans // Aging Cell. – 2011. – Vol. 4. – P. 622–628.
 37. *Lio D.* Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of IL-10 -1082 promoter SNP and its interaction with TNF- α -308 promoter SNP // J. Med. Genet. – 2003. – Vol. 40. – P. 296–299.
 38. *Luft F.C.* Bad genes, good people, association, linkage, longevity and the prevention of cardiovascular disease // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1999. – Vol. 26. – P. 576–579.
 39. *Medawar P.B., Lewis H.K.* An unsolved problem of biology. In: Uniqueness of the Individual // New York Basic books, 1952. – 284 p.
 40. *Nauck M.* The interleukin-6 G(-174)C promoter polymorphism in the LURIC cohort: no association with plasma interleukin-6, coronary artery disease, and myocardial infarction // J. Mol. Med. – 2002. – Vol. 80. – P. 507–513.
 41. *Nebel A.* No association between microsomal triglyceride transfer protein (MTP) haplotype and longevity in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102. – P. 7906–7909.
 42. *Perls T., Kunkel L.M., Puca A.A.* The genetics of exceptional human longevity // J. of Molec. Neur. – 2002. – Vol. 19. – P. 233–238.
 43. *Schachter F.* Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci // Nat. Genet. – 1994. – Vol. 6. – P. 29–32.
 44. *Schoenmaker M.* Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study // Eur. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 14. – P. 79–84.
 45. *Silve M.H., Jilinskaia E., Perls T.T.* Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study // J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci. – 2001. – N 56. – P. 134–140.
 46. *Skytthe A.* Longevity studies in Genom EU twin // Twin Res. – 2003. – Vol. 6. – P. 448–454.
 47. *Van Heemst D.* Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity // Aging Cell. – 2005. – Vol. 4. – P. 79–85.
 48. *Willcox B.J.* FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105, N 37. – P. 13 987–13 992.
 49. *Williams G.C.* Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence // Evolution. – 1957. – Vol. 11. – P. 398–411.
 50. *Weindruch R., Walford R.L.* The retardation of aging and disease by dietary restriction on the transcriptional profile of skeletal muscle from rhesus monkeys // Proc. Nat. Acad. Sci. – 2001. – Vol. 98. – P. 5093–5098.
 51. World health statistics, 2010. World Health Organization. – Geneva, 2010. – 177 p.