

ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ

СВЯЗЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ПАРАМЕТРОВ
с ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ
ЖИЗНИ

МИХАИЛ БАТИН
ДМИТРИЙ ВЕРЕМЕЕНКО

СОДЕРЖАНИЕ

ЗАЧЕМ НУЖНА ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ	5
Артериальное давление	9
Индекс массы тела и объем талии	12
Частота сердечных сокращений	14
Уровень тромбоцитов в общем анализе крови	16
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	17
Альбумин крови	21
Витамин В ₁₂	24
Витамин D общий 25-(ОН)D	30
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	33
Интерлейкин-6	35
Калий	39
Скорость клубочковой фильтрации	43
Мочевая кислота	46
ИФР-1 (соматомедин С)	49
С-реактивный белок	54
Фракционный холестерин	57
Гликированный гемоглобин	62
Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии	64
ЭКГ	68
Ферритин	71
Тиреотропный гормон	74
8-охо-dGn	85
КАК ЗАМЕДЛИТЬ СТАРЕНИЕ	91
ПОСЛЕСЛОВИЕ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ БИОМАРКЕРОВ СТАРЕНИЯ OPEN LONGEVITY 1.2	122

Благодарим Алексея Губарева и фонд Nahis за финансовую помощь в издании книги.

Благодарим Александра Фединцева, который внес большой вклад в создание концепции книги, одним из первых указал на значимость для диагностики биологического возраста ряда биомаркеров (степени стеноза сонной артерии (КИМ), скорости пульсовой волны и индекса аугментации).

Благодарим Владимира Милованова за ценный теоретический и информационный вклад в биологию старения.

Благодарим Стаса Скакуна за поддержку и помощь в поиске диагностических маркеров старения.

Благодарим Николая Сидорова, Артура Исаева, Андрея Исаева, Сергея Филонова, Алексея Маракулина, Григория Кондакова и Ирину Актуганову за то, что поверили в наш проект по продлению жизни человека.

МИХАИЛ БАТИН
ДМИТРИЙ ВЕРЕМЕЕНКО

ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ

СВЯЗЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ

Книга создана при поддержке
Алексея Губарева и фонда Naхus

МОСКВА 2018

УДК 57.017.6
ББК 28.70
Д 44

Д 44 Диагностика старения [Электронный ресурс]/ М. А. Батин, Д. Е. Веремеенко. — Эл. изд. — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf: 128 с.). — М.: Батин М. А., 2018. — Систем. требования: Adobe Reader XI; экран 10”

ISBN 978-5-6041185-1-1

В книге приведена информация о научных исследованиях в области биологии старения и заболеваний, связанных со старением, наиболее важные биомаркеры, изменение показателей которых может говорить о возрастных изменениях и заболеваниях, сокращающих продолжительность жизни. Это первая часть стратегии победы над старением Longevity cookbook. Предназначена для широкого круга читателей.

УДК 57.017.6
ББК 28.70

ISBN 978-5-6041185-1-1

© Батин М. А., Веремеенко Д. Е., 2018

Деривативное электронное издание на основе печатного аналога: Диагностика старения : М. А. Батин, Д. Е. Веремеенко. — М. : Батин М. А., 2018. — 124 с. : ил. — ISBN 978-5-6041185-1-1

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации.

ЗАЧЕМ НУЖНА ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ

СТАРЕНИЕ представляет собой основную причину связанных с возрастными изменениями заболеваний и смерти от них. При этом на сегодняшний день процесс старения «прозрачен», неуловим для медицины. Зачастую лечение таких болезней начинают, когда они уже находятся в стадии клинических проявлений, то есть на том этапе, когда их развитие остановить очень сложно или невозможно. По сути, не изучены механизмы, запускающие деструктивные изменения, и не разработаны меры, предотвращающие их. В то же время к развитию патологических процессов, таких как рак, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, приводит цепочка молекулярно-био-

логических событий. Именно она и является предметом нашего исследования. Мы рассматриваем старение само по себе как болезнь, как мать всех болезней. Это тотальное нарушение работы организма, приводящее в конечном итоге к биологической смерти. Оно требует эффективного лечения, но для того чтобы управлять процессом старения, мы прежде всего должны научиться диагностировать его на ранних этапах. Наша задача — внедрить диагностику старения в клиническую практику и совершенствовать её. Мы рассматриваем старение как комплексный процесс, не акцентируясь только на внешних его проявлениях. Поскольку в развитии старе-

ния первичны внутренние изменения, главной нашей задачей является поиск внутренних рычагов воздействия и управления механизмами, задействованными в его развитии. Только воздействие на глубинные процессы, запускающие старение, может дать хороший долгосрочный результат, а внутренние изменения в свою очередь будут приводить и к благоприятным внешним эффектам. С нашей точки зрения, в диагностике старения наиболее информативен диапазон оптимальных значений определенных параметров. Выход за пределы этого «коридора» позволяет сделать вывод о начинающихся изменениях в организме. Если своевременно обратить на это внимание,

найти причину и, устранив ее, привести показатели в рамки оптимальных значений, можно поддерживать хороший уровень биологических процессов в течение долгого времени. Мы отказались от понятия «биологический возраст» в связи с его низкой информативностью и невозможностью практического использования. Известно, что при определении биологического возраста происходит усреднение параметров, он может варьировать в зависимости от функционального состояния организма, поэтому опираться на этот показатель с целью коррекции внутренних процессов невозможно.

Диагностика старения является актуальной проблемой современной медицины, решение которой открывает возможность влиять на процессы, запускающие возрастные изменения, тормозить и предотвращать их, таким образом открывает перспективы профилактики старения. Поэтому особое значение имеют показатели организма, регулируя которые мы мо-

жем увеличить ожидаемую продолжительность жизни человека. Из тысяч биохимических и физиологических параметров, изменяющихся при старении организма, мы отобрали именно те, воздействие на которые в клинической практике приводило к снижению смертности от заболеваний, связанных с возрастом. Обобщив их, мы составили диагностическую панель маркеров старения Open Longevity 1.2, которую предлагаем вашему вниманию для диагностики собственных возрастных изменений, подбора и анализа эффективности терапии старения. Авторы не претендуют на роль оракула, истины в последней инстанции. Наша диагностическая панель не является чем-то академическим, окаменевшим и незыблемым, об этом говорит само ее название. Приглашаем всех интересующихся и неравнодушных к данной проблеме людей, если есть желание, участвовать в ее разработке и совершенствовании. Мы открыты для любых предложений, дис-

куссий, уточнений и возражений, поскольку все это будет служить развитию нашей идеи. В книге приведены биомаркеры, которые, как показали исследования, связаны с продолжительностью жизни, а отслеживание и регулирование их уровней может способствовать увеличению продолжительности жизни. Однако хотим подчеркнуть, что каждый человек индивидуален, поэтому при любых заболеваниях следует немедленно консультироваться с лечащим врачом. Авторы не берут на себя ответственность за ошибки и упущения или другие последствия, возникшие вследствие использования информации, приводимой в данном произведении, и не гарантируют ни в каком виде правильность рекомендаций, содержащихся в нем. Авторы не берут на себя никакую ответственность за нанесенный ущерб физическому лицу или собственности в результате данной публикации. По всем вопросам, связанным со здоровьем, рекомендуем обращаться к врачу.

Очевидно, что диагностика старения продолжит совершенствоваться, и с каждым годом мы будем иметь более точные характеристики процессов, ведущих к патологическим изменениям в нашем организме. Тем не менее уже сейчас можно регулировать смертность от заболеваний, возникших в связи с возрастными изменениями, удерживая основные пара-

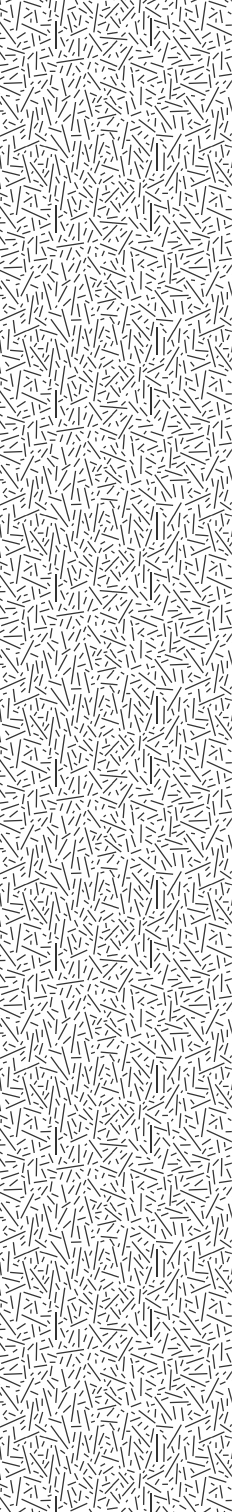
метры, связанные со старением, в рамках оптимальных значений.

Многие приводимые нами маркеры широко известны, большинство из них имеется в обычных лабораторных анализах, однако мы предлагаем принципиально новый подход к референсным значениям. Мы рекомендуем считать нормой не среднее значение по популяции в вашем воз-

расте, а значение, ассоциированное с минимальной вероятностью смерти. Такой подход поможет вашему лечащему врачу составить **наилучшую стратегию по продлению здорового периода жизни персонально для вас**. Реализуя этот подход, вы увеличиваете собственные шансы дожить до технологий, радикально продлевающих жизнь человека.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ СТАРЕНИЯ OPEN LONGEVITY 1.2

- | | |
|---|---|
| 01. Артериальное давление | 12. Скорость клубочковой фильтрации |
| 02. Индекс массы тела и объем талии | 13. Мочевая кислота |
| 03. Частота сердечных сокращений в покое | 14. ИФР-1 (соматомедин С) |
| 04. Уровень тромбоцитов в общем анализе крови | 15. С-реактивный белок |
| 05. Аланинаминотрансфераза (АЛТ) | 16. Фракционный холестерин |
| 06. Альбумин крови | 17. Гликированный гемоглобин |
| 07. Витамин В ₁₂ | 18. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии |
| 08. Витамин D общий 25-(ОН)D | 19. ЭКГ |
| 09. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR | 20. Ферритин |
| 10. Интерлейкин-6 | 21. Тиреотропный гормон |
| 11. Калий | 22. 8-охо-dGn |



АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ —

МАРКЕР РИСКА СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ, СМЕРТИ ОТ ИНСУЛЬТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ (АД) — один из важнейших параметров, характеризующих работу кровеносной

системы (рис. 1). Величина АД определяется двумя главными механизмами. Во-первых, работой сердца, которое

выполняет нагнетательную функцию. От нее зависят систолический и минутный объем кровотока. Во-вторых, сопротивлением сосудистого русла, на которое влияют тонус и просвет сосудов, особенно артериол, а также вязкость и масса циркулирующей крови. Полный градиент давления — разница кровяного давления в крупных артериях и венах — определяет скорость и направление кровотока (всегда из области высокого в область низкого кровяного давления). Самое высокое кровяное давление в аорте, самое низкое — в полых венах (может достигать отрицательных значений — ниже атмосферного). Измерять артериальное дав-



Категория артериального давления	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
Артериальная гипертония 1 степени	140–159	и/или	90–99
Артериальная гипертония 2 степени	160–179	и/или	100–109
Артериальная гипертония 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая артериальная гипертония	≥ 140	и	< 90

Рис. 1. Категории артериального давления

ление лучше утром, днем и вечером хотя бы раз в неделю. В идеале артериальное давление не должно быть выше 120/80 (120 мм рт. ст. – верхнее значение, 80 мм рт. ст. – нижнее значение).

- **Верхнее значение АД, или систолическое артериальное давление (САД),** показывает давление в артериях в момент, когда желудочки сердца сокращаются и выбрасывают кровь в артерии. САД зависит от силы сокращения сердца, сопротивления, которое оказывают стенки кровеносных сосудов, и вязкости крови.
- **Нижнее значение АД, или диастолическое артериальное давление (ДАД),** показывает давление в артериях в момент расслабления сердечной мышцы. Это минимальное давление в артериях, оно отражает сопротивление периферических сосудов. По мере продвижения крови по сосудистому руслу амплитуда колебаний давления крови снижается.

Оптимальное значение

артериального кровяного давления здорового человека (систолическое/диастолическое) – 110/70 мм рт. ст. Давление в крупных венах (верхней и нижней полых венах и крупных венах шеи) на несколько миллиметров ртутного столба ниже атмосферного. Разница между САД и ДАД называется **пульсовым давлением** и в норме составляет 30–40 мм рт. ст.

Исследование, проведенное в 2003 году сотрудниками


Института профилактической медицины Уолфсона (Великобритания), свидетельствует, что препараты для понижения АД могут на две трети снижать риск инсульта и в два раза риск ишемической болезни сердца [1]. Метаанализ 61 проспективного исследования (2002) показал, что постоянно повышенный уровень АД выше 115/75 мм рт. ст. в среднем и пожилом возрасте тесно и напрямую связан




с повышением смертности (общей и от сердечно-сосудистых заболеваний) (ССЗ) [2]. В 2003 году ученые Бостонского университета (США) представили седьмой доклад Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого кровяного давления. Авторы доклада показали, что, начиная со значения 115/75 мм рт. ст., увеличение уровня АД на каждые 20/10 мм рт. ст. удваивает риск развития ССЗ [3]. Высокое артериальное давление – причина 18% всех случаев смерти в мире за 2010 год, по данным ВОЗ (рис. 2). Повышение кровяного давления изменяет структуру артерий. В результате повышается риск развития инсульта, заболеваний сердца, почечной недостаточности и других болезней не только у людей с гипертонией, но и у лиц с преобладающим средним или даже ниже среднего кровяным давлением [4]. Снижение повышенного диастолического АД на 5 мм рт. ст. снижает риск разви-

Категории АД у взрослых*			
Категория АД	САД		ДАД
Нормальное	< 120 мм рт. ст.	и	< 80 мм рт. ст.
Повышенное	120–129 мм рт. ст.	и	< 80 мм рт. ст.
Артериальная гипертензия			
Стадия 1	130–139 мм рт. ст.	или	80–89 мм рт. ст.
Стадия 2	≥ 140 мм рт. ст.	или	≥ 90 мм рт. ст.

* Лиц, у которых САД и ДАД попадают в разные категории, необходимо относить к более высокой категории АД. АД отражает артериальное давление, основанное на среднем из двух и более тщательно выполненных измерений.



AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY



American
Heart
Association.
life is why™

Рис. 3. Клинические рекомендации по определению артериальной гипертензии, 2017

тия инсульта примерно на 34% и ишемической болезни сердца на 21% по сравнению с уровнем до проведения какого-либо лечения; без установленного порога. Когортные исследования были подтверждены результатами рандомизированных исследований у лиц с высоким, средним и ниже среднего уровнями артериального давления [1]. В 2017 году Американская коллегия кардиологов (АСС) и Американская ассоциация по проблемам сердца (АНА) обновили клинические рекомендации по артериальной

гипертензии (рис. 3): впервые разделены пороговые и целевые уровни АД; в качестве целевого уровня для всех групп пациентов принято значение АД < 130/80 мм рт. ст. Внесено изменение в классификацию артериальной гипертензии (АГ): САД 130–139 мм рт. ст., ДАД 80–89 мм рт. ст. теперь классифицируется как артериальная гипертензия 1 стадии.

Рекомендуемое значение АД — 110/70–120/80 мм рт. ст.

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА И ОБЪЕМ ТАЛИИ —

МАРКЕРЫ РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РАКА

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС ускоряет старение и связан с риском смерти от возрастзависимых заболеваний, в том числе от ССЗ. Повышение индекса массы тела в той или иной степени коррелировало с 17 видами рака. Ожирение провоцирует развитие 10 видов рака, например матки, желчного пузыря, почек, печени, толстого кишечника. Считается, что среди некурящих избыточный вес повышает риск смерти на 51% [6]. **Индекс массы тела (ИМТ)** — показатель, представляющий собой отношение массы тела к росту человека. Он позволяет косвенно определить, является ли масса тела нормальной, избыточной или недостаточной.

Его рассчитывают по формуле: $ИМТ = m/h^2$, где m — масса тела в килограммах, а h — рост в человека в метрах. Норма ИМТ — 18,5–25 кг/м² (рис. 4). ИМТ меньше 18,5 и больше 27 связан с более высокой смертностью [7]. По данным американских учёных Эндрю Стокса и Сэмюэля Престона, опубликованным в 2015 году в журнале *Obesity*, в некоторых случаях ИМТ даже величиной до 30 не повышал риск смерти от ССЗ. Это было связано с тем, что более худые люди курили (а курение само по себе увеличивает риск ССЗ), а когда бросали курить, то масса их тела увеличивалась. После поправки на фактор курения авторы предложили безопас-

ный ИМТ, не превышающий 25 кг/м² [6]. Исследование (опубликовано в *The Lancet* в 2009 году), охватившее 900 тыс. взрослых людей, показало, что избыточный вес, так же как и недостаточный, увеличивает риск смерти. Оптимальный ИМТ авторы поместили в диапазон 22,5–25 кг/м² [8]. В 2005 году в журнале Американской медицинской ассоциации было опубликовано исследование, показавшее, что достоверно повышает риск смерти увеличение объема талии, а не высокий ИМТ сам по себе. Это связано с тем, что больший вес тела может быть обусловлен мышечной массой,

а не жиром. И поэтому более показательным критерием авторы исследования посчитали отложение жира вокруг талии [9]. Увеличение объема талии складывается из абдоминального (отложение жировой ткани в верхней части туловища: на руках, шее, груди и животе) и висцерального (отложение жировой ткани во внутренних органах) типов ожирения. Позже, в 2014 году, международная группа ученых опубликовала исследование с более 600 тыс. белых взрослых участников и показала важность размера талии. Так, повышение смертности на 50% выявили в группе мужчин, чей обхват талии был минимум 100 см, по сравнению с группой мужчин, у которых размер талии составлял менее 89 см. Обхват женской талии в 89 см и больше повышал риск ранней смерти на 80% по сравнению с женщинами с окружностью талии не более 70 см. Разница между ожидаемой продолжительностью жизни у мужчин с максимальной и минимальной

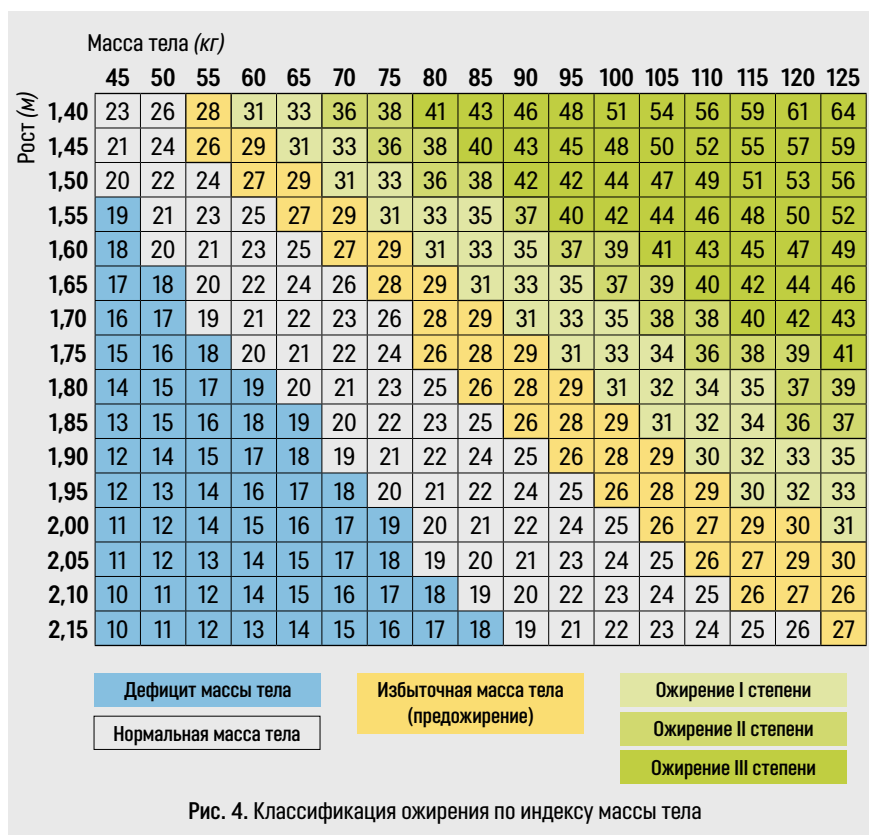


Рис. 4. Классификация ожирения по индексу массы тела

окружностью талии составила 3 года, у женщин – 5 лет. Авторы обнаружили также, что увеличение объема на каждые 5 см сокращает жизнь на 7% у представителей мужского пола и примерно на 9% – женского. Подобное сокращение продолжительности жизни касалось и людей, имеющих

нормальный индекс массы тела [10].

Оптимальный индекс массы тела находится в диапазоне 22,5–25 кг/м².

Оптимальный обхват талии составляет не более 89 см для мужчин и не более 70 см для женщин.

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ —

МАРКЕР ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ И ЛЮДЕЙ СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ (ЧСС) — один из самых информативных показателей состояния не только сердечно-сосудистой системы, но и всего организма в целом.

Начиная с рождения человека и до 20–30 лет ЧСС в покое снижается со 100–110 до 70 ударов в минуту (уд./мин) у молодых нетренированных

мужчин и до 75 уд./мин у женщин. В дальнейшем ЧСС незначительно возрастает: у 60–76-летних в покое по сравнению с молодыми на 5–8 уд./мин.

Исследование 2015 года, проведенное Йельской школой медицины (США) совместно с Университетом Граца (Австрия), показало, что, если считать точкой отсчета

ЧСС 65 уд./мин, риск смерти постепенно увеличивается с повышением частоты сердечных сокращений на каждые 10 уд./мин. Исследование включало более 5,5 тыс. человек возрастом от 65 лет, которых наблюдали в течение шести лет. Кто-то из них за это время умер, так что ученые смогли подсчитать риски. Так, риск смерти



Рис. 5. Йельская школа медицины (США)



Рис. 6. Университет Граца (Австрия)

при ЧСС 75 уд./мин оказался выше на 30% (рис. 7), а при ЧСС 125 уд./мин – выше в 4,78 раза по сравнению с теми, у кого ЧСС составляла 65 уд./мин. Из расчетов исключили пациентов, которые использовали бета-адреноблокаторы, снижающие ЧСС [11].

Важно не только то, что по мере роста ЧСС растет смертность, но и то, что, управляя этим маркером, мы можем снижать смертность. Так, уже



Джеймс Картер

давно известно, что регулярный медленный бег после многих месяцев занятий снижает ЧСС и смертность.

Джеймс Картер и коллеги из канадского Университета им. Саймона Фрейзера в 2003 году показали, что длительные тренировки на выносливость (20 минут в день при ЧСС 60–80% от рассчитанного индивидуального максимального значения) снижают

ЧСС в покое и соответственно снижают риск смерти. Максимальное значение ЧСС рассчитывается так: $ЧСС_{\text{МАКС}} = 220 - \text{возраст}$ в годах [12]. На ЧСС можно воздействовать и медикаментозно. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследова-

ние 2010 года, проведенное учеными из стран Европы, подтвердило важность медикаментозного снижения ЧСС для улучшения клинических исходов при сердечной недостаточности [13].

Оптимальное значение ЧСС — 60–70 уд./мин, а для спортсменов ещё ниже.

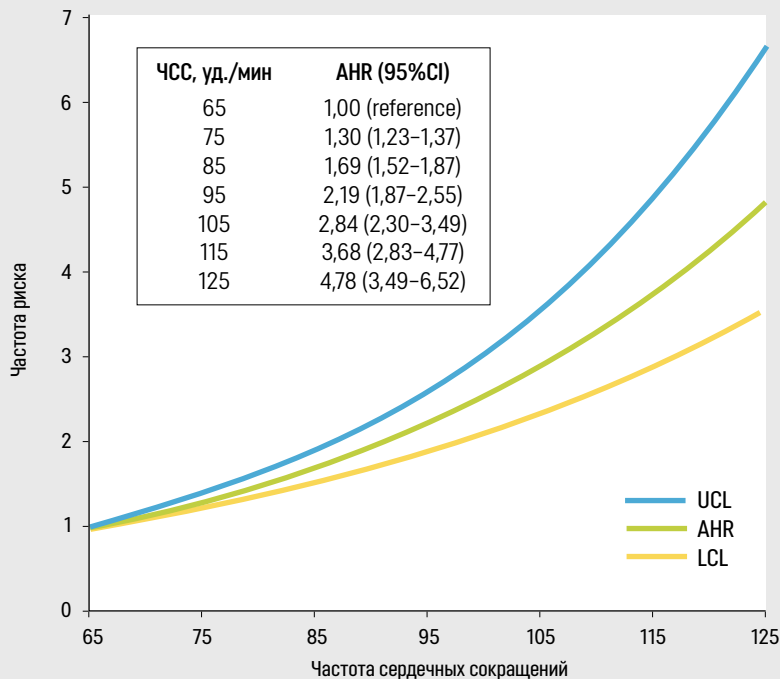


Рис. 7. Связь частоты сердечных сокращений и риска смерти.

Условные обозначения:

AHR — скорректированное отношение рисков; UCL — верхняя граница доверительного интервала; LCL — нижняя граница доверительного интервала

УРОВЕНЬ ТРОМБОЦИТОВ В ОБЩЕМ АНАЛИЗЕ КРОВИ

ТРОМБОЦИТЫ – безъядерные клетки крови, участвующие в образовании тромбов (сгустков) крови при повреждении сосудов для остановки кровотечения. Они также вырабатывают факторы роста, способствующие делению и росту клеток, восстановлению поврежденных тканей. Изменение количества тромбоцитов в большую или меньшую сторону может по-



Вилли Гамильтон

высить риск тромбообразования или кровотечения. Группа профессора Вилли Гамильтона из Меди-

цинской школы Эксэтерского университета (Великобритания) опубликовала в 2017 году исследование, в ходе которого выяснилось, что пациенты с повышенным уровнем тромбоцитов в общем анализе крови (*тромбоцитозом*) имели больший риск развития рака легких или колоректального рака в течение ближайшего года. Он составлял 11% у мужчин и 6% у женщин с тромбоцитозом. Риск особенно увеличивался в тех случаях, когда тромбоцитоз обнаруживали хотя бы два раза за 6 месяцев. При этом принципиально важно, что примерно у трети пациентов с развившимся впоследствии раком не наблюдалось каких-либо других

симптомов, которые могли бы заставить их обратиться за помощью [14].

Норма содержания тромбоцитов зависит не только от пола, но и от возраста. Врачи рекомендуют раз в год проверять свой уровень тромбоцитов, а если уже наблюдались какие-то отклонения, то и чаще.

Оптимальное значение тромбоцитов в общем анализе крови — 150–400 тыс./мкл.

АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА (АЛТ) — МАРКЕР СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ ПЕЧЕНИ И РИСКА СМЕРТИ

АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА (АЛТ) — внутриклеточный фермент, который участвует в преобразовании аминокислоты аланина. В норме лишь небольшая часть АЛТ попадает в кровь. Однако при заболеваниях печени клетки разрушаются, и этот фермент попадает в кровь,

так что его становится легко обнаружить лабораторными методами.

Часто при исследованиях сравнивают уровень АЛТ с уровнем другого фермента — аспаратаминотрансферазы (АСТ) — фермента, преобразовывающего аминокислоту аспарат (ее еще называют

аспарагиновой кислотой), тоже внутриклеточного и вырабатываемого в основном в печени, сердечной и других мышцах. При разрушении клеток этих органов количество АСТ в крови тоже повышается. Количества того и другого ферментов измеряют в международных единицах на литр — Ед/л.

Если повышенный уровень АЛТ превышает повышенный уровень АСТ, считают, что повреждена печень (рис. 8). Если же АСТ повышается больше, чем АЛТ, предполагают проблемы с клетками миокарда (сердечной мышцы) или воспалительные процессы в других мышцах. Следует отметить, что повышение уровня АЛТ не всегда

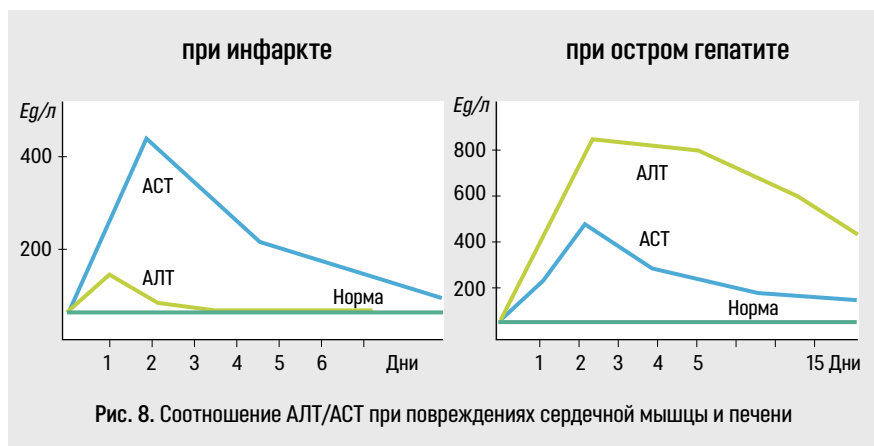


Рис. 8. Соотношение АЛТ/АСТ при повреждениях сердечной мышцы и печени

может быть связано с болезнями печени. Например, при проблемах с желчными протоками также увеличивается количество аланинаминотрансферазы, и, чтобы не начинать раньше времени бить тревогу по поводу печени, следует измерить уровень щелочной фосфатазы. Противосудорожные, противовоспалительные и многие другие препараты, включая парацетамол, антибиотики, статины, могут повышать уровень АЛТ [15].

Снижение содержания АЛТ в плазме крови возможно при почечной недостаточности,

дефиците пиридоксина (витамина В₆), после гемодиализа и во время беременности.



Дэвид Ле Кутер

Доктор Дэвид Ле Кутер из Австралии с коллегами в 2010 году выяснили, что в возрасте старше 70 лет происходит снижение уровня АЛТ вплоть до 16,8 Ед/л (рис. 9). При этом увеличивается вероятность *саркопении* (атрофической

дегенерации скелетной мускулатуры), истощения и низкого уровня активности и уменьшается выживаемость (рис. 10). Хотя обычно считалось, что люди с заболеваниями печени, то есть с повышенным количеством АЛТ в крови, умирают раньше, в приведенном исследовании, напротив, люди с повышенным АЛТ показали большую выживаемость. Интересно в этом случае и связь с индексом массы тела (ИМТ). Лучшую выживаемость отмечали у наблюдаемых с повышенным АЛТ и ИМТ выше среднего [16, 17].

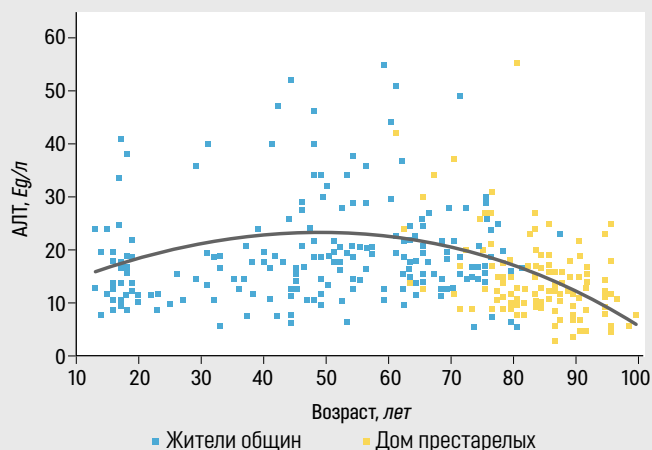
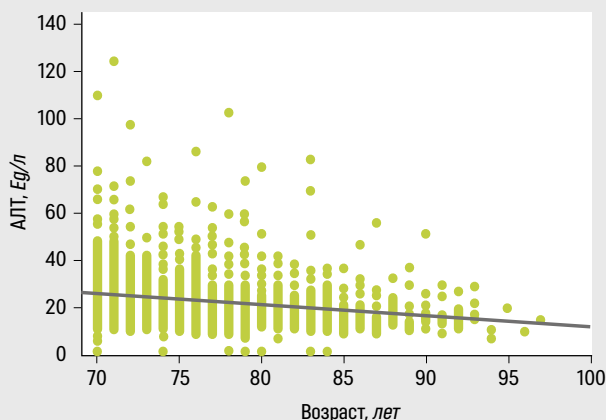


Рис. 9. Связь между возрастом и уровнем АЛТ в крови

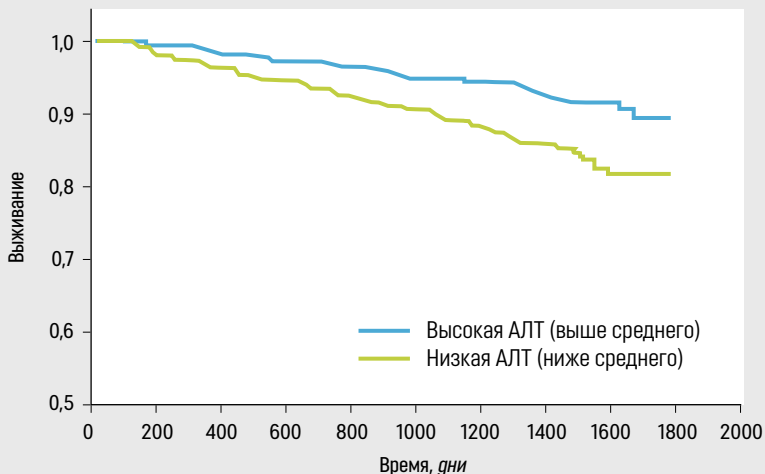


Рис. 10. Выживаемость при высоком и низком уровнях АЛТ

На рисунке 9 видно, что АЛТ сначала повышается приблизительно к 50-летнему возрасту, а потом имеет тенден-

цию к снижению. Возможно, это происходит потому, что до 50 лет люди набирают вес и печень начинает выбра-

сывать в кровь больше АЛТ из поврежденных клеток. А после 50 лет количество клеток печени уменьшается и вместе с тем уменьшается уровень синтезируемой ими АЛТ [16, 17].

Как выявили исследования шотландских ученых в 2011 году, снижение АЛТ с возрастом ниже 14–17 Ед/л повышает общую смертность (рис. 11) [18].

В 2014 году группа исследователей из Израиля также показала на 23 506 пациентах, что значения АЛТ ниже 17 Ед/л может быть прогностически неблагоприятным признаком общей смертно-

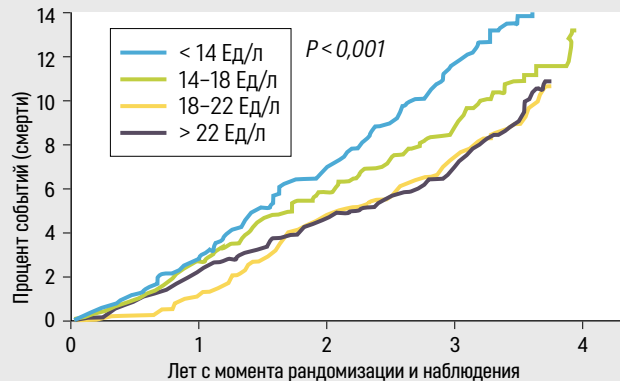
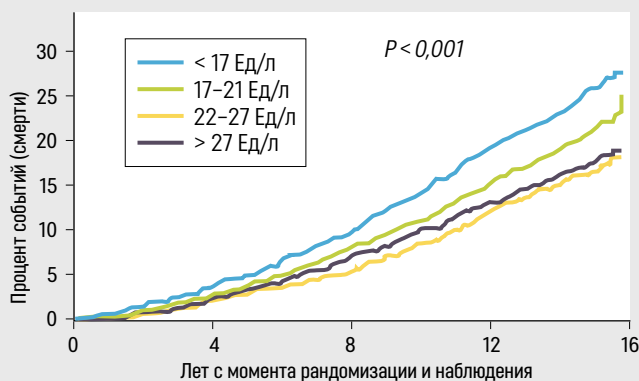


Рис. 11. Повышение общей смертности с возрастом при разных значениях АЛТ. Приведены данные двух разных исследований: 2007 и 2002 гг.

Адаптировано из Ford I. [18]

сти у людей среднего возраста (рис. 12). Статистически зависимость выживания от уровня АЛТ (выше или ниже 17) с момента наблюдения оставалась даже после поправки на возраст, пол, скорость клубочковой фильтрации, низкий уровень альбумина, артериальную гипертензию, заболеваемость сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца [19].

Примечание: если АЛТ всю жизнь у человека был, например, 8 Ед/л, то, вероятно, это норма для конкретного человека. Но если АЛТ был всегда выше 14–17 Ед/л и вдруг стал, например, 8 Ед/л – это повод обратиться к врачу.

Оптимальное значение

АЛТ – 17–30 Ед/л для мужчин
и 14–30 Ед/л для женщин.

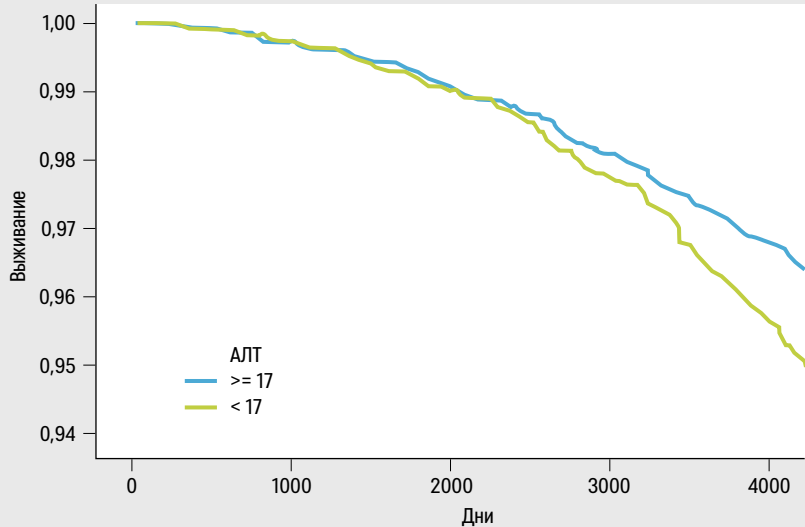


Рис. 12. Выживаемость и уровень АЛТ

АЛБУМИН КРОВИ —

МАРКЕР СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ И РИСКА СМЕРТИ

СЫВОРОТОЧНЫЙ АЛБУМИН (или альбумин крови) — глобулярный белок, который синтезируется в печени, в состав его молекулы входят практически все 20 аминокислот [20]. Человеческий альбумин крови составляет около 55–65% от всех белков, содержащихся в плазме крови.

Сывороточный альбумин выполняет несколько важных функций в организме: поддерживает коллоидно-осмотическое давление в кровеносном русле; является резервом белка и аминокислот, который организм при необходимости может быстро и легко использовать; служит транспортным белком — переносит жирные

кислоты, гормоны, витамины, билирубин, ионы, лекарственные вещества, а также вредные продукты жизнедеятельности организма. Нормальный уровень сывороточного альбумина у взрослых, по медицинским нормам, составляет от 35 до 50 г/л [20]. Однако нижний предел этой нормы вызывает сомнение — почему, увидим дальше.

Для регуляции уровня альбумина важно знать, что повышает и понижает его содержание в крови. Уровень альбумина в крови может понижаться при многих состояниях: недостаточном поступлении белка с пищей или плохом его усвоении, связанном с заболеваниями

пищеварительного тракта; снижением синтеза альбумина или усиленным его распадом при заболеваниях печени, длительных воспалительных, инфекционных и злокачественных процессах, лихорадочных состояниях, гормональных нарушениях, интоксикации; потере белка при нарушении проницаемости сосудов, кровопотере, заболеваниях почек, ожогах. Снижению уровня альбумина может также способствовать прием некоторых лекарств (например, преднизолона и ибупрофена) и пр. Истинное повышение сывороточного альбумина практически не встречается. Относительное повышение уровня этого белка может возникать при

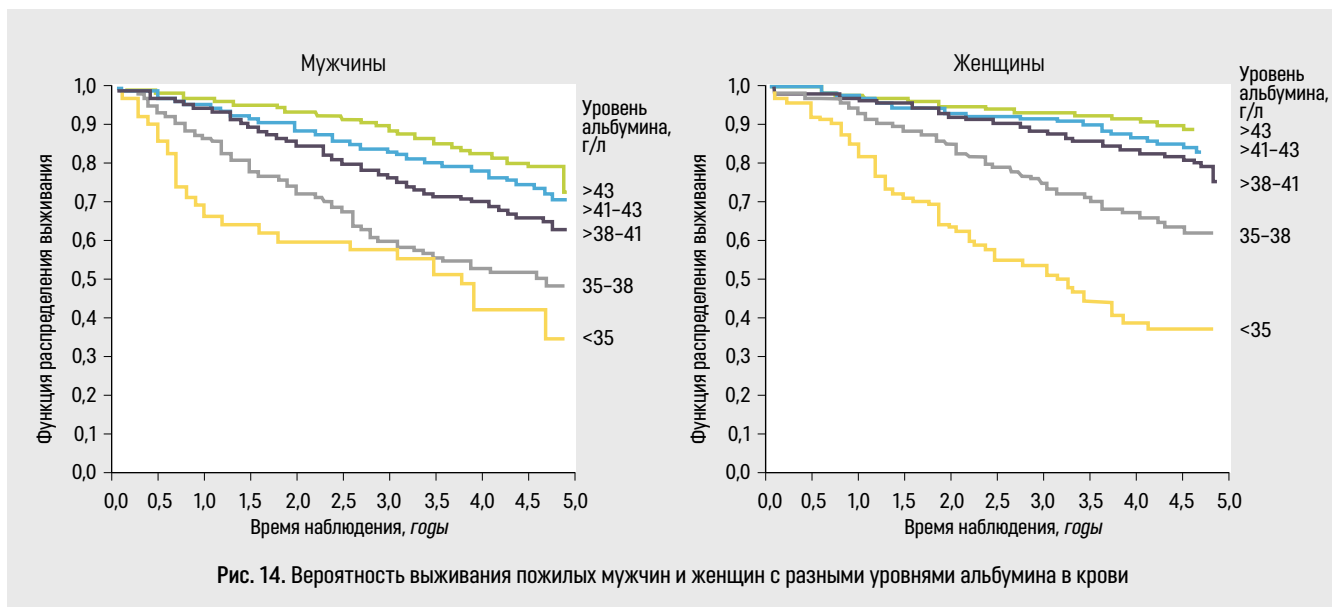
сильном обезвоживании – больших потерях внутрисосудистой жидкости (при профузном потоотделении, диарее, неукротимой рвоте, ожогах и других заболеваниях). Биоактивный метаболит ретинола (витамина А) опосредованно снижает экспрессию гена альбумина человека, но механизм этого до конца не понятен [21]. Ретинол в свободной форме (не в комплексе с ретинолсвязывающим белком) оказывает токсическое действие на мембраны клеток и может

вызывать интоксикацию [22]. В 2011 году чилийские ученые с использованием бычьего сывороточного альбумина на мышах показали, что этот белок блокирует рецепторы клетки, расположенные в ядре. Эти рецепторы, в данном случае PPAR γ , активируются пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR) – группой веществ, запускающих образование в клетке пероксисом – особых образований (органелл), в которых происходит обезвре-



Рис. 13. Университет медицинских наук Сига (Япония)

живание и удаление токсичных веществ. Пероксисомы содержат около 50 ферментов, особую роль играет каталаза, которая разлагает токсический продукт окис-



лительных процессов – пере-
кись водорода. Пероксисомы
также участвуют в обмене
липидов и аминокислот, в
них происходит окисление
жирных кислот с длинной
цепью, синтез желчных
кислот, холестерина, а также
эфирсодержащих липидов.
Они же ответственны за
дифференцировку адипоци-
тов (клеток жировой ткани)
и запасание жира и повыша-
ют чувствительность к инсу-
лину [23–25].

Активация PPAR γ оказыва-
ет противовоспалительный
эффект, блокируя белок NF-
kB макрофагов и фибробла-
стов [26]. Эти же рецепторы
влияют на выработку клетка-
ми липопротеинов высокой
плотности [27] и возвраще-
ние липопротеинов низкой
плотности из стенок сосудов
обратно в транспортный
путь холестерина (см. главу
о холестерине ниже), то есть

оказывает антиатеросклеро-
тический эффект [28].

Американские учёные из
Национального института
старения в 1994 году изучи-
ли 4116 мужчин и женщин
в возрасте старше 71 года и
выявили, что уровень альбу-
мина ниже 35 г/л сильно по-
вышал общий риск смерти по
сравнению с теми, у кого уро-
вень выше 43 г/л (рис. 14) [29].
В 2008 году в Японии сотруд-
ники Университета медицин-
ских наук Сига опубликовали
результаты двенадцатилет-
него исследования 1844 паци-
ентов в возрасте 60–74 лет.
Они пришли к заключению,
что содержание альбумина в
крови ниже 43 г/л связано со
снижением активности в по-
вседневной жизни и повыше-
нием общей смертности [30].
По мнению авторов амери-
канского исследования 1994
года, сывороточный альбу-
мин участвует в транспорте

циркулирующих канцероге-
нов и жирных кислот, а так-
же нейтрализует свободные
радикалы – крайне актив-
ные молекулы или атомы,
легко вступающие в химиче-
ские реакции и оказываю-
щие разрушающее действие
на клетки. Таким образом,
низкий уровень альбумина
может способствовать воз-
никновению или усилению
необратимых дегенератив-
ных процессов. Понижение
уровня этого важного для ор-
ганизма белка может также
влиять на течение большин-
ства воспалительных, ише-
мических и пролифератив-
ных заболеваний [29], в основе
последних лежит избыточное
разрастание тканей в резуль-
тате усиленного размноже-
ния клеток.

**Оптимальное значение сыворо-
точного альбумина – 43–50 г/л.**

ВИТАМИН В₁₂ —

МАРКЕР СМЕРТНОСТИ И СТАРЕНИЯ МОЗГА

ВИТАМИНЫ В₁₂ — группа кобальтсодержащих биологически активных веществ, еще называемых кобаламинами. Витамин В₁₂ необходим для нормального развития красных кровяных телец (эритроцитов) — клеток, транспортирующих кислород в организме, для развития и функционирования нервных клеток и синтеза ДНК — хранилища всей нашей генетической информации. Витамин В₁₂ участвует в работе метионинсинтазы — фермента, который стимулирует превращение аминокислоты гомоцистеина (синтезируемой из незаменимой аминокислоты метионина) обратно в метионин. Поэтому при дефиците витамина В₁₂ повы-

шается количество гомоцистеина в крови. Дефицит витамина В₁₂ обычно проявляется в виде мегалобластной анемии (так называют группу анемий, обусловленных нарушением синтеза ДНК и РНК). При этом человек чувствует усталость, слабость, теряет аппетит и вес, появляются запоры. Могут также наблюдаться неврологические изменения, такие как онемение и покалывание в руках и ногах, жжение языка, нарушение поддержания равновесия, полиневриты, фуникулярный миелоз, депрессия, спутанность сознания, ухудшение памяти, слабоумие. Одним из проявлений дефицита витамина В₁₂ является глоссит — воспаление языка [31, 32].

Поражение нервной системы (в том числе и мозга) при дефиците витамина В₁₂ может протекать и без анемии и является необратимым. И в этом случае повышение уровня гомоцистеина — косвенный маркер дефицита витамина В₁₂ (хотя может означать и нарушение работы почек). На рисунке 15 можно увидеть, что люди с высоким уровнем гомоцистеина (сплошная линия голубого цвета) имеют более высокий риск нарушения работы головного мозга по сравнению с людьми (пунктирная линия зеленого цвета), у которых уровень гомоцистеина ниже. В данном исследовании за высокие были приняты уровни гомоцистеина: 13,2 мкмоль/л

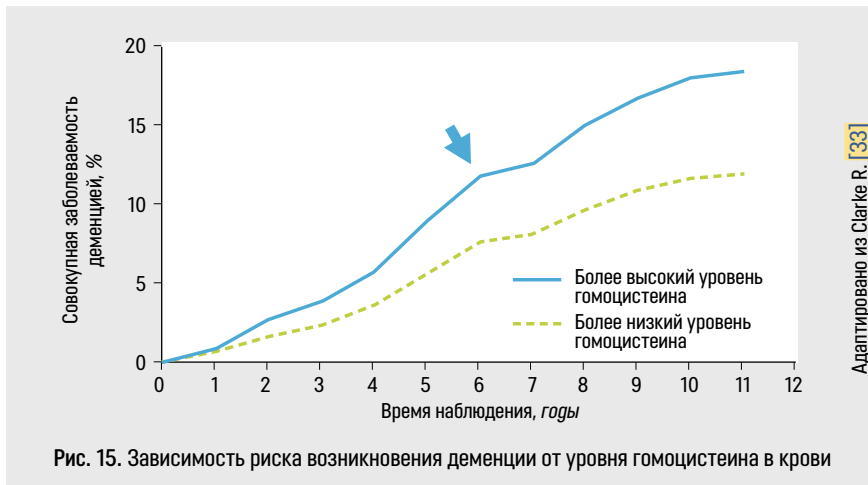


Рис. 15. Зависимость риска возникновения деменции от уровня гомоцистеина в крови

для лиц в возрасте от 65 до 69 лет; 13,8 мкмоль/л — от 70 до 74 лет; 16,5 мкмоль/л — от 75 до 84 лет; 19,3 мкмоль/л — от 85 до 89 лет; 26,6 мкмоль/л — от 90 до 95 лет. Вероятно, увеличение риска нарушения работы головного мозга при высоком уровне гомоцистеина связано с тем, что при этом понижается содержание витамина В₁₂. Поэтому важно вовремя диагностировать дефицит витамина В₁₂ по анализам крови (сдать анализ на содержание витамина В₁₂, а также на косвенный маркер его дефицита — гомоцистеин). Как говорилось ранее, дефицит В₁₂ ведет к необратимому поражению нервной систе-

мы. Бич преклонного возраста — это болезнь Альцгеймера, которая заканчивается отмиранием нейронов мозга и деградацией человека. До-

казана связь дефицита витамина В₁₂ с болезнью Альцгеймера, с уменьшением массы мозга, ухудшением памяти, психическими расстройствами, например депрессией [34, 35, 36, 37, 38, 39].

На рисунке 16 показано, что компенсация дефицита витамина В₁₂ резко снижает количество гомоцистеина в крови до нормального уровня. Казалось бы, нужно всего-навсего возместить дефицит витамина В₁₂, и проблема нарушения работы головного мозга, связанного со старением, будет решена. Но нет! Как показывают метаанализы,

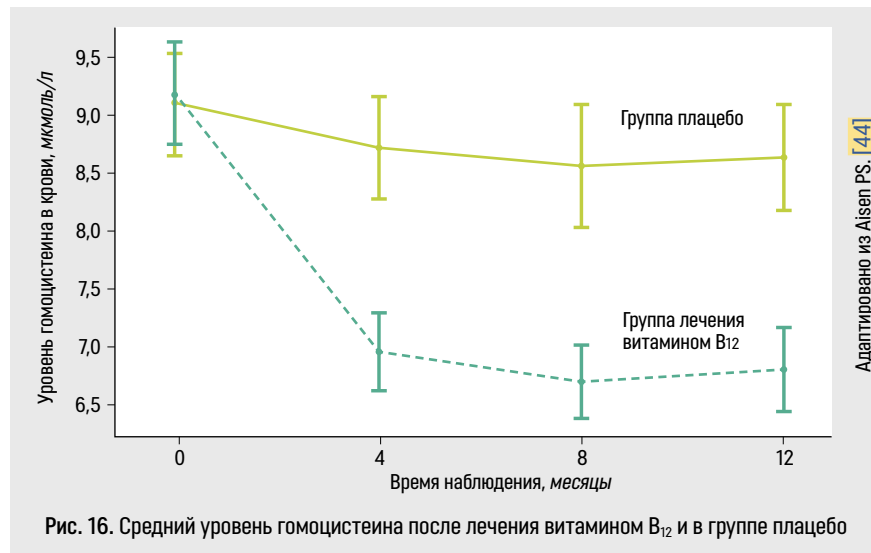
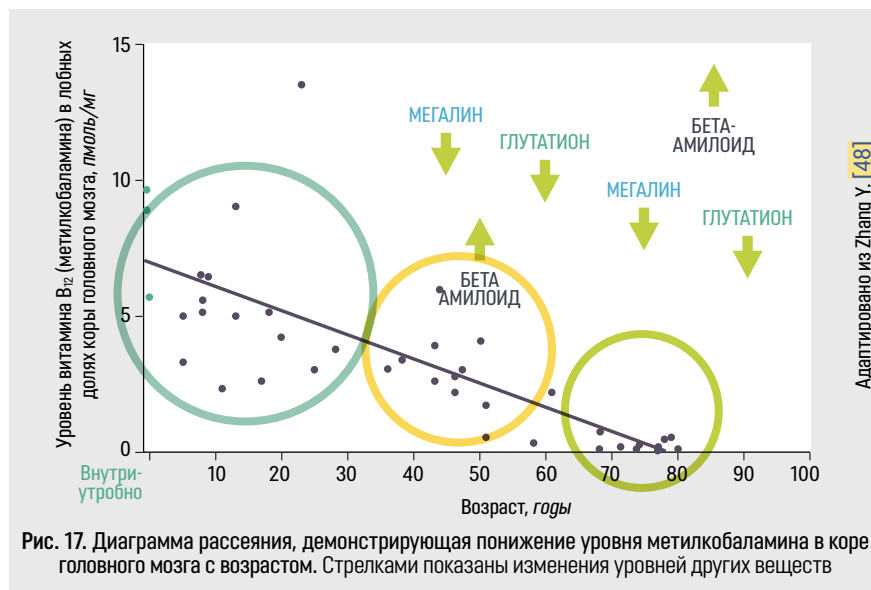


Рис. 16. Средний уровень гомоцистеина после лечения витамином В₁₂ и в группе плацебо

а также рандомизированные контролируемые исследования людей в возрасте от 70 лет и старше, компенсация дефицита витамина В₁₂ даже в совокупности с витаминами В₆ и В₉ не улучшает когнитивные функции человека [40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47]. Почему? Оказалось, что дело даже не в том, сколько витамина В₁₂ в крови пожилых людей, решающим оказалось его содержание во фронтальной коре головного мозга. Именно здесь концентрация витамина В₁₂ (а точнее, его активной формы – метилкобаламина) снижается с возрастом даже при нормальном его уровне в крови (рис. 17) [48]. Вот поэтому и получается, что восполнение дефицита витамина В₁₂ и снижение уровня гомоцистеина не решают проблему. Уровень метилкобаламина в головном мозге все равно останется дефицитным – вплоть до нуля, как видно на графике (см. рис. 14). А мы помним, что при дефиците В₁₂ наступает необратимое поражение головного мозга и нарушается правильная работа генов. Не это ли причина

того, что лечение болезни Альцгеймера в запущенной стадии невозможно, ведь изменения, произошедшие в нейронах головного мозга, уже необратимы? Исследователи Гарвардской школы медицины в 2016 году заметили, что снижение количества витамина В₁₂ происходит и в головном мозге пациентов, больных аутизмом, шизофренией и биполярным расстройством. Витамин В₁₂ существует в разных формах (цианокобаламин, метилкобаламин, гидроксикобаламин и др.). Cobаламин (Cbl) по-

падает в клетку благодаря белку мегалину. Мегалин еще известен как связанный с липопротеином белок низкой плотности 2 (LRP2). В клетке кобаламин (Cbl) преобразуется в гидроксикобаламин (ОНСbl) и затем в анаэробных условиях при участии глутатиона (GSH) в глутатионилкобаламин (GSCbl), из которого потом синтезируется метилкобаламин (MeCbl). Если при старении или по другим причинам экспрессия мРНК мегалина снижается, то кобаламин хуже проникает в клетку. А при снижении уровня



Адаптировано из Zhang Y. [48]

глутатиона снижается синтез глутатионилкобаламина и потом метилкобаламина. Для синтеза метилкобаламина в клетках мозга важен не только уровень витамина В₁₂ в крови (кобаламина), но и уровни мегалина и глутатиона. А именно они понижаются с возрастом и при таких заболеваниях, как шизофрения, биполярное расстройство, аутизм. В лобных долях головного мозга витамин В₁₂ имеется в различных формах. Но, как было установлено при вскрытии умерших людей, у молодых и пожилых наиболее различался уровень метилкобаламина, который неуклонно снижается с возрастом (см. рис. 14). Уровень метилкобаламина у людей в возрасте 61–80 лет был в 12,4 раза ниже, чем в возрастной группе 0–20 лет и в 6,7 раза ниже, чем у людей в возрасте от 40 до 60 лет. В то же время из всех видов витамина В₁₂ (из всех кобаламинов) в молодом возрасте преобладающей формой является именно метилкобаламин. С возрастом повышается уровень гидроксикобаламина (ОНСbl)

из-за того, что более низкий уровень глутатиона не позволяет конвертироваться гидроксикобаламину в глутатионилкобаламин (GSCbl) в условиях дефицита кислорода, и в результате — активную (самую важную) форму метилкобаламина (MeCbl). И это несмотря на то, что в крови достаточно высокий общий уровень витамина В₁₂ (кобаламина). В исследовании посмертно измеряли уровни пяти форм витамина В₁₂ в 43 образцах фронтальной коры. Среди них были пробы, взятые у плодов от 19 недель развития и людей разного возраста до 80 лет (как здоровых, так и страдавших аутизмом (12 человек), шизофренией (9 человек)). Содержание витамина В₁₂ в форме метилкобаламина (MeCbl) в головном мозге у 60-летних людей было в 10 раз ниже, чем у новорожденных. Как показало это исследование, уровни метилкобаламина (MeCbl) и аденозилкобаламина (AdoCbl) были более чем в 3 раза ниже у больных аутизмом, чем у их сверстников, что соответствовало уровню здоровых

людей в 50 лет. У больных аутизмом более низкий уровень метилкобаламина (MeCbl) был связан со снижением активности метионинсинтазы и с повышенным уровнем гомоцистеина, а также со снижением уровня глутатиона (GSH). У больных шизофренией снижение метилкобаламина (MeCbl) в лобных долях головного мозга было связано со снижением уровня глутатиона (GSH). Возможно, если модулировать иммунитет, восстановить уровень глутатиона и мегалина, можно восстановить уровень и остановить нарастающий дефицит витамина В₁₂ в головном мозге и, следовательно, развитие таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, болезнь Альцгеймера. Мы уже упоминали, что снижение уровня витамина В₁₂ наблюдается также в головном мозге больных аутизмом и шизофренией и в пожилом возрасте, при всех упомянутых состояниях развивается дефицит витамина В₁₂. Ранее говорилось, что из витамина В₁₂ образуется *глутатион* — мощный антиоксидант. Снижение

уровня витамина В₁₂ в головном мозге может возникать в результате повышенного потребления глутатиона в связи с усилением оксидативных процессов с возрастом и при упомянутых патологиях мозга, когда потребление глутатиона как антиоксиданта увеличивается (в результате адаптации к увеличению антиоксидантной нагрузки). Растущий дефицит витамина В₁₂ из-за недостатка глутатиона (GSH) может способствовать развитию нейродеструктивных и психиатрических заболеваний.

Результаты нескольких исследований позволяют предположить, что достоверно установленный системный дефицит глутатиона в крови при аутизме может быть связан со снижением уровня витамина В₁₂. Возможно, у старческой деменции и у шизофрении есть общий фактор развития – снижение уровня метилкобаламина (MeCbl). Аутизм был первоначально описан как «детское начало шизофрении», выявляют все больше общих генов, мутации в которых (микродуплика-

ции или делеции) повышают риск развития этих заболеваний. У 75% пациентов с аутизмом обнаруживаются аутоантитела, которые могут блокировать опосредованный фолатными рецепторами транспорт фолиевой кислоты в сосудистое сплетение. Мозг при этих заболеваниях гораздо быстрее стареет из-за повышенного окислительного стресса. Многие исследования указывают на решающую роль витамина В₁₂ и фолатзависимого фермента метионинсинтазы (MS) в развитии и функционировании мозга, таким образом, одним из важных факторов развития болезни Альцгеймера является дефицит витамина В₁₂ [48]. Снижение выработки мегалина и уровня глутатиона (GSH) (которое может происходить и за счёт аутоиммунных процессов) становится заметным уже с 40 лет и достигает критически низкого уровня к 60 годам (см. рис. 14). В то же время, уже в молодом возрасте в головном мозге имеется бета-амилоид (Aβ42) – белок, способный образовывать в мозге амило-

идные бляшки). После 65 лет вероятность появления симптомов болезни Альцгеймера значительно возрастает. Накопление внутри нейронов в течение жизни бета-амилоида и увеличение размера этого белка при старении и болезни Альцгеймера могут отвечать, по крайней мере частично, за развитие патологических и дегенеративных изменений в этих клетках мозга [48a]. С возрастом понижается уровень мегалина, что снижает транспорт витамина В₁₂ в клетки головного мозга [330]. Мегалин способствует выведению из мозга белка-предшественника бета-амилоида через сосудистые сплетения, поэтому было высказано предположение, что снижение уровня мегалина с возрастом может способствовать повышению содержания бета-амилоида в головном мозге при болезни Альцгеймера. К таким выводам пришли ученые при исследовании, проведенном на крысах [331]. Уже в 12-месячном возрасте у крыс выведение Aβ42 из мозга начинает снижаться, так как снижается выработка

мегалина (LRP-2). Получается, если восстановить уровень глутатиона и мегалина, а также добиться достаточного уровня витамина В₁₂ в крови, то можно восстановить его уровень в головном мозге и остановить развитие старческой деменции, если она обусловлена дефицитом витамина В₁₂.

Кристина Тангни из Департамента клинического питания (Чикаго, США) с соавторами в 2009 году показали, что концентрация метилмалоновой кислоты в сыворотке крови является более специфическим маркером дефицита витамина В₁₂, чем концентрация гомоцистеина. В результате исследования было выявлено, что более высокие уровни метилмалоновой кислоты в крови были связаны с более быстрыми темпами снижения познавательной функции мозга, в то время как более высокие уровни сывороточного витамина В₁₂ ассоциировались с более медленным ухудшением когнитивных функций. Концентрация гомоцистеина в сыворотке не была связана с когнитив-

ными нарушениями [49]. По данным Департамента клинического питания (США) от 2009 года, современные нормы витамина В₁₂ в крови не отражают его реальный внутриклеточный уровень. А при дефиците витамина В₁₂ наступает необратимое поражение нервных клеток мозга и снижение его когнитивных функций. Уровень метилмалоновой кислоты в моче хорошо отражает внутриклеточный уровень витамина В₁₂. Концентрация метилмалоновой кислоты в моче на уровне ниже 271 нмоль/л коррелирует с улучшением когнитивных функций. Содержание витамина В₁₂ в крови ниже 500 пг/мл может встречаться как у пациентов с уровнем метилмалоновой кислоты ниже 271 нмоль/л, так и выше этого уровня. Однако уровень витамина В₁₂ выше 500 пг/мл коррелирует только с уровнем метилмалоновой кислоты в моче ниже 271 нмоль/л. Такая ее концентрация коррелирует с улучшением когнитивных функций мозга. Тогда как, по устаревшим данным, норма

витамина В₁₂ в крови – 187–883 пг/мл. Это означает, что, даже если уровень витамина В₁₂ в крови составляет 187 и даже 300 пг/мл, фактически может иметь место тотальный дефицит внутриклеточного витамина В₁₂. В 2014 году Дейл Бредесен из Калифорнийского университета использовал новую персонализированную терапевтическую программу, основанную на патогенетическом лечении болезни Альцгеймера, для лечения 10 пациентов, у 9 из них наблюдалось объективное или субъективное улучшение. Все 6 пациентов, у которых нарушение когнитивных функций оказало значительное влияние на работу, смогли вернуться к ней или продолжать работать без затруднений [50].

С другой стороны, слишком высокий уровень витамина В₁₂ в крови (выше 813,2 пг/мл) оказался связан с повышенным риском рака легких среди курильщиков [51].

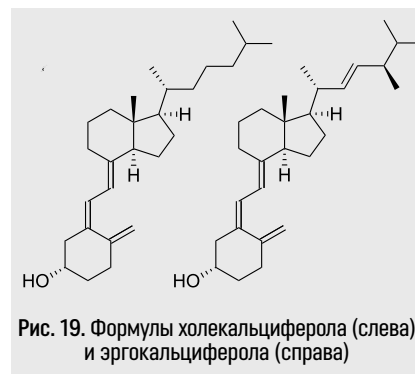
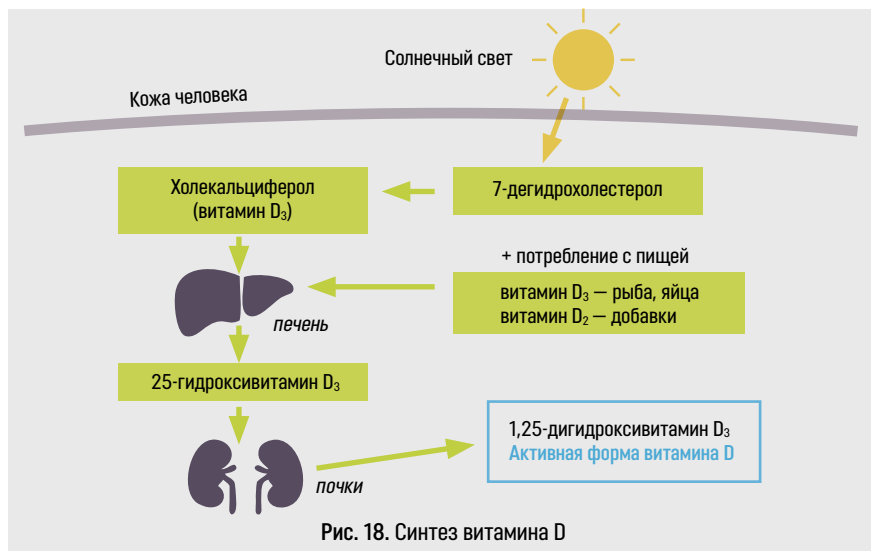
Оптимальное содержание витамина В₁₂ в крови – 500–813 пг/мл.

ВИТАМИН D ОБЩИЙ 25-(ОН)D —

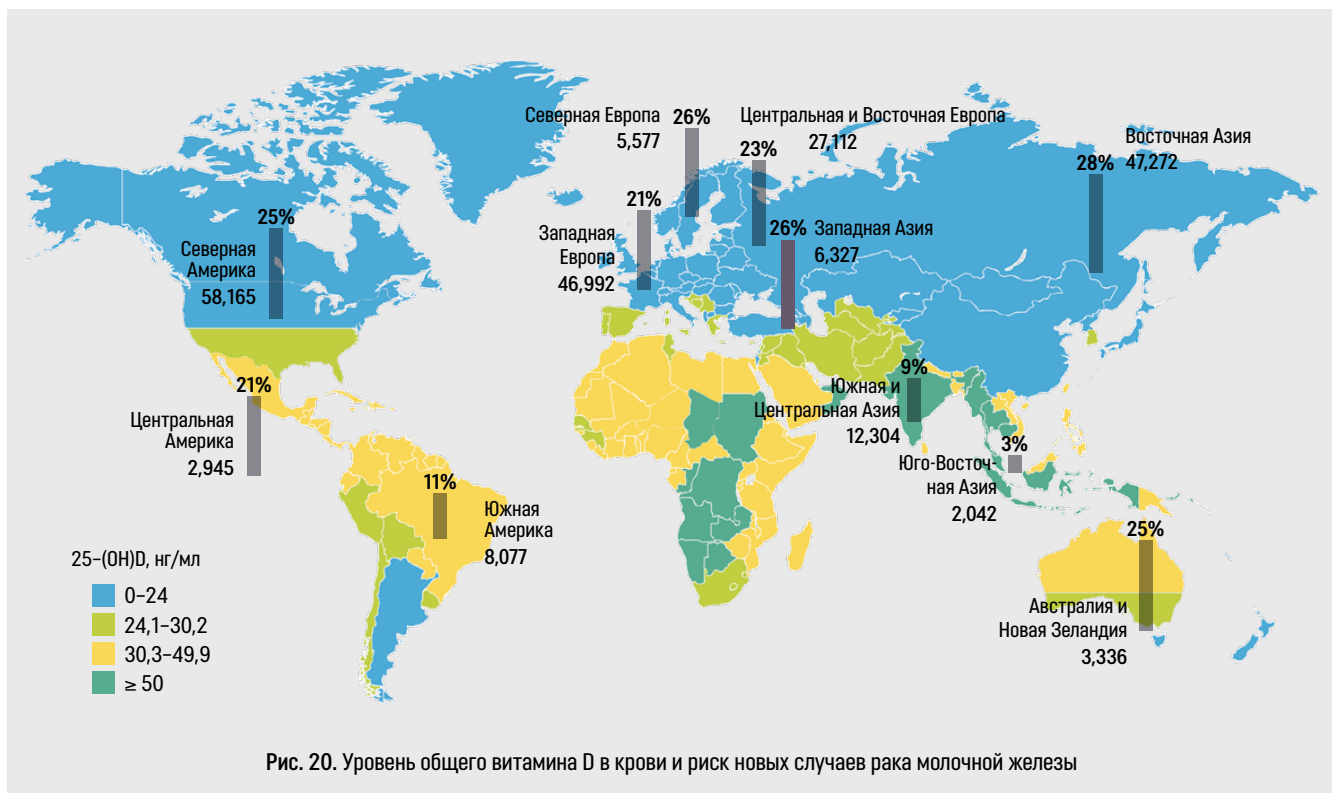
МАРКЕР СТАРЕНИЯ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВИТАМИН D — это общее название для витаминов D₃ и D₂. Холекальциферол (витамин D₃) синтезируется под действием ультрафиолетовых лучей в коже и поступает в организм человека с

пищей (рис. 18). Эргокальциферол (витамин D₂) можно получить только из пищи. Разные формы витамина D имеют различную скорость метаболизма. Чтобы избежать побочных действий и



токсического эффекта, перед их использованием следует проконсультироваться с врачом. Основная функция витамина D — обеспечение всасывания кальция и фосфора в тонком кишечнике. Существует несколько форм витамина D, которые можно определить в крови: 25-гидроксивитамин D [25-(ОН)D] и 1,25-дигидрок-

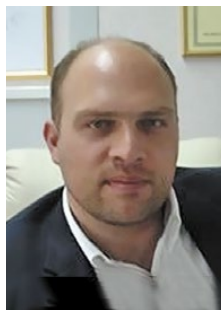


сивитамин D [1,25-(OH)(2)D]. 25-гидроксивитамин D – основная неактивная форма гормона, содержащегося в крови, предшественник активного гормона 1,25-дигидроксивитамина D. Для определения количества витамина D обычно используется 25-гидроксивитамин D из-за его высокой концентрации и длительного периода полураспада [52]. Анализ

крови проводят на содержание именно этой формы витамина D. Дефицит 25-(OH)D в крови повышает риск остеопороза (заболевания, при котором повышается хрупкость костей) [53], некоторых видов рака, сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным мета-анализа, охватывающего исследование с 1966 по 2013 год, концентрации

25-(OH)D в сыворотке крови, менее или равные 30 нг/мл, были связаны с более высокой смертностью от всех причин, чем концентрации более 30 нг/мл ($P < 0,01$) [54]. Исследование Димитриоса Пападимитриу из Афинского университета (Греция) в 2017 году показало, что низкий уровень витамина D (25-(OH)D) в результатах анализа крови связан

с риском рака толстой кишки и молочной железы (рис. 20), с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 и 1 типов и другими аутоиммунными заболеваниями [55]. Витамин D — это не просто витамин, который предотвращает рахит. Для этой цели может быть достаточно 400–600 МЕ/сут. Однако сегодня мы знаем, что витамин D является мощным ядерным рецептор-активирующим гормоном, имеющим большое значение, особенно для иммунной системы. Достаточное количество витамина D в крови существенно снижает частоту заболеваемости раком толстого кишечника, молочной железы, поджелудочной железы, агрессивным раком предстательной железы, почек



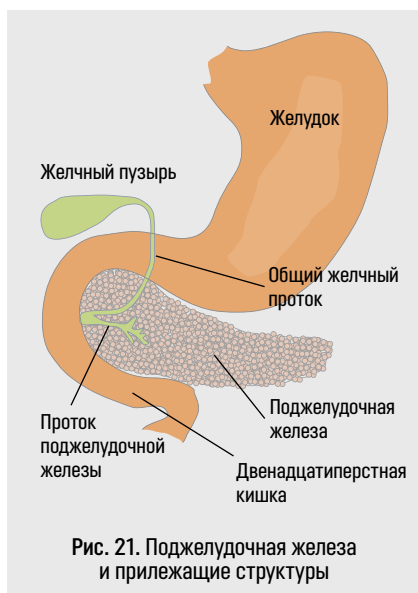
Димитриос Пападимитриу

и другими видами злокачественных новообразований [56, 57]. Американский Институт медицины в 2010 году рекомендовал поддерживать оптимальный уровень витамина D (25-(OH)D) в крови — 20–50 нг/мл [58]. Однако в 2017 году Пападимитриу указал на статистическую ошибку в расчётах Института медицины и определил уровень 25-(OH)D ниже 75 нмоль/л (30 нг/мл) как опасный [59]. Он предложил стремиться к поддержанию количества витамина D в крови в

диапазоне 100–140 нмоль/л (40–56 нг/мл). Для достижения такого уровня при дефиците витамина D Пападимитриу рекомендует по назначению врача для детей до года потреблять 2000 МЕ (международных единиц) витамина D₃ в сутки, для детей от года до 18 лет 4000 МЕ в сутки, для людей старше 18 лет — 10 000 МЕ в сутки. Для поддержания достигнутого уровня для детей до 6 месяцев — 1000 МЕ в сутки, для детей в возрасте от 6 месяцев до 1 года — 1500 МЕ, для детей в возрасте 1–3 года — 2500 МЕ, для детей в возрасте 4–8 лет — 3000 МЕ, детям старше 8 лет и взрослым — 4000 МЕ [55].
Оптимальное значение витамина D — 100–140 нмоль/л (40–56 нг/мл).

ИНДЕКС ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НОМА-IR — МАРКЕР РИСКА СМЕРТИ

ИНСУЛИН (от лат. *insula* — остров) — гормон, синтезируемый бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы (рис. 21). Он регулирует метаболизм

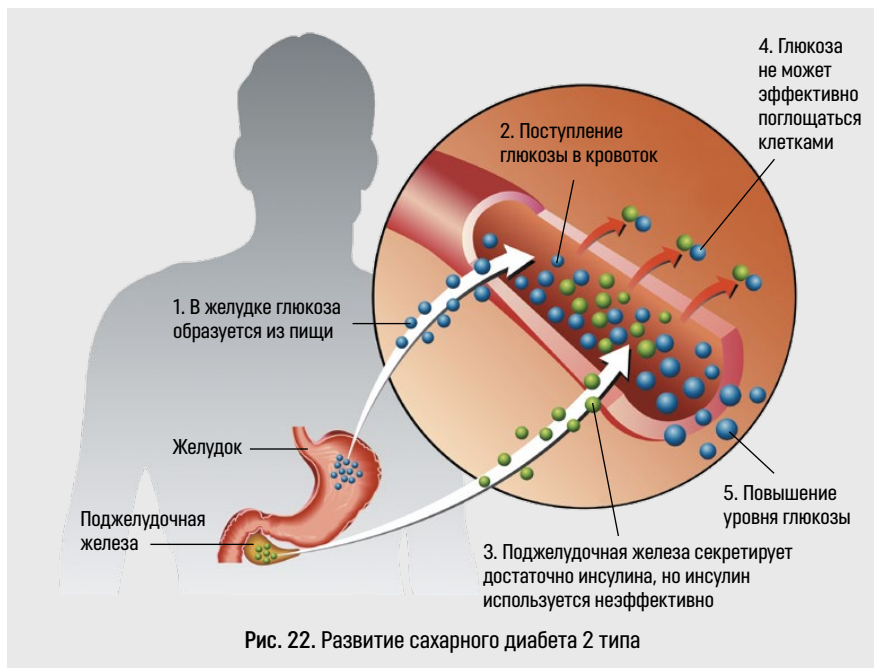


углеводов, жиров и белков и способствует усвоению глюкозы из крови клетками жировой ткани, печени и скелетных мышц. Чтобы глюкоза могла попасть в клетку, инсулин присоединяется к специальным рецепторам на поверхности клеточной мембраны, в результате чего изменяется ее конфигурация и белок-транспортер глюкозы и начинает «перекачку» ее внутрь клетки. Чем больше глюкозы в крови, тем интенсивнее бета-клетки синтезируют инсулин.

Нарушение секреции инсулина вследствие аутоиммунного разрушения бета-клеток (когда организм начинает воспринимать собственные клетки как чужие и раз-

рушает их) — абсолютная недостаточность инсулина — является ключевым звеном патогенеза сахарного диабета 1 типа. Нарушение действия инсулина на ткани, когда нарушается чувствительность рецепторов к инсулину, — относительная инсулиновая недостаточность — приводит к развитию сахарного диабета 2 типа (рис. 22).

Снижение чувствительности клеток к инсулину отражает индекс НОМА-IR (*Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*). Он высчитывается по специальной формуле и зависит от содержания в крови глюкозы и инсулина. Высокий индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)



даже еще без постановки диагноза «сахарный диабет 2 типа» связан с повышенным риском смерти. Такие выводы сделала доктор Карли Ауск с коллегами из Университета Вашингтона (Сиэтл, США) в 2010 году по итогам 12-летнего наблюдения. Риск смерти был значительно-



Карли Ауск

ным даже после поправки на потенциальные вмешивающиеся факторы (возраст, пол, индекс массы тела, объем талии и бедер, уровень потребления алкоголя, раса/этническая принадлежность, уровень образования, курение, физическая активность, С-реактивный белок, артериальное давление, общий холестерин и ЛПНП и триглицериды). Правда, индекс НОМА-IR был достоверно ассоциирован с общей смертностью только у пациентов

с индексом массы тела (ИМТ) ниже $25,2 \text{ кг/м}^2$. А поскольку, как мы указывали в главе об ИМТ, для снижения смертности все равно нужно стремиться к индексу массы тела не выше 25 кг/м^2 , следует следить за индексом НОМА-IR и снижать его до безопасных значений [60].

В 2012 году итальянские ученые опубликовали результаты исследования, в ходе которого наблюдали в течение 15 лет более 2000 человек среднего возраста. Они показали, что повышенный уровень инсулина в сочетании с инсулинорезистентностью связан со смертностью от рака независимо от наличия сахарного диабета, ожирения и других проявлений метаболического синдрома [61]. Интересно, что некоторые препараты могут влиять на секрецию инсулина, например блокаторы кальциевых каналов (верапамил) и бета-адреноблокаторы (пропранолол) [62, 63].

Оптимальные значения индекса инсулинорезистентности НОМА: < 1,5.

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 —

МАРКЕР РИСКА РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ И ПЕЧЕНИ, А ТАКЖЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 (ИЛ-6) — представитель группы цитокинов. Цитокины — это белки, их синтезируют и выделяют Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, а также взаимодействующие с ними клетки. Эти белки способствуют дифференцировке и росту клеток иммунной системы. Некоторые из цитокинов называются интерлейкинами (ИЛ). Они передают сигналы между иммунными клетками (лимфоцитами), эти белки необходимы для нормального иммунного ответа. Интерлейкин-6 (небольшой информационный пептид) — один из важнейших гормоноподобных белков, регуляторов иммунной системы, он является медиатором острой

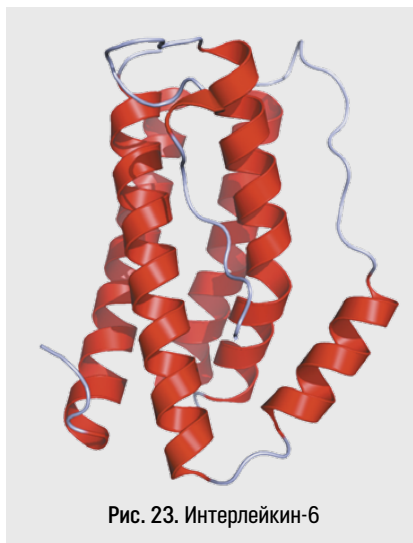


Рис. 23. Интерлейкин-6

фазы воспаления (рис. 23). Его синтезируют клетки иммунной системы: макрофаги, Т-лимфоциты и другие клетки при взаимодействии с потенциально опасными молекулами (фрагментами

вирусов, бактерий и т. п.), а также клетки многих других тканей. Интерлейкин-6 в большом количестве вырабатывается в мышечных клетках после физических нагрузок, при этом он, напротив, обладает противовоспалительными свойствами. Было обнаружено, что этот пептид оказывает не только местное действие на мышцы, но также обладает общим эндокринным действием, увеличивая выработку глюкозы в печени во время физических упражнений или расщепление жировой ткани [64]. Избыточная продукция интерлейкина-6 может привести к аутоиммунной реакции. Например, он стимулирует воспалительные

аутоиммунные процессы при атеросклерозе, ревматоидном артрите, диабете, системной красной волчанке и ряде других заболеваний. Стареющие клетки характеризуются особым составом секреторируемых во внешнюю среду веществ (так называемым *связанным со старением секреторным фенотипом, SASP*). Предполагают, что хроническое вялотекущее воспаление тканей, без очевидной инфекции, часто наблюдаемое в тканях при старении, происходит в результате старения клеток и обусловлено связанным со старением секреторным фенотипом. При этом одним из веществ, входящих в состав такого секрета, является интерлейкин-6. Поэтому уровень интерлейкина-6 вполне можно рассматривать как маркер старения организма: чем он выше, тем, возможно, в организме больше стареющих клеток [65].

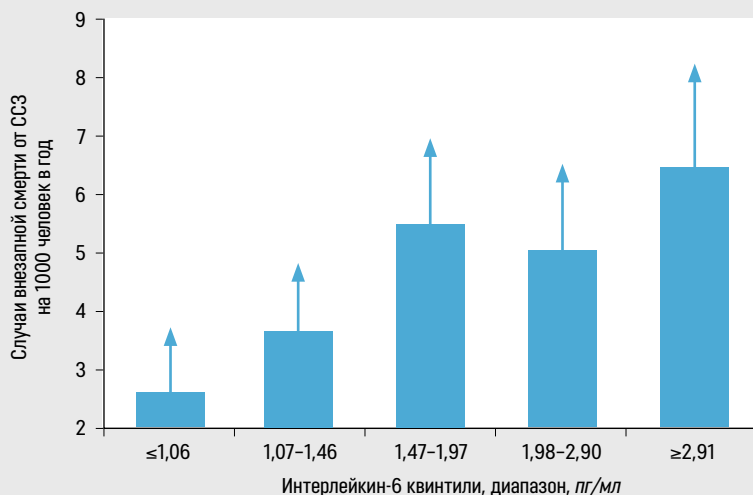
В 1863 году Рудольф Вирхов выдвинул гипотезу, что в местах хронического воспаления возникает рак. А в 2006 году Дональд Пар-

кин показал, что около 20% всех случаев рака в мире обусловлено хроническими инфекциями, вызывающими воспаление. Воспалительный клеточный инфильтрат (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и др.) вызывает повреждение тканей. Лейкоциты производят *активные формы кислорода (АФК)*, повышая окислительный стресс, и оксид азота (NO). В результате окислительного стресса повреждается ДНК и в ней возникают мутации. Если при этом в тканях низкий уровень антиоксидантов (однако когда избыток, то это тоже плохо), то оксидативный стресс и повреждение ДНК мутациями усиливаются. Оксид азота в свою очередь стимулирует раковые клетки к делению. В то же время при воспалении нарушается метилирование ДНК (пометка нуклеотидов в ДНК метильными группами для регуляции экспрессии генов), что заставляет гены работать иначе, чем в здоровом организме. При повышенных концентрациях воспалительных цитокинов (того же

интерлейкина-6) воспаление становится хроническим, и порочный круг замыкается [66].

Также предполагают, что с канцерогенезом связаны такие индуцирующие воспаление факторы, как загрязнение окружающей среды, инородные тела и ультрафиолетовое излучение. Другие исследователи утверждают, что такие хронические воспалительные заболевания, как псориаз или ревматоидный артрит, не связаны с воспалительным канцерогенезом [66].

Как показали исследователи из Канады, Испании и КНР, повышенная продукция интерлейкина-6 способствует распространению и метастазированию рака легких и рака молочной железы [67, 68]. Метаанализ 2015 года, проведенный учеными из Греции, США и Англии, показал, что пациенты, у которых уровень интерлейкина-6 в плазме крови был выше 2,56 пг/мл, имели риск развития рака толстой кишки в 2,48 раза больший, чем у пациентов с низкими значениями ин-



Адаптировано из Shnider et al. [746]

Рис. 24. Частота случаев внезапной сердечной смерти в зависимости от уровня интерлейкина-6

терлейкина-6 (1,4 пг/мл) [69]. В том же году метаанализ, проведенный исследователями из Медицинского университета Биньчжоу (Китай) показал, что уменьшение уровня интерлейкина-6 в плазме крови снижает риск рака печени [70]. Исследования химиопрофилактики рака с помощью подавления воспаления на животных моделях начались в конце 1990-х и продолжают по сей день [71]. Однако метаанализ семи работ, выполненный совместно

китайскими и американскими учеными в 2017 году, показал, что высокий уровень интерлейкина-6 у пациенток с раком яичников положительно влияет на выживаемость при использовании химиотерапии [72]. Неоднократно показано, что физические упражнения снижают риск рака за счет противовоспалительных миокиновых свойств интерлейкина-6, синтезируемого во время мышечных сокращений. Это можно использовать для создания противорако-

вых лекарственных препаратов [73, 74, 75].

Опираясь на эти данные, можно предположить, что чрезмерно низкий уровень интерлейкина-6 в анализах крови может так же, как и повышенный, способствовать формированию благоприятного микроокружения для развития раковых опухолей. Однако для проверки данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Систематическое воспаление также способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза. Известно, что сильным антиатеросклеротическим действием обладает *аполипопротеин E (ApoE)*. У линии мышей с фенотипом ApoE^{-/-} (то есть полным отсутствием аполипопротеина E) очень быстро повышается содержание холестерина в крови и развивается атеросклероз. Казалось бы, вылечить их можно, только снизив уровень холестерина. Однако в экспериментах было обнаружено, что, если подавить воспаление в со-

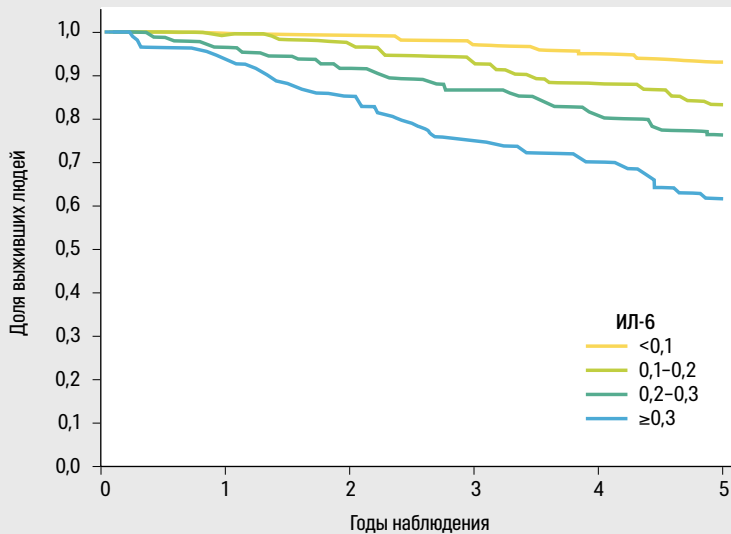


Рис. 25. Кривая Каплана–Мейера, отражающая выживаемость нормально стареющих людей в зависимости от уровня ИЛ-6

Адаптировано из Puzianowska-Kuznicka M. [80]

судах, то эти мышцы могут не заболеть атеросклерозом даже при высоких значениях холестерина [76, 77].

Американское исследование 2013 года с участием 5806 пациентов показало, что уровень интерлейкина-6 в крови выше 1,06 пг/мл даже на несколько десятых пикограмма

повышает риск *внезапной сердечной смерти* почти в два раза (рис. 24). Люди с уровнем ИЛ-6 в крови менее чем 1,06 пг/мл рискуют внезапно умереть от остановки сердца в 2,5 раза меньше, чем люди с уровнем интерлейкина-6 выше 2,91 пг/мл [78, 79]. Крупное польское исследо-

вание, PolSenior, выявило, что уровень интерлейкина-6 у нормально стареющих людей после 65 лет постепенно возрастает и даже после поправок на возраст, пол, ИМТ и курение прямо коррелирует с вероятностью скорой смерти (рис. 25) [80].

Какие средства могут снизить уровень интерлейкина-6?

- Аспирин в терапевтических дозах [81, 82, 83]
 - Метформин [84, 85, 86]
 - Доксикалин [87]
 - Пропранолол [88]
 - Сульфорафан из капусты брокколи [89]
 - Диета, имитирующая голодание (FMD) [90]
- Перед тем как использовать эти средства, обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Оптимальный уровень интерлейкина-6 в крови — <1,06 пг/мл.

КАЛИЙ —

МАРКЕР СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

КАЛИЙ — основной внутриклеточный катион (положительно заряженный ион) всех типов клеток. Вместе с внеклеточным натрием он поддерживает разность электрических потенциалов клеточной мембраны, участвует в механизмах передачи нервного импульса и сокращения мышц (в том числе и сердечной мышцы). Калий в организме содержится в большом количестве внутри клеток, очень много его в мышцах, где концентрация этого микроэлемента в 30 раз выше, чем вне клеток. Калий важен для сохранения целостности клеток и для нормальной работы таких тканей, в которых активно происходят процессы воз-

буждения клеточных мембран (нервной, мышечной и особенно сердечной). На работу электролитного насоса затрачивается 15–20% всей энергии организма. В организме имеются внутренние и внешние механизмы поддержания калиевого баланса. Ежедневно в организм с пищей поступает примерно 1–1,5 мгэкв/л калия. Внутренними факторами, влияющими на баланс калия в организме, являются кислотно-щелочное равновесие, катехоламины, гормоны инсулин, альдостерон. Сегодня в медицине принято считать нормой калия (K^+) в сыворотке крови значения в интервале 3,5–5,1 ммоль/л. Недостаток калия в организ-

ме может приводить к нарушению работы мышц (судорогам, парезу (ослаблению моторной функции, нарушению тонуса) кишечника, нарушениям дыхания, параличу дыхательных мышц, аритмии и пр.) и острой невралгии. Избыток калия может вызывать язву тонкого кишечника, но наибольшее значение имеет его влияние на миокард. Токсическое действие повышенного содержания калия на сердечную мышцу можно увидеть на ЭКГ при его концентрации в сыворотке более 6 ммоль/л. С увеличением концентрации симптомы нарушений в сердце нарастают вплоть до полной блокады и остановки сердца. Причины повышения уровня

калия в крови (*гиперкалиемии*):

1. Избыточное поступление калия в организм, например при быстром вливании растворов калия.
2. Выход K^+ из клеток во внеклеточную жидкость при массивном гемолизе (разрушении эритроцитов), рабдомиолизе (разрушении мышечных клеток), распаде опухолей, тяжелых повреждениях тканей.
3. Сниженное выведение K^+ почками при острой почечной недостаточности.
4. Уменьшение объема внеклеточной жидкости при дегидратации.
5. Прием некоторых лекарственных средств: амилорида, спиронолактона, триамтерена, аминокaproновой кислоты, противоопухолевых средств, дигоксина, нестероидных противовоспалительных препаратов, триметоприм-сульфаметоксазола.

Причины понижения уровня калия в крови (*гипокалиемии*):

1. Недостаточное поступление калия в организм при

хроническом голодании или низкокалиевой диете.

2. Потеря калия организмом при частой рвоте, профузном поносе, атрофии ворсинок кишечника, кишечных свищах, отсасывании содержимого желудка через назогастральный зонд.
3. Потеря калия с мочой при почечном тубулярном ацидозе, синдроме Фанкони, синдроме Конна (первичном гиперальдостеронизме), вторичном гиперальдостеронизме,

ронизме, синдроме Кушинга, осмотическом диурезе (при сахарном диабете, хронической почечной недостаточности, после применения осмотических диуретиков (мочегонных)), алкалозе (увеличении pH крови), а также при введении адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизона и альдостерона.

4. Перераспределение калия в организме (усиленное поступление внутрь клеток) при лечении инсулином

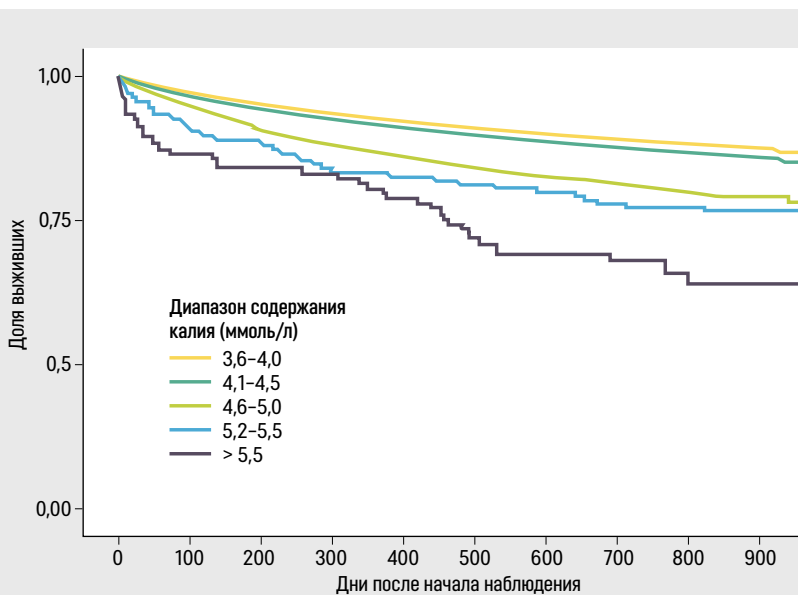


Рис. 26. Выживаемость пациентов с различным уровнем калия в крови

и адреналином, семейном периодическом параличе, алкалозе.

5. Потеря калия с потоотделением при муковисцидозе.
6. Прием кортикостероидов, диуретиков (кроме калийсберегающих), бета-адреноблокаторов, антибиотиков.
7. Введение в организм большого количества жидкости с низким содержанием калия.

8. ВИПома – опухоль островковых клеток поджелудочной железы, секретирующая вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП).

9. К снижению содержания калия приводит дефицит магния, поскольку он необходим для правильной обработки калия в клетках.

В обзоре 2017 года испанские ученые Мануэль Херас и Мария Хосе Фернандез-Реес утверждают, что колебания уровня калия даже в пределах нормального интервала при определенных условиях могут повышать риск смерти. Например, у пациентов, перенесших первый инфаркт,

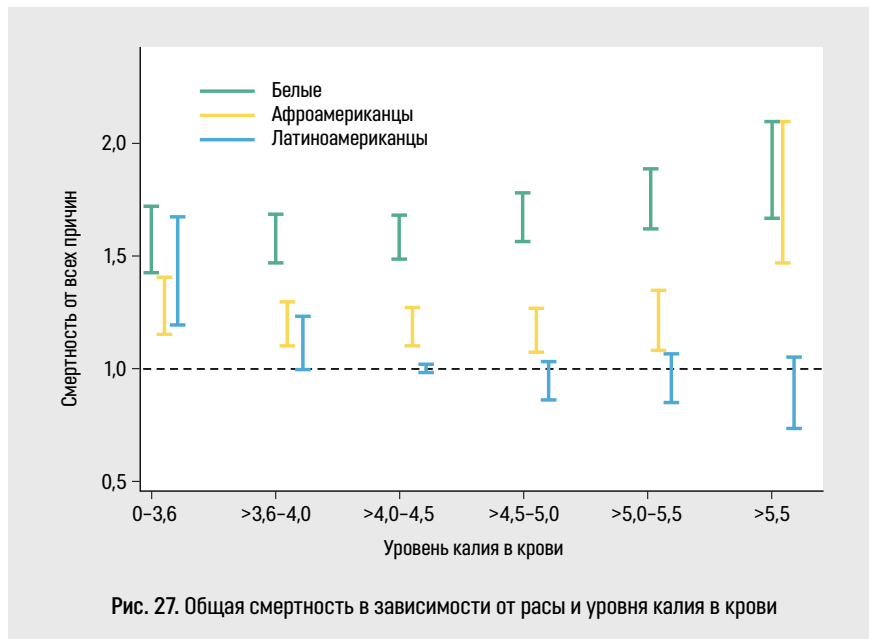


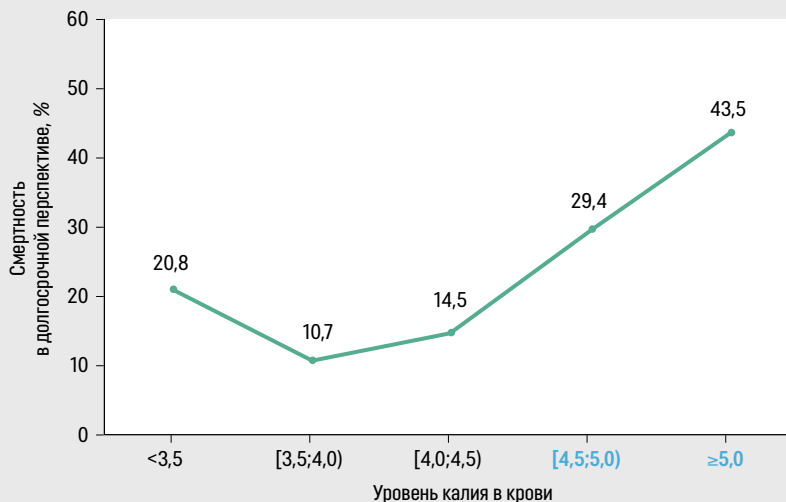
Рис. 27. Общая смертность в зависимости от расы и уровня калия в крови

содержание калия выше 4,5 ммоль/л уже значительно повышало смертность. А у пациентов с гипертензией уровень калия вне диапазона 4,1–4,7 ммоль/л также повышал риск смерти [91].

В 2017 году специалисты Сеульского национального университета (Корея), проведя исследование с участием 17 777 человек, сделали вывод, что базовый уровень калия в крови выше 4,6 ммоль/л является независимым фактором риска смерти незави-

симо от наличия сердечно-сосудистых заболеваний или нарушения функции почек (рис. 26) [92]. А ведь сегодня интервал 4,6–5,1 ммоль/л все еще принято считать диапазоном нормальных значений. Скорее всего, эти нормы в скором времени будут пересмотрены.

В этом же году группа исследователей из Калифорнийского университета в Ирвайне (США) опубликовала работу, в ходе которой был проведен анализ зависимо-



Адаптировано из Chen Z. [94]

Рис. 28. Общая смертность в долгосрочной перспективе у пациентов с расслоением аорты в зависимости от уровня калия в крови

сти смертности по группам белых людей (50% от общего числа испытуемых), латиноамериканцев (16%) и афроамериканцев (34%) от содержания в их крови калия. В исследовании участвовали только пациенты с заболеваниями почек, проходящие курс гемодиализа. Каждую группу разбили на шесть подгрупп в зависимости от

количества калия в крови (рис. 27). Афроамериканцы и белые имели более высокую общую смертность при уровне калия $>5,5$ ммоль/л. В то же время латиноамериканцы имели более высокую смертность при значениях $<3,6$ ммоль/л, а при значениях $>4,5$ ммоль/л смертность в группе латиноамериканцев даже понижалась. Для

группы белых пациентов оптимум уровня кальция находился в диапазоне 3,6–4,5 ммоль/л. Вопрос о причинах выявленных различий остается открытым, ученым еще предстоит найти на него ответ [93].

В Китае в 2017 году в Национальном центре сердечно-сосудистых заболеваний проводилось исследование с участием 588 пациентов с острым расслоением аорты (разрывом стенки аорты). Ученые сделали вывод, что у таких больных уровень калия в крови, отличный от диапазона 3,5–4,5 ммоль/л, связан со значительно более высоким риском смерти в стационаре и даже в долгосрочной перспективе (рис. 28). Важно, что такая зависимость сохранялась даже после поправок на возраст, пол, операции и другие факторы риска [94].

Оптимальный уровень калия в крови — 3,5–4,5 ммоль/л.

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ —

МАРКЕР СТАРЕНИЯ ПОЧЕК И СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ (СКФ) является одним из важнейших функциональных показателей работы почек. Она показывает, какое количество жидкости проходит за единицу времени через нефроны (структурно-функциональные единицы почек, состоящие из почечного тельца, где происходит фильтрация, и системы канальцев, в которых осуществляются реабсорбция (обратное всасывание) и секреция веществ) (рис. 29). СКФ показывает объем образования первичной мочи за единицу времени и в нормальном состоянии составляет 80–120 мл/мин. Повышение этого показателя может свидетель-

ствовать о начальном периоде сахарного диабета, гипертонической болезни, нефротическом синдроме

(поражении почек). Снижение СКФ может наблюдаться при остром и хроническом гломерулонефритах, почеч-

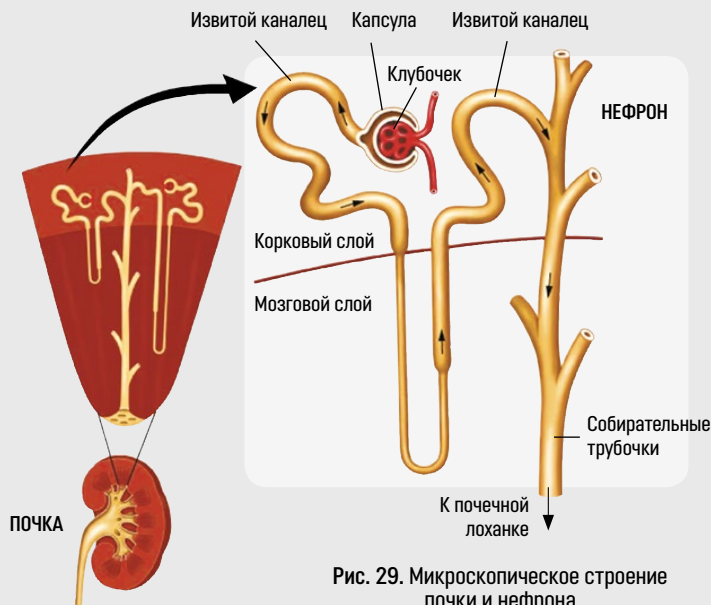


Рис. 29. Микроскопическое строение почки и нефрона

ной недостаточности, нефросклерозе, сердечно-сосудистой недостаточности, гипотиреозе, заболеваниях печени. Скорость клубочковой фильтрации снижается с возрастом. Если она становится слишком низкой, возникает почечная недостаточность, которая сама по себе может провоцировать и во много раз ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом также происходит кальцификация артерий. То есть резко повышается риск смерти. Расчет скорости клубочковой фильтрации возможен по нескольким методикам и формулам. Обычно для проведения анализа требуется сдать в лабораторию суточную порцию мочи и кровь из вены. Забор крови проводят утром строго натощак (через 10–12 часов после последнего приема пищи). Из доступных на практике методик расчета при низкой скорости фильтрации наиболее правильные значения можно получить с помощью формулы MDRD на основании количества в крови

креатинина – вещества, образующегося в мышцах и выводящегося из организма почками. Поскольку объем мышечной массы обычно резко не изменяется, в норме количество креатинина в крови относительно постоянно (у женщин – 44–80 мкмоль/л, у мужчин – 74–110 мкмоль/л). При отсутствии других причин его повышение обычно бывает связано с понижением СКФ. Формула MDRD выглядит так:

$$\text{СКФ для мужчин} = (32\,788 \times \text{креатинин} [\text{мкмоль/л}]^{-1,154}) \times (\text{возраст} [\text{лет}]^{-0,203})$$

$$\text{СКФ для женщин} = (32\,788 \times \text{креатинин} [\text{мкмоль/л}]^{-1,154}) \times (\text{возраст} [\text{лет}]^{-0,203}) \times 0,742$$

В 2013 году итальянские исследователи из Национального института здоровья выявили, что у людей старше 60 лет с низким риском ССЗ и нормальной работой почек СКФ ≥ 109 мл/мин/1,73 м² увеличивает риск смерти от всех причин в 4 раза. А СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м² повышает

риск смерти на 40% даже с поправкой на классические факторы риска [95]. В то же время оказалось, что у людей старше 60 лет более точный маркер риска смерти – сочетание пониженной скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии (содержания белка альбумина в моче). Поэтому если вам более 60 лет и у вас СКФ ниже 90 мл/мин/1,73 м², то рекомендуется сдать анализ мочи на содержание альбумина, чтобы выявить возможную альбуминурию [96]. Выяснили также, что СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в любом возрасте после 20 лет связана с повышенным риском смерти от всех причин при условии, что сочетается с альбуминурией [97]. Интересно, что если само по себе повышение содержания креатинина в крови не всегда может быть связано с повышением риска смерти, то снижение СКФ, рассчитанной по креатинину, и сопутствующая альбуминурия хорошо предсказывают риск смерти даже у людей в возрасте ≥ 80 лет [96, 98, 99].

Снижение СКФ и альбуминурия предсказывают смертность независимо от кальцификации коронарных артерий, уровня артериального давления и других факторов риска [100, 101].

Однако даже не рассчитывая скорость клубочковой фильтрации, по одному только уровню креатинина в крови, можно сделать некоторые выводы. Так, в 2009 году международная группа ученых наблюдала двукратное увеличение риска рака предстательной железы (даже с учетом поправок на другие факторы риска) среди пациентов в возрасте

40–59 лет с концентрацией креатинина в крови более 105 мкмоль/л по сравнению с пациентами, у которых количество креатинина было менее или равно 90 мкмоль/л [102].

Предполагается, что это связано с повышенным риском кальцификации сосудов в процессе снижения функции почек. В 2015 году Майкл Дональдсон из США показал, что рак простаты развивается в том числе из-за варикозного расширения вен простаты. Немаловажную роль играет недостаток витамина К, который способствует отложению кальция в стен-

ках сосудов и разрастанию гладкомышечных клеток в их среднем слое [103].

А в исследовании 2008 года, проведенном в Немецком центре исследования рака с участием 11 000 мужчин, обнаружилось, что высокое потребление витамина К₂, который подавляет кальцификацию сосудов, уменьшает риск рака простаты на 63% [104].

Оптимальная СКФ в возрасте от 20 до 59 лет — не ниже 60 мл/мин/1,73 м².

Оптимальная СКФ в возрасте старше 60 лет — 90–108 мл/мин/1,73 м².

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА —

МАРКЕР РИСКА СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА — один из конечных продуктов обмена производных пурина. Она выводится из организма большей частью с мочой, примерно треть через кишечник и очень небольшое количество выделяется с потом. Мочевая кислота в основном образуется в печени, играет важную роль в функционировании нервной системы, обладает антиоксидантными свойствами, с ней из организма выводится избыток азота. Изменение уровня мочевой кислоты в крови свидетельствует о нарушении обмена веществ, которое происходит в организме при некоторых патологических процессах или неправильном питании. В плазме крови мочевая

кислота находится преимущественно в виде натриевой соли. Постоянство содержания мочевой кислоты в крови зависит от баланса трех основных факторов:

1. Поступления пуринов с пищей. Клетки организма синтезируют нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК), используя пуриновые основания (аденин и гуанин). При избыточном поступлении пуринов с пищей в крови повышается уровень мочевой кислоты, которая выводится с почками
2. Образования мочевой кислоты в печени в результате распада нуклеиновых кислот. При гибели и разрушении клеток освобождаются пурины, которые частично

используются для построения новых ДНК и РНК, частично трансформируются в мочевую кислоту, через кровь попадают в почки и выводятся из организма.

3. Выделительной функции почек. Если по какой-либо причине нарушается работа почек, нарушается выведение из организма мочевой кислоты, повышается ее содержание в крови и в тканях. Повышение уровня мочевой кислоты в крови называется *гиперурикемией*, а понижение — *гипоурикемией*. Гиперурикемию могут вызывать нарушения работы почек, быстрая потеря веса, усиленные физические нагрузки, травмы, потребление продуктов с высоким содержа-

нием пуринов (мяса и морепродуктов) и фруктозы (она может подавлять выделение мочевой кислоты кишечником), химиотерапия, анемия, вызванная дефицитом витамина B₁₂, инфекционные и другие заболевания, лейкоз, лимфома, алкогольная интоксикация и прием некоторых лекарств (например, диуретиков) [105, 106, 107, 108, 109].

Гипоурикемию могут вызывать вегетарианская диета (в которой мало пуринов), некоторые лекарства (увеличивающие выделение мочевой

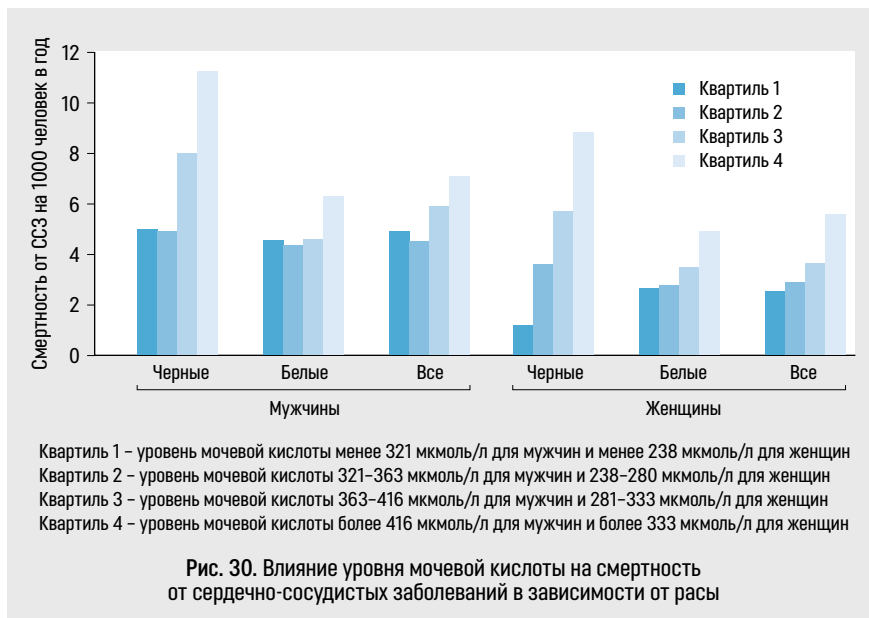
кислоты из организма или ее синтез) и заболевания (например, гипертиреоз — повышенное образование гормонов щитовидной железы) [110, 111]. Возрастание количества мочевой кислоты в крови (более 380 мкмоль/л) из-за нарушения функционирования почек вызывает подагру в 90% случаев. И только 10% заболевают подагрой из-за увеличения образования мочевой кислоты [112, 113].

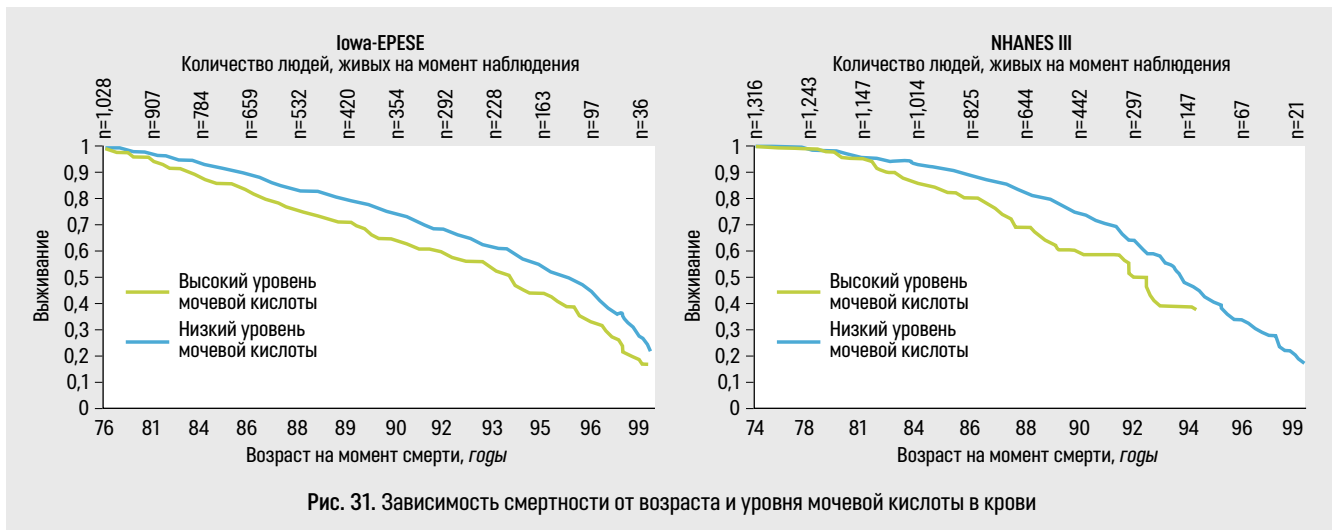
В 2001 году Майкл Альдерман из Медицинского колледжа Альберта Энштейна (США)

проанализировал данные почти 6000 пациентов и показал, что уровень мочевой кислоты в крови выше 363 мкмоль/л повышает смертность от ССЗ у мужчин чёрной расы более чем в 2 раза (рис. 30). А уровень мочевой кислоты в крови выше 280 мкмоль/л повышает смертность от ССЗ у женщин чёрной расы более чем в 4 раза. Даже если человек белой расы, это не дает гарантии, что у него нет полиморфизма генов, который повышает риск смерти от ССЗ при более высоком уровне мочевой кислоты. В то же время для людей всех рас уровень мочевой кислоты в крови выше 416 мкмоль/л для мужчин и 333 мкмоль/л для женщин Альдерман связал с более высокой смертностью от ССЗ [114, 115].

Британские ученые в 2013 году исследовали около 2500 человек и пришли к выводу, что уровень мочевой кислоты более 416 мкмоль/л повышает риск смерти от ССЗ (рис. 31) [116].

В 2014 году итальянские специалисты сообщили о связи повышенного уровня мочевой

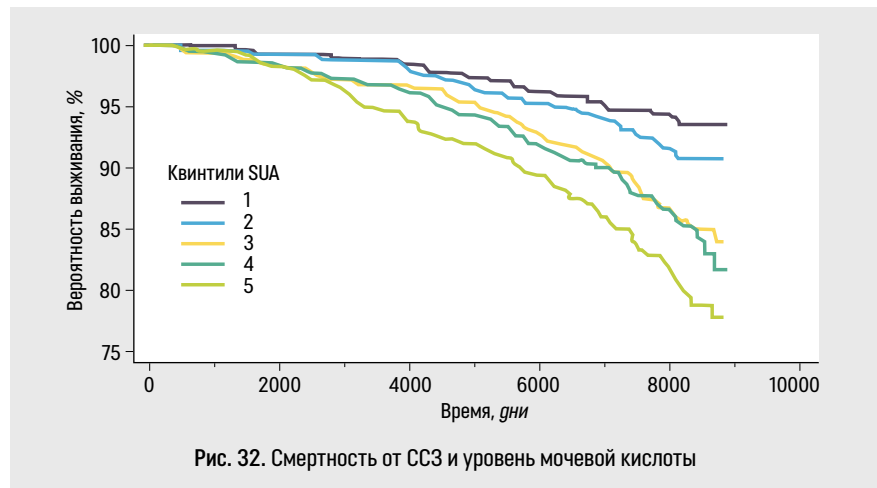




кислоты с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность [117]. В том же году другие итальянские исследователи показали на почти 3000 человек зависимость смертности от ССЗ от уровня мочевой кислоты в крови (рис. 32) и предложили использовать этот показатель для прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [118]. В 2016 году китайские ученые опубликовали крупный метаанализ 14 исследований с участием 341 389 человек, который показал, что повышен-

ный уровень мочевой кислоты в крови может увеличить риск развития ишемической болезни сердца и смертности от всех причин [120].

Оптимальное значение мочевой кислоты: для мужчин — 210–363 мкмоль/л, для женщин — 150–280 мкмоль/л.



ИФР-1 (СОМАТОМЕДИН С) —

МАРКЕР СКОРОСТИ СТАРЕНИЯ, А ТАКЖЕ РИСКОВ РАКА, ДЕМЕНЦИИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ фактор роста 1 (ИФР-1, IGF1), или соматомедин С, — белок, по структуре и функциям похож на *инсулин* (гормон, который образуется в бета-клетках поджелудочной железы и оказывает многогранное влияние на обмен веществ практически во всех тканях). ИФР-1 участвует в процессах роста и развития клеток и в дифференцировке стволовых клеток в клетки тканей организма. Он является важнейшим посредником действия *соматотропного гормона* (гормона роста), обеспечивая практически все его физиологические эффекты в периферических тканях, поэтому называется также *соматомедином С* (проводником

биологического действия соматотропного гормона). ИФР-1 производят в основном гепатоциты (клетки печени), а его уровень в организме человека регулируется гормоном роста. Соматотропный гормон секретируется передней долей гипофиза и затем связывается с соматотропиновыми рецепторами клеток печени, стимулируя секрецию инсулиноподобного фактора роста 1. Однако синтез соматомедина С зависит не только от гормона роста. Другие гормоны тоже участвуют в его регуляции: тироксин, андрогены и эстрогены могут влиять на уровень ИФР-1 [124]. На уровень ИФР-1 в крови также влияют пол, возраст и коли-

чество потребляемого животного белка. Наиболее низкий уровень ИФР-1 у детей и пожилых людей. А самый высокий — во время подросткового периода жизни [124]. Слишком высокий уровень инсулиноподобного фактора роста 1 сокращает жизнь человека и животных, ускоряет старение. Важное исследование ученых из Великобритании было опубликовано в *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* в 1998 году. В статье рассказывалось об изучении 1362 пациентов с акромегалией. **Акромегалия** (рис. 33) — это заболевание, вызванное избыточной выработкой гормона роста гипофизом во



Рис. 33. Морис Тийе (1903–1954 гг.) — французский профессиональный рестлер, страдавший акромегалией

взрослом возрасте, которое проявляется увеличением отдельных частей тела (часто нижней челюсти и надбровных дуг, что придает пациентам характерный вид), языка, неврологическими симптомами, изменениями в суставах, утомляемостью, снижением

остроты зрения и умственных способностей, а также другими симптомами. Люди с этим заболеванием имели более высокие уровни гормона роста и более высокую общую смертность из-за рака толстой кишки (23%), сердечно-сосудистых (37%), цереброваскулярных (12%) и

респираторных (12%) заболеваний [125].

Как уже упоминалось выше, ИФР-1 — мощный стимулятор клеточного роста и пролиферации. Чем выше в организме уровень ИФР-1 (до определенных пределов, конечно), тем человек лучше растет, развивается и остается здоровым в течение более длительного периода времени.

Однако, как показали в 2007 году исследователи из Имперского колледжа Лондона, инсулиноподобный фактор роста 1 блокирует фактор транскрипции генов FOXO (то есть заставляет гены работать иначе) и, как следствие, блокирует апоптоз (процесс запрограммирован-

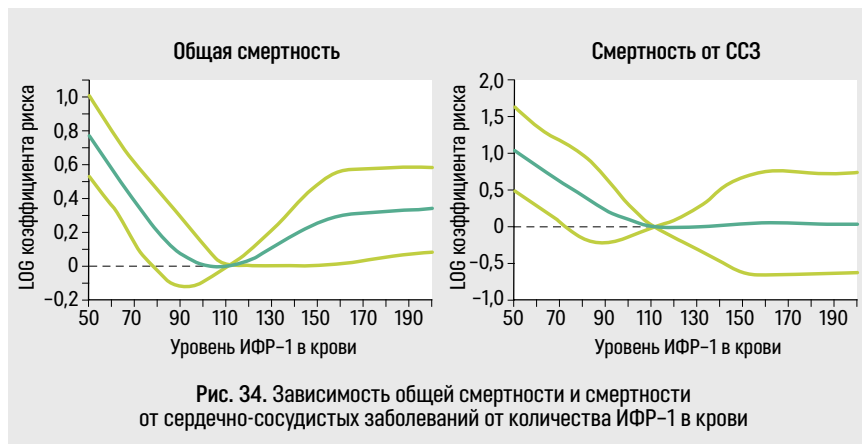


Рис. 34. Зависимость общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний от количества ИФР-1 в крови

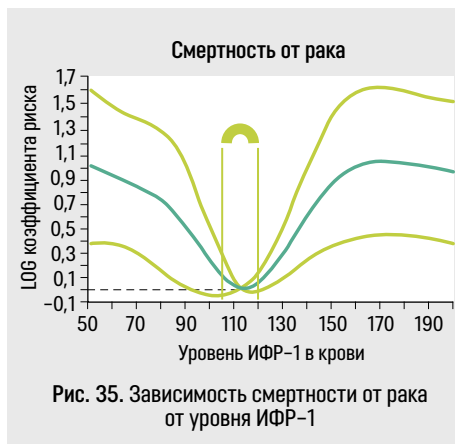
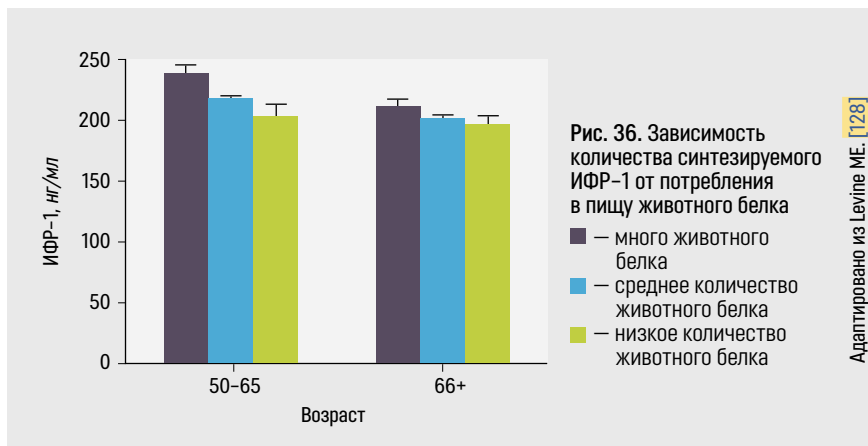


Рис. 35. Зависимость смертности от рака от уровня ИФР-1



Адаптировано из Levine ME. [128]

ной гибели клеток, в норме необходимый для нормально-го функционирования тканей организма, в которых постоянно происходит обновление клеток – рост новых и гибель старых), а также приводит к сокращению количества стволовых клеток и их старению. Нарушение апоптоза может приводить к тому, что клетки с нарушенной ДНК не уничтожаются, в результате чего развиваются опухолевые процессы. Человек с повышенной секрецией ИФР-1 выглядит здоровее окружающих большую часть жизни, но в итоге быстрее стареет и раньше умирает [126].

Шведский ученый Йохан Свенссон с коллегами в

2012 году исследовал 2901 пожилого мужчину и показал, что чрезмерно высокий уровень ИФР-1 повышает количество делений ДНК и накопление мутаций и ошибок, что является ограничивающим фактором для продолжительности жизни и мощным фактором риска развития онкологических заболеваний. Снижение содержания ИФР-1 до 105–120 нг/мл уменьшает общую смертность (рис. 34),

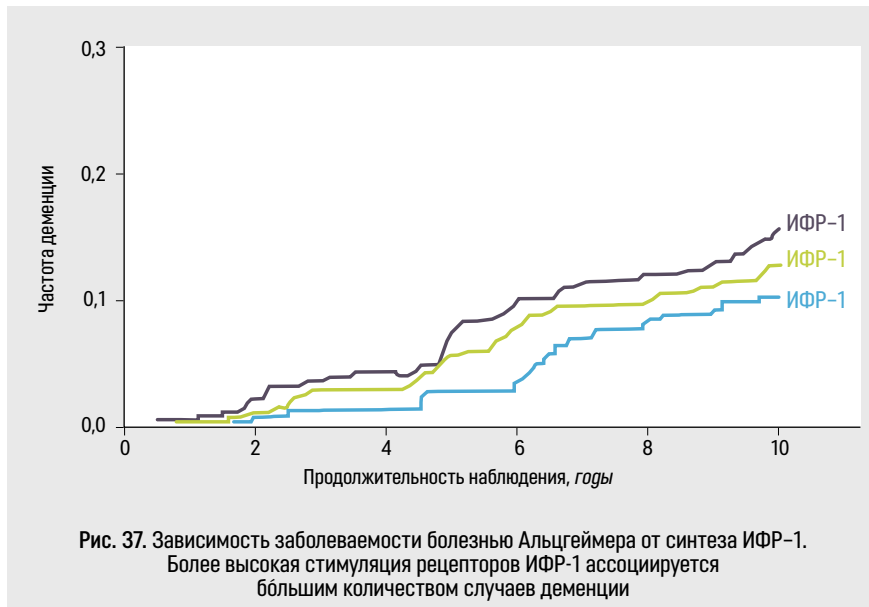
а также в разы понижает смертность от рака (рис. 35). Однако чрезмерно низкий уровень ИФР-1 повышал смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [127].

Как видно на рисунке 36, чем больше люди в возрасте от 50 до 65 лет потребляли животного белка, тем выше у них был уровень ИФР-1. Среднее значение ИФР-1 при обильном потреблении животного белка доходило до 240 нг/мл, при низком же содержании белка в пище снижалось до 200 нг/мл. А уровень ИФР-1 в 200 нг/мл у 50–65-летних уже понижает риск рака в следующие 18 лет наблюдения в 4 раза! Однако после 65 лет количество потребленного животного белка практически перестает влиять на ИФР-1 [128].

Исследовали 6381 человека старше 50 лет (средний воз-

Таблица 1. Зависимость различных заболеваний у пожилых людей от уровня ИФР-1

Группа	ИФР-1, нг/мл
Пожилые люди с деменцией и сахарным диабетом	160,3 ± 42,1
Пожилые люди с деменцией (без диабета)	113,4 ± 34,6
Пожилые люди с сахарным диабетом (без деменции)	94,7 ± 25,8
Пожилые люди здоровые	82,6 ± 20,3



раст 65 лет), показало, что при увеличении количества ИФР-1 на каждые 10 нг/мл риск смерти от рака среди пациентов в возрасте 50-65 лет в группе с более высоким уровнем белка по сравнению с группой с более низким уровнем белка дополнительно увеличивается на 9% [128].

Исследователи из Китая в 2016 году показали, что вероятность когнитивных нарушений или болезни Альцгеймера была в 2-3 раза выше у пациентов с сахарным диа-

бетом 2 типа. Оказалось, что, чем ниже уровень ИФР-1, тем меньше вероятность заболеть сахарным диабетом. Как видно из таблицы 1, люди с ИФР-1 ниже 90 нг/мл не болели ни сахарным диабетом, ни деменцией [129].

Эмма Верди с коллегами из Лидского университета (Великобритания) опубликовала работу, где показала, что, чем ближе уровень ИФР-1 к оптимальному значению, тем меньше риск нарушения памяти с возрастом и болезни Альцгеймера (рис. 37) [130, 131].

Многие исследования подтверждают связь сигнального пути (последовательности молекул, через которые информация от клеточного рецептора передается в клетку, а затем внутри нее) инсулина/ИФР-1 [124] с долголетием не только у животных, но и у человека. Оказывается, нарушение передачи сигналов по этому пути способствует увеличению продолжительности жизни [132, 133]. Например, определенная мутация в гене рецептора гормона роста (удаление экзона 3) положительно влияет на долголетие мужчин [134]. А у женщин оптимальный уровень ИФР-1 или мутации в гене самого гормона роста были в значительной степени связаны с уменьшением роста и также более высокой продолжительностью жизни [135]. Таким образом, сегодня уровень ИФР-1 (соматомедина С) — настоящий маркер старения, который в будущем, возможно, будет принят на вооружение медицинским сообществом для прогнозирования вероятности разви-

тия рака и других заболеваний.

И уже сейчас один из самых доказанных в экспериментах почти на всех видах животных метод продления жизни — это оптимизация уровня ИФР-1 с помощью голодания либо с помощью диеты FMD, разработанной ученым Вальтером Лонго из Университета Южной Калифорнии (США) в 2015 году [136]. В опытах на животных продление жизни низкокалорийным питанием и голоданием было обеспечено именно за

счет уменьшения синтеза ИФР-1 [137, 138].

Интересно, что с помощью генной инженерии получили линию мышей с низкой секрецией ИФР-1, которая установила рекорд по продолжительности жизни. Одна мышь этой линии с необычным именем GHR-KO 11C, созданная группой Анджея Бартке, эндокринолога из Медицинской школы Университета Южного Иллинойса (Спрингфилд, США), не дожила всего 6 дней до своего пятилетия, прожив 1819 дней. Тогда как

обычные мыши живут в среднем всего 2 года! Поставить рекорд удалось благодаря отключению у грызуна гена рецептора гормона роста, что позволило сильно снизить уровень ИФР-1 [139].

Оптимальный уровень соматомедина С для мужчин: 100–160 нг/мл в возрасте от 18 до 49 лет и 105–130 нг/мл в возрасте от 50 до 69 лет. Эти значения содержания ИФР-1 связаны с меньшим уровнем общей смертности у мужчин [127, 140].

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК —

МАРКЕР РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ И РАКА ЛЕГКИХ

С-РЕАКТИВНЫЙ белок (СРБ, CRP) получил такое название за способность связывать капсульный полисахарид (С-полисахарид) пневмококка и изначально был описан как белок, появляющийся в крови пациентов с острым воспалением (*белок острой фазы*) (рис. 38). Эта молекула синтезируется в печени вслед за повышением секреции ИЛ-6 лейкоцитами и адипоцитами (жировыми клетками) при любом остром или хроническом воспалении. Связывание СРБ с поверхностью поврежденных, гибнущих клеток и некоторых бактерий активирует врожденный иммунитет и инициирует таким образом их утилизацию.

Соответственно в клинической диагностике плазматический уровень СРБ служит прекрасным индикатором воспаления, а оно, как известно, связано с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и как минимум

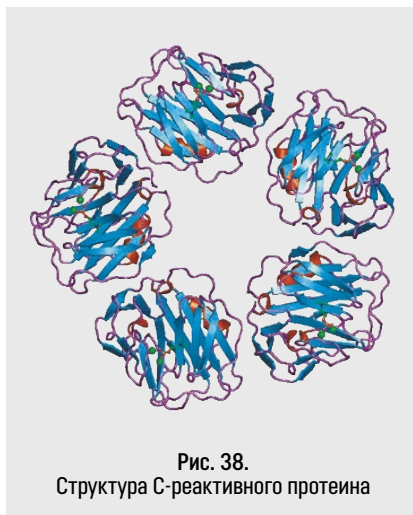


Рис. 38.
Структура С-реактивного протеина

20% всех видов рака [141, 142, 143]. Множество научных коллективов сейчас работает над установлением связи между уровнем СРБ в крови и различными патологиями: сосудистыми, опухолевыми, метаболическими (осложнениями сахарного диабета, ожирением и др). Пока результаты исследований неоднозначны, но все же можно сделать вывод о связи гиперпродукции СРБ с повышением риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф. Возможно, этот белок участвует в их патогенезе. В клинической диагностике важно различать *стандартное* и *высокочувствительное* (*hs-CRP*) исследование уров-

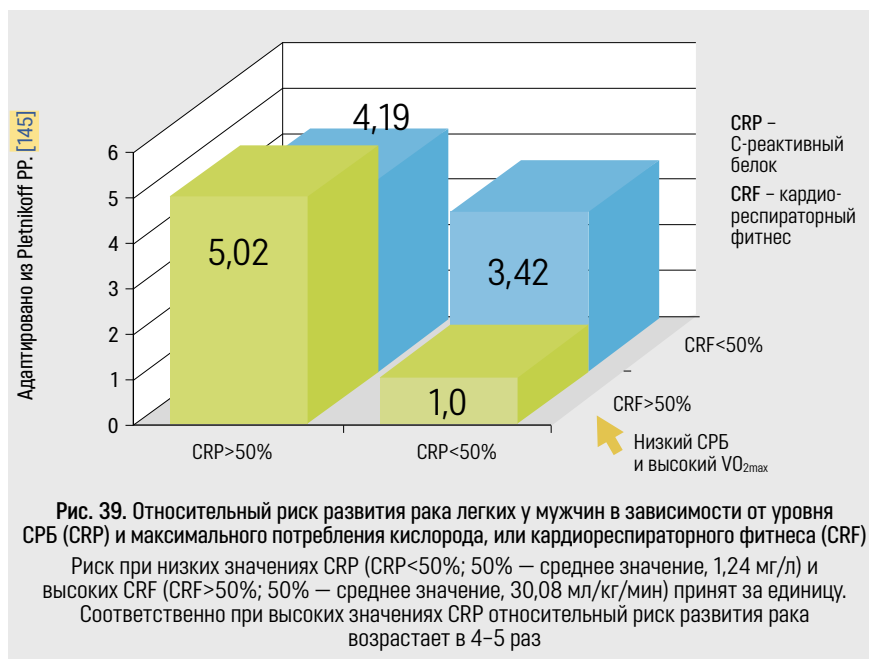
ня СРБ. В первом случае стоит цель выявить умеренные и сильные воспалительные реакции, сопровождающие, например, инфаркт миокарда, артриты, бактериальные и в меньшей степени вирусные инфекции, травмы и хирургические вмешательства. Соответственно стандартная оценка СРБ может служить альтернативой измерению менее чувствительного и более инертного показателя – СОЭ (скорости оседания эритроцитов), при этом нормальными будут считаться значения СРБ в интервале 5–10 мг/л. Если же нужно оценить, например, риск скорого развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), то поможет только оценка слабого хронического воспаления, то есть hs-CRP-тестирование. Оно позволяет дифференцировать уровни СРБ ниже 5 мг/л.

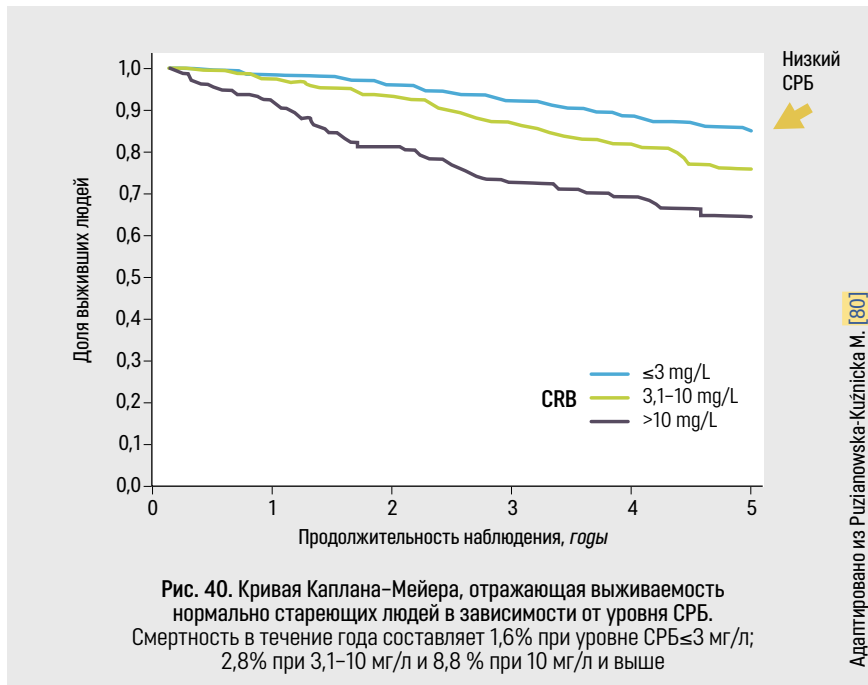
Американская ассоциация сердца и Центры по контролю и профилактике болезней США рекомендуют анализировать уровень СРБ у людей определенных групп риска (с несколькими факторами

риска ССЗ). Эти рекомендации нельзя назвать четкими относительно возрастных рамок тестирования, но не интерпретации результатов – оценочная шкала не меняется уже несколько лет [144]. На низкий риск ССЗ указывают значения СРБ ниже 1 мг/л, на средний – от 1 до 3 мг/л, на высокий – более 3 мг/л. Разумеется, определение hs-CRP у людей, страдающих хроническими или острыми заболеваниями с воспалительным компонен-

том, окажется неинформативным.

Исследование, проведенное в Университете Восточной Финляндии, выявило линейную зависимость риска развития рака легких от уровня СРБ. Причем предиктивной ценностью в отношении канцерогенеза обладал уровень СРБ как сам по себе, так и в сочетании с величиной максимального потребления кислорода (VO_{2max}). При концентрациях СРБ $>1,24$ мг/л относительный риск разви-





тия рака легких увеличивался в 4–5 раз в зависимости от VO_{2max} (рис. 39) [145].

Как установили ученые из Мэрилендского университета (Балтимор, США), у людей старше 65 лет уровень СРБ прямо коррелирует с вероятностью внезапной сердечной смерти, то есть смерти от внезапной остановки сердца. Однако на эту корреляцию существенно влияют другие факторы риска. Независимым, а потому более прием-

лемым индикатором риска внезапной сердечной смерти может служить концентрация ИЛ-6 [146].

Сотрудники Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) в исследовании NOMAS показали, что для оценки риска ишемического инсульта надежнее определять соотношение уровней этих веществ. И именно преобладание СРБ говорит о высокой вероятности инсульта [147].

Крупное польское исследова-

ние выявило, что уровни СРБ и ИЛ-6 у нормально стареющих людей после 65 лет постепенно возрастают и даже после поправок на возраст, пол, ИМТ и курение прямо коррелируют с вероятностью скорой смерти (рис. 40). У лиц с возрастзависимыми патологиями постепенно растет уровень только ИЛ-6, но высокие концентрации обоих факторов предсказывают ухудшение ментального и физического состояния и снижение выживаемости [80].

Оптимальный уровень СРБ в крови <0,5 мг/л.

ФРАКЦИОННЫЙ ХОЛЕСТЕРИН — МАРКЕР СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ХОЛЕСТЕРИН — органическое соединение, которое содержится в мембранах всех животных клеток. Он участвует в синтезе стероидных гормонов, служит основой для образования желчных кислот и витаминов группы D, предохраняет эритроциты крови

от действия гемолитических ядов. Большая часть холестерина (80%) синтезируется в нашем организме и 20% поступает с пищей (рис. 41). И чем меньше поступает его извне, тем больше синтезируется в организме. Испанские ученые с 1968

по 1996 год наблюдали 1059 мужчин в возрасте от 30 до 59 лет, не имевших сердечно-сосудистых заболеваний в начале исследования. В итоге высокий уровень общего холестерина в крови оказался прямо пропорционально связан с заболеваемостью и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС) даже после поправки на возраст, артериальное давление, гликемию и индекс массы тела [148].

Однако сегодня уже стало понятно, что значение имеет не уровень самого холестерина в крови, а нарушение баланса липопротеинов, с которыми он связан.

Холестерин нерастворим в воде и в чистом виде не мо-

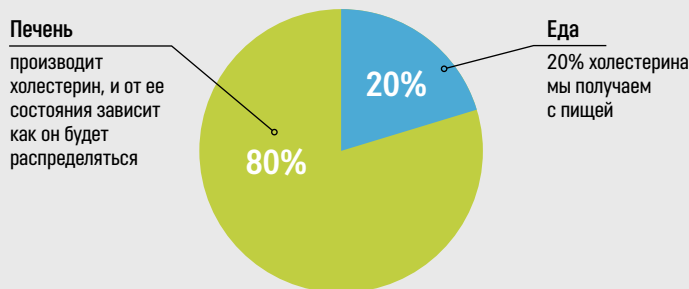


Рис. 41. Источники холестерина в организме

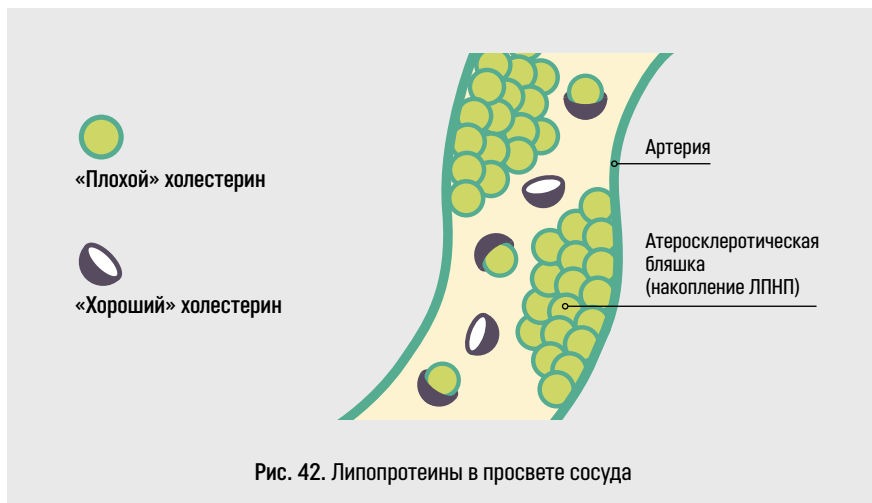


Рис. 42. Липопротеины в просвете сосуда

жет доставляться к тканям организма кровью. Поэтому холестерин в крови находится в виде хорошо растворимых соединений с особыми комплексами-транспортёрами — **липопротеинами** (в состав которых входят белок и липид, то есть молекула жира, или несколько липидов в различных соотношениях). Основных видов липопротеинов два: **липопротеины низкой плотности (ЛПНП)**, переносящие холестерин от печени к тканям, и **липопротеины высокой плотности (ЛПВП)**, транспортирующие холестерин обратно в печень. Установлена зависимость

между содержанием различных групп липопротеинов и здоровьем человека. Большое количество ЛПНП в крови сильно коррелирует с атеросклеротическими нарушениями в организме (рис. 42): повышается склонность к формированию атеросклеротических бляшек в местах повреждения сосудов, тем самым увеличивается риск инфаркта или ишемического инсульта, а также других сердечно-сосудистых осложнений. По этой причине такие липопротеины часто называют *атерогенными*, «плохим» холестерином. Напротив, высокий уровень

ЛПВП в крови характерен для здорового организма: они способствуют выведению лишнего холестерина из тканей. Поэтому часто эти липопротеины называют, *неатерогенными*, «хорошим» холестерином.

Нужно понимать, что высокий уровень холестерина в крови и в пище — это не одно и то же. Гипотеза Николая Аничкова о том, что потребление большого количества холестерина приводит к атеросклерозу [149], не подтвердилась [150]. Аничков проводил эксперимент на растительноядных кроликах, а в растениях холестерина исчезающе мало, и поэтому организм этих животных не был приспособлен к переработке такого его количества. Однако миф прижился и до сих пор эксплуатируется фармкомпаниями, производителями продуктов питания и СМИ.

Многие годы считали, что употребление жирной пищи, богатой холестерином (поскольку он жирорастворим, переносится с участием липопротеинов и входит в

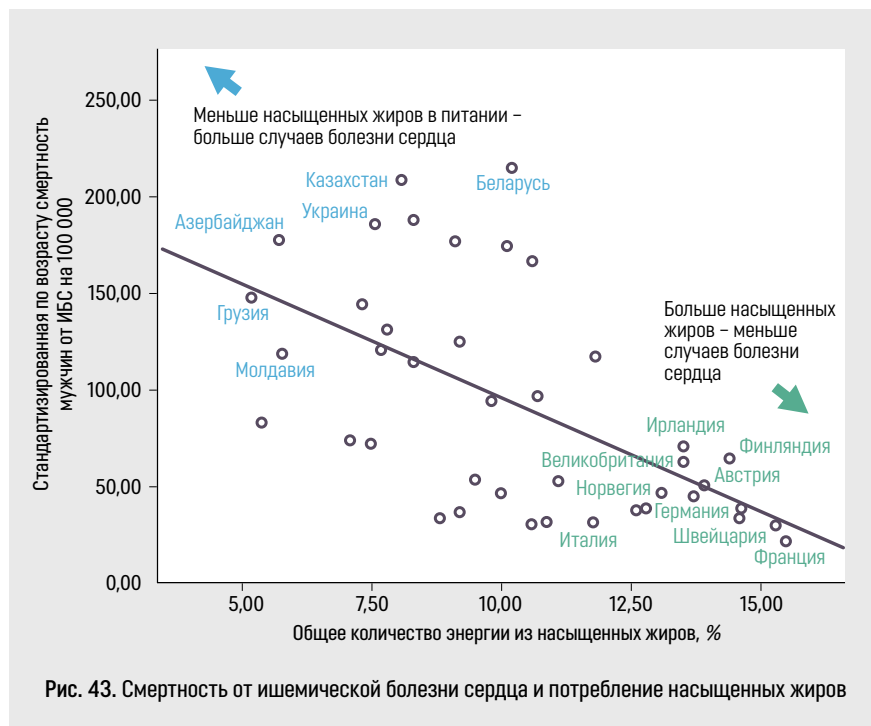
состав липидных мембран клеток), приводит к атеросклерозу. Но это не так. По статистике ВОЗ, самый низкий риск ишемической болезни сердца имеют жители тех европейских стран, где в рационе питания содержится наибольшее количество животных жиров (рис. 43) [151, 152].

В метаанализе 2014 года британские ученые из Кэмбриджского университета показали, что умеренное потребление насыщенных жирных кислот не повышало риск развития ишемической болезни сердца [153]. Другой метаанализ, 2015 года, проведенный норвежскими исследователями, показал, что умеренное потребление животных насыщенных жиров не связано с риском коронарных событий и смертностью больных ИБС [154].

Университет Тафтса (США) и Сиднейский университет (Австралия) провели в 2016 году совместный метаанализ девяти исследований, опубликованных с 2005 по 2015 год, и сделали вывод, что нет никакой статистически зна-

чимой взаимосвязи между умеренным потреблением сливочного масла (одной столовой ложки в сутки) и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, инсульта и др.). Потребление одной столовой ложки сливочного масла в сутки даже уменьшало риск заболеть сахарным диабетом 2 типа [155]. Американская ассоциация сердца рекомендует для ми-

нимизации риска смерти от ССЗ стремиться к значению общего холестерина не более 5,2 ммоль/л, а ЛПНП – не более 2,6 ммоль/л [156]. Так, например, метаанализ 2005 года, включающий 14 рандомизированных контролируемых исследований (с участием 90 056 пациентов), направленных на снижение уровня ЛПНП статинами, показал существенное уменьшение рисков забо-



леваемости ишемической болезнью сердца и инсульта во всех возрастных группах независимо от уровня артериального давления [157]. Еще раньше, в 1995 году, шотландские ученые провели рандомизированное контролируемое исследование с участием 6595 мужчин в возрасте от 45 до 64 лет с изначально высоким уровнем ЛПНП — 5 ммоль/л. Для уменьшения количества липопротеинов тоже использовали статины. В итоге уровень ЛПНП снизился на 26% — до 3,6 ммоль/л. А общую смертность удалось уменьшить на 22% по сравнению с группой плацебо [158].

Статины — это препараты, негативно воздействующие на один из ферментов пути производства холестерина в клетках. В результате синтез холестерина значительно снижается. В последние годы стало известно, что статины также могут подавлять воспалительные процессы, которые считают одной из причин атеросклероза. Однако следует помнить, что статины доказанно эффективны

только для людей среднего возраста: от 40 до 70 лет. При приеме в старшем возрасте резко увеличивается вероятность побочных эффектов, таких как ослабление памяти, диабет и миопатия [159]. Слишком низкий уровень ЛПНП ($\leq 1,8$ ммоль/л) в свою очередь оказался связан с повышенным риском онкологических заболеваний крови, сепсиса и инфекционной лихорадки, как выяснили в 2007 году сотрудники Тель-Авивского университета. Они предположили, что такие эффекты могут объясняться ролью ЛПНП как переносчиков *убихинона*, или *кофермента Q (CoQ)*. Убихинон снижает вредные последствия септического шока и изменяет метаболическую активность канцерогенов за счет антиоксидантной функции. Соответственно при чрезмерном снижении уровня липопротеинов низкой плотности понижается и уровень циркулирующего в крови CoQ, что и приводит к увеличению риска возникновения указанных выше заболеваний [160]. Поэтому Американская ассо-

циация сердца рекомендует уточненный оптимальный уровень ЛПНП — от 1,8 до 2,6 ммоль/л, которого мы сегодня и советуем придерживаться.

Оптимальный уровень ЛПВП, по мнению Американской ассоциации сердца, должен быть выше 1,55 ммоль/л [156]. Хотя липопротеины высокой плотности считаются «хорошими», полезными соединениями, при определенных условиях и они могут стать атерогенными. В 2011 году Фрэнк Сакс с коллегами из Гарвардской школы общественного здоровья (США) показали, что за это ответственны *аполипопротеины С-III (ApoC-III)*. Аполипопротеины — это белки, составные части липопротеинов, а конкретно ApoC-III содержится в некоторых ЛПВП и ЛПОНП (*липопротеинах очень низкой плотности*, которые также выполняют функцию переноса холестерина от печени к тканям организма). ApoC-III может вызывать резистентность клеток сосудов к инсулину и стимулировать воспалительные реакции, что

в некоторых случаях приводит к атеросклерозу. ApoC-III очень мобильные белки, которые могут перебрасываться от одних липопротеинов к другим. При определенных условиях (возможно, при высоком уровне ЛПОНП) ЛПВП могут насыщаться аполипопротеинами C-III и становиться атерогенными [161].

В 2014 году специалисты Имперского колледжа Лон-

дона выявили, что лекарственное повышение уровня ЛПВП не уменьшает общую смертность и смертность от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или инсульта [162].

Возможно, это было также связано с активностью ApoC-III, переходящего от ЛПОНП к ЛПВП, число которых возрастало в течение эксперимента. Поэтому сна-

чала нужно снижать в крови количество ЛПНП и ЛПОНП, а уже потом повышать уровень ЛПВП [161].

Оптимальные значения:

**Холестерин общий —
2,95–5,2 ммоль/л.**

**Холестерин-ЛПНП —
1,8–2,6 ммоль/л.**

**Холестерин-ЛПВП —
>1,55 ммоль/л.**

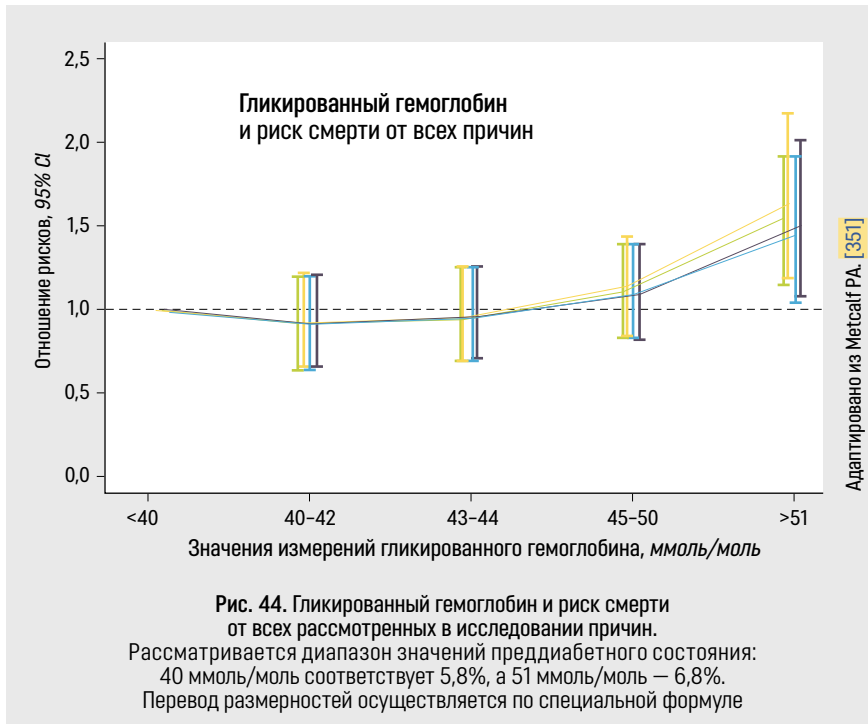
ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН — МАРКЕР СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГЛИКИРОВАНИЕ БЕЛКА — необратимое присоединение к нему молекулы глюкозы в результате реакции Майяра. При этом часто нарушается функция этого белка. Гликирование белков связано со старением организма, атеросклерозом, артритом, диабетом и нейродегенеративными заболеваниями [163, 164, 165]. Увеличение количества глюкозы в крови при сахарном диабете значительно ускоряет реакцию Майяра, что приводит к повышению уровня гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}), который теряет способность переносить кислород. Время жизни красных кровяных телец (эритроцитов), которые содержат гемоглобин, составляет в

среднем 120–125 суток (четыре месяца). Именно поэтому уровень гликированного гемоглобина отражает средний уровень гликемии (насыщенности крови глюкозой) на протяжении двух-трех месяцев (для точности рассматривают именно два-три последних месяца, а не все четыре). Таким образом, чем выше уровень гликированного гемоглобина, тем выше была гликемия за последние три месяца и соответственно выше риск сахарного диабета.

Ученые из Оклендского университета (Новая Зеландия) провели в 2017 году исследование с участием 31 148 пациентов среднего и пожилого возрастов и выяснили, что

анализ крови на гликированный гемоглобин более показателен, чем определение уровня глюкозы натощак или тест толерантности к глюкозе [166]. С повышением значения Hb_{A1c} от 5,8% до 6,8% повышался и риск развития диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии (поражения сетчатки глаза) и нейропатии (невоспалительного поражения нервов). Уже начиная с 5,9% значительно увеличивался риск развития коронарной недостаточности и инсульта. А при значениях 6,8% и более значительно повышалась общая смертность (рис. 44). По данным Американской ассоциации диабета (*The American Diabetes Association*,



ADA), у взрослых людей уровень гликированного гемоглобина в диапазоне 5,7–6,9% может свидетельствовать о повышенном риске развития сахарного диабета (так называемое преддиабетное состояние) [167]. По данным китайского метаанализа 2016 года, включающего 53 исследования с участием 611 339 пациентов, 5,7–6,4% гликированного гемоглобина в крови, особенно в сочетании

с небольшим повышением уровня глюкозы натощак, связаны с повышенной общей смертностью, риском сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и ишемической болезни сердца [168]. Необходимо помнить о том, что организм очень сложная и многофакторная система, резервные возможности которой достаточно велики и до конца не изучены. Обмен веществ в большом организ-

ме (например, при диабете) изменен, но компенсирован (создан новый оптимальный баланс). Любые вмешательства могут нарушить хрупкое равновесие и привести к нежелательным результатам у людей с сахарным диабетом. Поэтому нельзя уравнивать маркеры для здоровых и больных, любые действия мы рекомендуем согласовывать с лечащим врачом. Показатель гликированного гемоглобина ценен именно тем, что он может выявить преддиабет, дает повод обратить внимание на диету и физическую активность, тем самым предотвратить развитие патологических изменений (4–6,2% — у пациента нет диабета; 5,7–6,4% — преддиабет (нарушение толерантности к глюкозе, связанное с повышенным риском диабета); 6,5% и больше — пациент болен сахарным диабетом).

Оптимальное значение гликированного гемоглобина — 4–5,6% для здоровых людей и <7% для лиц с диабетом.

ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ – МАРКЕР СТАРЕНИЯ СОСУДОВ И СМЕРТНОСТИ ОТ ИНСУЛЬТА И ИНФАРКТА

ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА общей сонной артерии, а точнее, ее изменение, является ранним маркером атеросклероза и ишемической болезни сердца. Стенки сосудов состоят из трех слоев: внешней (экстерна), средней (медиа),

внутренней (интима) оболочек. В силу особенностей построения ультразвукового изображения толщину более плотной наружной оболочки точно измерить сложно, более информативным и важным для диагностики является измерение толщины средней

и внутренней оболочек, в которых в основном происходят изменения при атеросклерозе и гипертонической болезни. При этом увеличивается толщина комплекса интима-медиа (КИМ), теряется его двуслойность, структура может быть однородной или неоднородной с появлением участков различной плотности, шероховатостей поверхности. Ультразвуковое исследование толщины КИМ позволяет выявить минимальные изменения сосудистой стенки и является одним из ранних чувствительных маркеров коронарного атеросклероза. Чем уже просвет сосудов, тем тяжелее протекает через

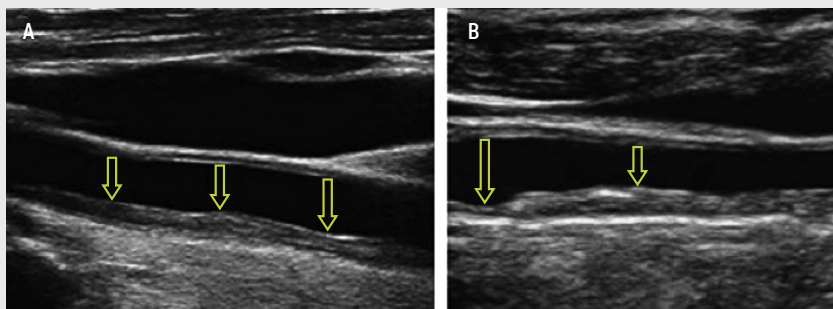
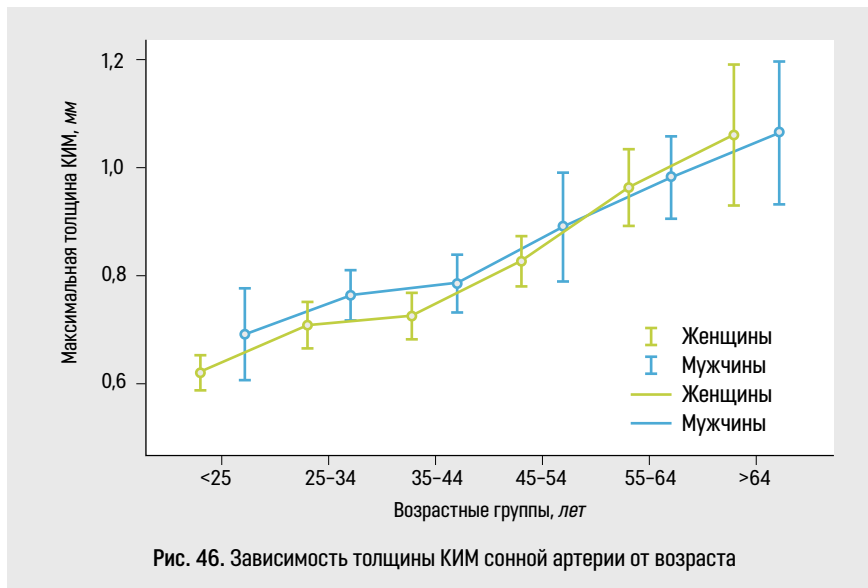


Рис. 45. Нормальный просвет сосуда (А) и сужение просвета при увеличении толщины комплекса интима-медиа (В). Стрелками указан диаметр сосудов на разных участках



сосуд кровь и хуже кровоснабжаются органы и системы организма. На рисунке 46 слева показан молодой сосуд, а справа – более старый, в котором сильно увеличена толщина комплекса интима-медиа. В результате просвет уменьшился, и ток крови по такому сосуду ухудшился. В ряде исследований показано, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии растет с возрастом (рис. 46). До 25 лет толщина КИМ колеблется около 0,6 мм, но уже к 45 годам она в среднем выше 0,8 мм. А у мужчин

этот показатель даже в 25–34 года может уже достигать отметки 0,8 мм [169]. По данным метаанализа восьми исследований, проведенного в 2007 году учеными из Университета Гете (Германия), увеличение толщины КИМ сонной артерии всего на 0,1 мм статистически значимо увеличивает риск инфаркта миокарда на 15%, а риск инсульта на 18% с учетом поправок на возраст и пол [170]. Корейское исследование 2014 года, охватившее 9374 человека в возрасте 45–74 лет [171], и европейское исследование

2016 года, оценившее более 1000 человек [172], показали, что толщина комплекса интима-медиа сонной артерии также связана с сахарным диабетом, ожирением, гипертонической болезнью и другими проявлениями метаболического синдрома, а также с секрецией инсулина и даже с наличием камней в желчном пузыре у мужчин [173]. Исследования, проведенные сотрудниками Политехнического университета Марке (Италия) с участием 66 пациентов, и учеными США с участием 1166 человек показали связь между увеличением толщины КИМ и ухудшением познавательной функции мозга у людей с болезнью Альцгеймера и повышенным риском ее развития [174, 175]. А ведь болезнь Альцгеймера – это тоже одна из причин смертности в пожилом возрасте. В четырехлетнем исследовании, опубликованном в 2005 году, сотрудники научной группы из Токийского женского медицинского университета обследовали 298 людей старше 75 лет и

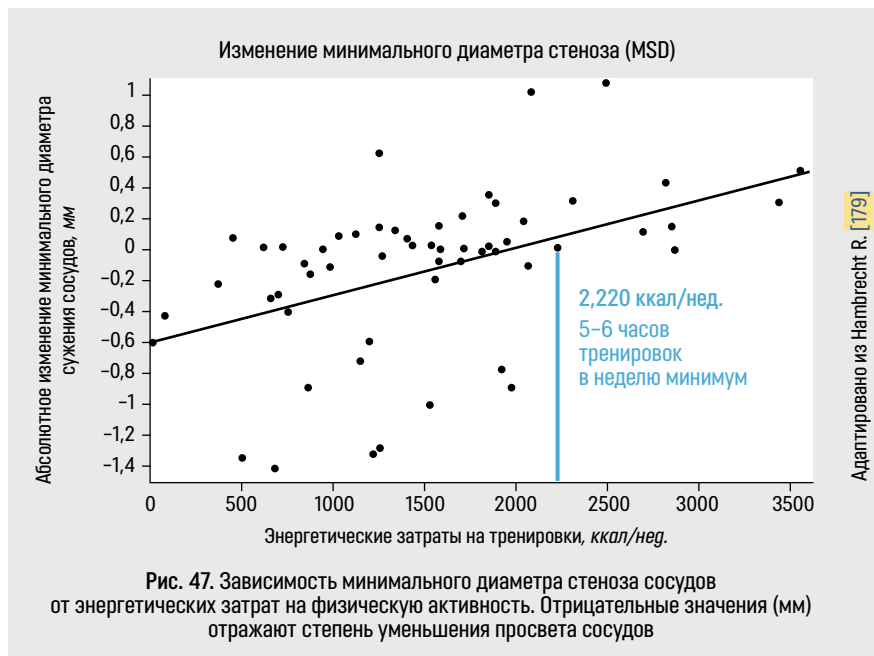
показали, что толщина КИМ сама по себе или в комбинации с уровнем *гомоцистеина* (аминокислоты, которая при повышенном содержании в крови повреждает интиму сосудов) может предсказывать вероятность смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин. Чем толще КИМ сонных артерий, тем выше риск умереть [176]. Ожирение является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний предположительно за счет активного развития атеросклероза. Ученые из Сиднейского университета провели метаанализ 3197 статей и отобрали девять исследований с участием в общей сложности 393 человек с ожирением, которые потеряли в среднем 16 кг массы тела за 20 месяцев. Вывод: у людей с ожирением потеря веса связана с уменьшением толщины КИМ сонной артерии в среднем на 0,03 мм и снижением риска сердечно-сосудистых событий [177]. Формирование атеросклеротической бляшки (и, как следствие, утолщение КИМ) возникает из-за хронического

воспалительного процесса в результате взаимодействия *макрофагов* (иммунных клеток, поглощающих патогенные бактерии и другие чужеродные частицы), *окисленного холестерина* и клеточных компонентов артериальной стенки.

Ключевыми моментами являются миграция и пролиферация гладкомышечных клеток и отложение компонентов внеклеточного матрикса. После миграции в интиму и пролиферации гладкомышечные клетки претерпевают ряд изменений и приобретают новые свойства. Во-первых, они начинают продуцировать в сторону просвета сосуда компоненты внеклеточного матрикса — *коллаген*, *эластин* и *мукополисахариды*, создавая внешнюю оболочку будущей атеросклеротической бляшки. Во-вторых, гладкомышечные клетки приобретают способность к нерегулируемому захвату модифицированных *липопротеинов низкой плотности* (см. главу о холестерине), что приводит к накоплению в них *эфиров*

холестерина и разрастанию холестериновых бляшек. Луиджи Фонтана из Вашингтонского университета в 2003 году исследовал 18 человек на типичной американской диете и 18 человек, которые в течение шести лет принимали пищу с пониженным содержанием калорий [178]. Он показал, что пролиферация гладкомышечных клеток, по-видимому, опосредуется воспалением, высоким уровнем *инсулина* и другими факторами роста, включая *тромбоцитарный фактор роста* (белок, синтезируемый тромбоцитами и активирующий деление клеток гладкой мускулатуры). Низкокалорийное питание снижает клеточную пролиферацию и воспаление. При таком питании (при прочих равных параметрах) и похудении снижаются уровни воспалительного маркера (*C-реактивного белка*) и *инсулина*. Это способствует ослаблению стимулов к клеточной пролиферации. Длительное низкокалорийное питание снижает толщину комплекса интима-медиа человеческих артерий на 40%.

Согласно рекомендациям комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов в 2011 году, локальные утолщения КИМ более 1,3 мм считаются свидетельством присутствия атеросклеротических бляшек. Лечить уже сформировавшиеся атеросклеротические бляшки сложно. Процесс утолщения КИМ нужно прерывать намного раньше. Поэтому рекомендуемое значение толщины КИМ сонных артерий <0,7 мм. Если КИМ – 0,7 мм и более, то нужно действовать, а не ждать, когда будет диагностирован атеросклероз. У нас две сонные артерии – левая и правая, и необходимо измерять толщину КИМ обеих. Толщину КИМ измеряют на аппарате УЗИ с помощью **ультразвуковой доплерографии сонных артерий (УЗДГ)**. Стеноз (сужение просвета) коронарных артерий (артерий миокарда) может быть вызван патологическим изменением сосудов, закупоркой их изнутри или сдавливанием извне. Наиболее частые причины стеноза – тромбоз ко-



ронарных артерий (закупорка сгустками крови), эмболия (закупорка чужеродными частицами), атеросклероз (закупорка атеросклеротическими бляшками). Абсолютное изменение минимального диаметра стеноза зависит от того, какую двигательную активность практикует пациент (рис. 47). Это показали исследователи из клиники Гейдельбергского университета в 1993 году [179]. На графике видно, что если испытуемые бегали

трусцой 5–6 часов в неделю и сжигали при этом не менее 2200 килокалорий, то через 12 месяцев таких тренировок и при диете, направленной на снижение уровня холестерина и воспаления, удавалось добиться регресса (обратного развития, рассасывания) большей части коронарной бляшки.

Оптимальное значение толщины КИМ сонных артерий < 0,7 мм.

ЭКГ —

МАРКЕР СМЕРТНОСТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММА (ЭКГ) — графическая запись электрических потенциалов, возникающих при работе сердца. Болезни сердца стоят на первом месте по смертности в мире. Работу сердца можно оценить, регистрируя методом **электрокардиографии** образующиеся при сердечной деятельности электрические поля. Это один из самых популярных методов, позволяющий быстро и качественно получить информацию о работе сердца, поставить предварительный диагноз, сделать прогноз на ближайшее время. Анализ электрокардиограммы позволяет прогнозировать смертность от всех причин среди людей с нарушением работы

сердца даже после поправки на все основные факторы риска: возраст, индекс массы тела, курение, пол и др. [180]. ЭКГ может указывать на такие факторы риска ранней смерти, как нарушения в работе клапанов сердца, «спортивное сердце» и **кардиомиопатию** (заболевание сердечной мышцы, при котором она структурно и функционально изменена). Однако точный диагноз «кардиомиопатия» ставят только после проведения УЗИ сердца — исследования сердца с помощью ультразвука [180]. Хроническое течение **мерцательной аритмии** (хаотического сокращения мышечных волокон предсердий, не дающего им скоординиро-

ванно сокращаться), которую тоже можно выявить на ЭКГ, приводит к увеличению риска смерти в 1,5–2 раза. Этим заболеванием страдают 1–2% людей, и, по мнению американских ученых, к 2050 году только в США количество больных вырастет в 2,5 раза [181, 182, 183, 184]. По ЭКГ возможно диагностировать и **желудочковую экстрасистолию** — один из видов нарушений ритма сердца, характеризующийся преждевременными, внеочередными сокращениями желудочков сердца. Желудочковая экстрасистолия повышает риск смерти от внезапной остановки сердца, особенно если она злокачественная. Очень часто заболевание бес-

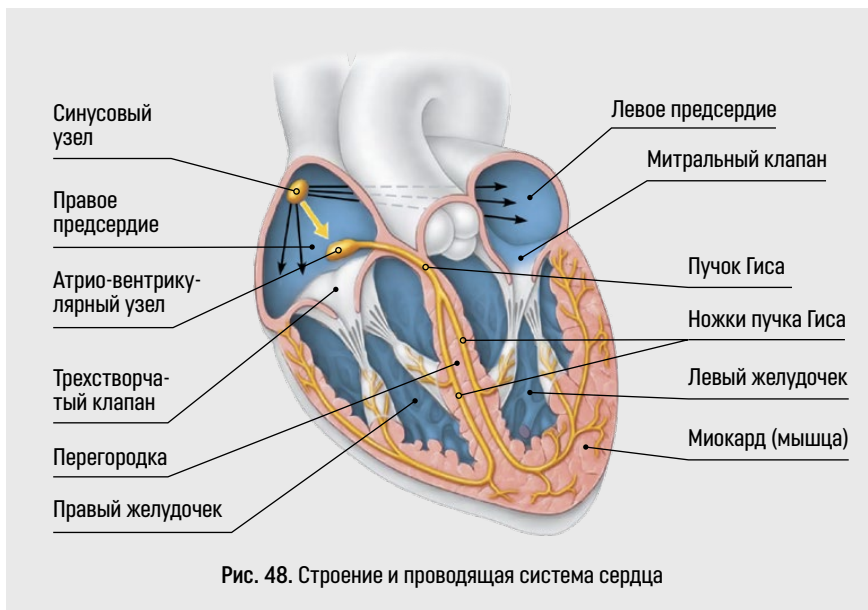


Рис. 48. Строение и проводящая система сердца

симптомно, и человек может годами жить, ничего не подозревая, до самой остановки сердца [185, 186].

Скоординированную работу разных отделов сердца обеспечивают специальные *атипичные мышечные волокна*, распространяющие возбуждение по миокарду, — проводящая система сердца (рис. 48).

Одна из составляющих проводящей системы — **пучок Гиса**, который связывает миокард предсердий с миокардом желудочков. По ЭКГ можно опре-

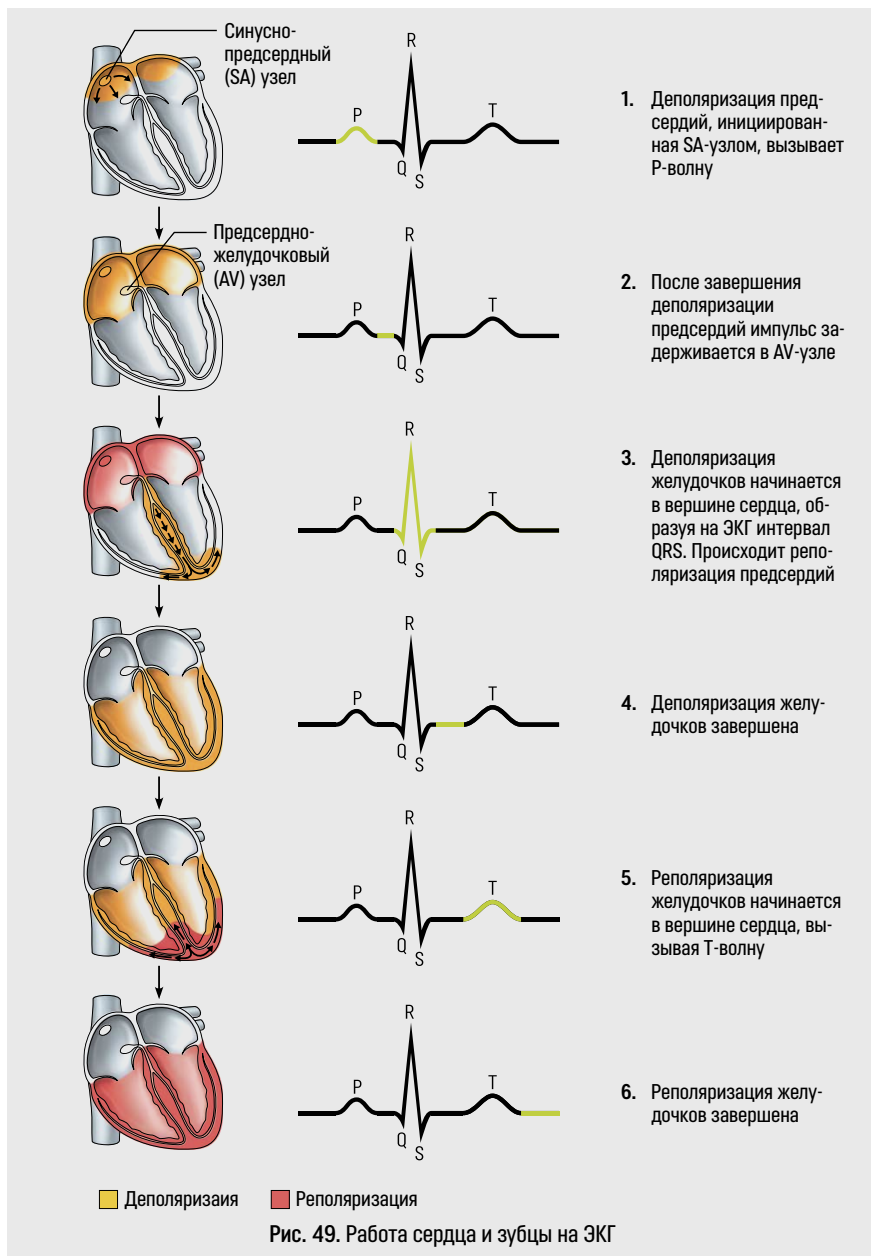
делить нарушение функций пучка Гиса — **блокады его ножек**. Полная блокада левой ножки пучка Гиса сильнее повышает смертность у мужчин, чем полная блокада правой ножки (а у женщин — наоборот) [180].

На *рисунке 49* показаны участки ЭКГ, отражающие циклы сердечного сокращения. Хорошо видны зубцы Q и T. По данным исследования Университета Корё (Корея), проведенного в 2010 году с участием 2478 пациентов, расстояние между зубцами Q

и T строго регламентировано. Удлинение интервала QT отражает нарушение процессов реполяризации и повышенный риск смерти [187].

Расстояние между зубцами P и R также строго регламентировано. В рамках американского проекта по изучению сердца, длящегося с 1948 года, установили, что удлинение интервала PR на ЭКГ отражает **атриовентрикулярную блокаду** (блокаду атриовентрикулярного узла проводящей системы сердца) и связано с повышением риска смерти от всех причин в 1,4 раза [188].

Депрессией сегмента ST называют снижение сегмента ST ниже изоэлектрической линии (*изолинии*) (средней горизонтальной линии графика). Имеется несколько видов депрессии этого сегмента, которые позволяют предположить наличие определенных заболеваний сердца. Изменения показателей ЭКГ по Миннесотскому коду могут быть использованы для прогнозирования риска смертности от всех причин [180].



Интересно, что сегодня делать ЭКГ можно даже в домашних условиях или отдыхая на курорте с помощью карманной кардиофлешки (ECG flashcard).

Деполяризация – возбуждение кардиомиоцита, которое происходит при изменении его заряда в результате быстрого поступления внутрь ионов кальция и натрия.

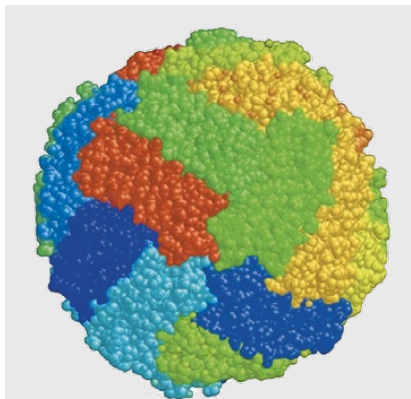
Репольаризация – процесс восстановления заряда кардиомиоцита в результате закрытия натриевых, а затем и кальциевых каналов и открытия активных калиевых каналов.

ФЕРРИТИН – МАРКЕР РИСКА РАКОВЫХ ОПУХОЛЕЙ

ФЕРРИТИН – белок (железопроtein), состоящий из 24 субъединиц, который исполняет роль основного внутриклеточного депо железа у прокариот и эукариот (рис. 50). Свободный от железа ферритин называется апоферритином. Ферритин синтезируется клетками большинства тканей человеческого организма.

Клетки используют ферритин для хранения железа в нетоксичной форме, так как свободное железо катализирует образование свободных радикалов из молекул кислорода (активных форм кислорода) [189]. Когда железо понадобится клетке, то не-

обходимое количество ферритина разрушают лизосомы, и освободившееся железо



Ферритин – большой M_r 450 kD внутриклеточный белок, депонирующий Fe^{3+} у всех организмов.

Форма: полая сфера.
Разное количество Fe депонирует в виде гидроксид-фосфатных комплексов.

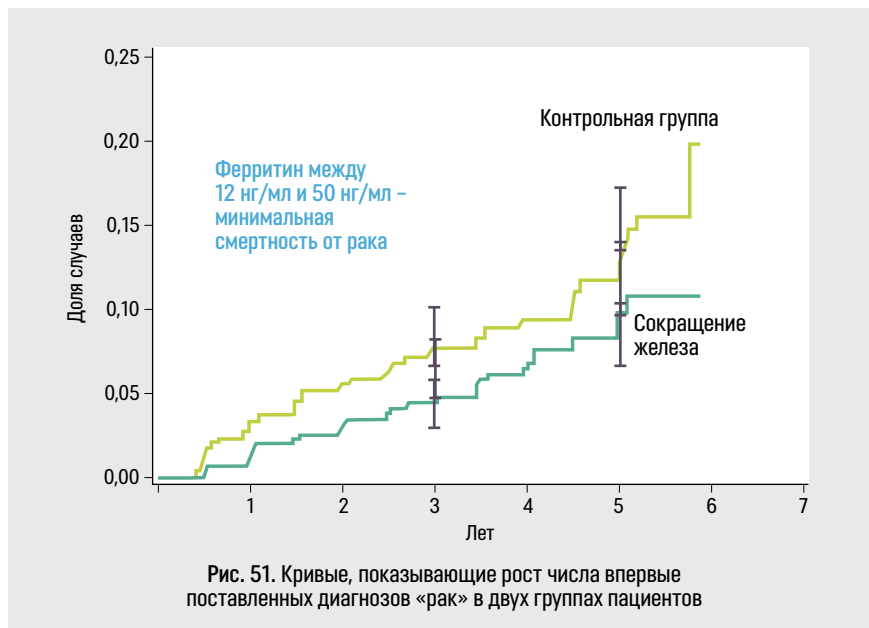
Рис. 50. Строение ферритина

поступает на «производство». В основном ферритин содержится внутри клеток, но некоторое его количество все-таки выделяется в кровь. И этот плазменный ферритин используют как косвенный маркер количества железа, хранящегося в организме.

Концентрация ферритина резко возрастает при инфекциях, воспалительных реакциях или раке [190]. Дефицит ферритина наблюдается при железodefицитной анемии [191].

Свободное железо в клетке способствует образованию не только активных форм кислорода, но и гидроксильных

радикалов в результате реакции с пероксидом водорода. Впоследствии гидроксильные радикалы могут повреждать молекулы РНК, окисляя, например, гуанозин (одна из составных частей РНК) до 8-оксо-7,8-дигидрогуанозина (8-охоGuo). Количество 8-охоGuo можно определить в моче. В 2017 году датские ученые установили, что уровень 8-охоGuo повышается в моче у пациентов с генетически обусловленным высоким содержанием железа в крови. Также на мышках, ткани которых подвергали воздействию сульфата железа, они выявили, что вместе с повышением количества ферритина в крови повышается уровень 8-охоGuo в моче. А значит, растет и уровень повреждений РНК. Применяв железохелатирующую терапию, исследователи смогли предотвратить рост содержания в моче 8-охоGuo [192]. Американский ученый Лео Захарски с коллегами провел в 1999–2005 годах рандомизированное контролируемое исследование с участием 1277 пациентов (средний возраст



67 лет), не болеющих раком, но страдающих периферической артериальной болезнью (ПАБ). ПАБ — это болезнь нижних конечностей, возникающая из-за появления на стенках сосудов атеросклеротических бляшек (атером) и приводящая к недостаточному кровоснабжению мышц и других тканей. У больных ПАБ повышен риск инсульта и инфаркта миокарда. Захарски показал, что снижение уровня ферритина в крови у изначально относительно здоровых людей (без онко-

логических заболеваний, повышенного количества ферритина и др. в течение предыдущих пяти лет) снизило риск смерти от большинства типов рака на 68,6% независимо от возраста. Испытуемых разделили на две группы: контрольную и экспериментальную, в которой уровень ферритина понижали путем флеботомии — проще говоря, кровопускания. В обеих группах изначальное содержание ферритина в крови было одинаково (122 нг/мл). В процессе

исследования в экспериментальной группе значение ферритина достигло в среднем 79,7 нг/мл. В контрольной группе количество ферритина осталось на том же уровне. В результате заболеваемость раком среди пациентов, которым снижали уровень ферритина, оказалась в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе (рис. 51). Важно, что среди пациентов, которым снижали ферритин, заболели раком только те, у кого его уровень все равно оставался более высоким, — почти таким же, как у пациентов, которым количество ферритина не снижали [193, 194, 195]. В 2010 году Лео Захарски опубликовал новые данные исследования 1999–2005 гг. Он и его коллеги выделили из 1277 пациентов 100 человек, у 51 проводили флеботомию, а 49 выступали в качестве контрольных пациентов. В ходе эксперимента измеряли количества ферритина, фактора некроза опухоли, ИЛ-6

и СРБ. В группе флеботомии ферритин снизился в среднем до 70 нг/мл. В итоге Захарски показал прямую связь уровней ферритина и провоспалительных пептидов и СРБ. Эта связь свидетельствует о том, что индуцированный железом окислительный стресс может относиться к воспалительным реакциям и в какой-то мере способствовать атеросклерозу [196]. С одной стороны, если онкологическими заболеваниями страдают в основном люди среднего и особенно пожилого возраста, то, может быть, не обязательно снижать уровень ферритина до оптимального в молодости. С другой стороны, избыточное железо в крови повышает окислительный стресс, повреждает нуклеиновые кислоты и повышает риск онкологических заболеваний. И этот риск будет расти вместе с накоплением мутаций. Таким образом, даже если из-за повышенного ферри-

тина в молодом возрасте онкологические заболевания не возникнут, то в среднем и пожилом возрасте риск рака, скорее всего, будет выше из-за ранее накопленных мутаций от излишка железа в крови.

Еще в 1993 году сотрудники Гетеборгского университета (Швеция) предложили рассматривать уровень ферритина ниже 25–40 нг/мл как способствующий развитию железодефицитной анемии [197].

Современные официальные же диапазоны значений ферритина могут различаться в разных лабораториях, но, как правило, норма — это 20–250 нг/мл для мужчин и 10–120 нг/мл для женщин до 39 лет (12–263 нг/мл — от 40 лет) [198].

Рекомендуемый уровень ферритина в крови взрослого человека — 40–70 нг/мл.

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН —

МАРКЕР ЗДОРОВЬЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДОЛГОЛЕТИЯ

ТИРЕОТРОПНЫЙ ГОРМОН (ТТГ), или тиреотропин, — гормон передней доли гипофиза — эндокринной железы, расположенной в основании головного мозга. ТТГ, воздействуя на специфические

рецепторы, находящиеся на поверхности эпителиальных клеток щитовидной железы, стимулирует выработку и активацию гормона щитовидной железы *тироксина* (T_4), который затем может

превращаться в *трийодтиронин* (T_3).

Тироксин и другие гормоны щитовидной железы стимулируют рост и развитие организма, регулируют белковый, жировой и углеводный обмен. Малые концентрации гормонов стимулируют синтез белков и приостанавливают их распад, большие концентрации — наоборот.

ТТГ — маркер функционирования щитовидной железы. Низкий уровень ТТГ обычно указывает на чрезмерную выработку гормонов щитовидной железы, тогда как высокий уровень ТТГ указывает на дефицит этих гормонов. Нормальные значения ТТГ варьируют от 0,4 до 4,5 мЕд/л.



Эти значения могут меняться в течение дня [199]. Также уровень тиреотропного гормона имеет тенденцию к увеличению



Леонидас Дунтас

с возрастом [200]. Норма тироксина в крови для людей старше 20 лет – 10,8–22 пмоль/л. Чаще всего нарушения в работе щитовидной железы приводят к гипотиреозу (недостаточной выработке тироксина) и гипертиреозу, или тиреотоксикозу (избыточному производству тироксина).

ВЛИЯНИЕ ЙОДА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поскольку гормоны щитовидной железы содержат в своем составе атомы йода, то уровень этого элемента в организме может напрямую влиять на выработку гормонов железой. Если йода в организме много, то повышается риск гипертиреоза. Если йода мало, то повышается риск гипотиреоза. Важно,

что на риск заболеваний щитовидной железы в зависимости от содержания йода в организме влияют возраст, пол, генетическая предрасположенность, экологические факторы и принимаемые параллельно лекарства. Гипертиреоз обычно лечат хирургическим путем, удаляя сегменты щитовидной железы, или консервативным путем назначением тиреостатиков – лекарств, блокирующих производство гормонов щитовидной железой. Как показали в 1997 году израильские ученые, гипертиреоз можно также лечить препаратами лития [201]. А дефицит йода, сопровождаемый гипотиреозом, предлагают восполнять, например, йодированной солью. И казалось бы, это безопасная стратегия. Однако в районах с давней историей йододефицита, где в рамках национальных программ контролируемой профилактики вводили в употребление йодированную соль, возникали случаи так называемого йод-базедова эффекта (или синдрома), то есть передози-

ровки йода у людей с давним гипотиреозом [202, 203].

Видимо, если человек долгое время живет в условиях дефицита йода, то его щитовидная железа становится более восприимчивой к этому элементу. И тогда даже очень маленькие дозы йода, намного меньше рекомендуемых ВОЗ, становятся эффективными, а нормальные – уже небезопасными. Этот эффект, однако, не проявляется у людей с нормально работающей щитовидной железой.

В исследовании 1998 года сотрудники Университета Эссена (Германия) показали, что у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (или болезнью Хасимото, генетическим заболеванием, выражающимся в воспалении и постепенном разрушении щитовидной железы собственной иммунной системой), проживающих в районах легкого йододефицита, даже дополнительные мини-дозы йода (250 мкг/день) приводят к более быстрому развитию гипотиреоза [204].

В то же время постоянное избыточное потребление

йода (например, с пищевыми добавками – ламинарией и поливитаминами, – содержание йода в которых плохо регламентируется и часто превышает заявленные на маркировке количества) может само по себе привести к аутоиммунному тиреоидиту, хроническому гипотиреозу и раку щитовидной железы у генетически предрасположенных к этому лиц [203, 205, 206].

Хотя некоторые европейские и американские учреждения указывают максимальную дозу йода в сутки, намного превышающую рекомендуемую ВОЗ (табл. 2), надо понимать, что это относится к людям с абсолютно здоровой щитовидной железой и без генетических предрасположенностей к каким-либо ее заболеваниям. Например, для взрослых ВОЗ рекомендует не более 150 мкг

йода в сутки. Тогда как дозы 600 мкг/день и даже 1100 мкг/день могут быть небезопасны для определенных групп лиц.

В то же время в Японии среднесуточная доза йода с 2015 года установлена на уровне 3000 мкг/день [207]. Видимо, многовековое обильное потребление йодсодержащих морепродуктов адаптировало щитовидную железу японцев к высокому содержанию йода в пище.

Это еще раз подтверждает факт того, что влияние йода на щитовидную железу зависит от множества факторов и часто индивидуально.

Добавки йода с помощью йодированной соли популярны во всем мире. Люди без назначения врача добавляют йод в пищу, следуя рекламе на телевидении. Однако мы бы все-таки не советовали заниматься самопрофилактикой и самолечением. Для лечения дефицита йода следует опираться только на рекомендации врача. И не нужно принимать в пищу даже йодированную соль без назначения специалиста.

Таблица 2. Рекомендуемые здоровым людям суточные нормы потребления йода

Возраст	Рекомендуемая суточная доза	Максимальная суточная доза	
		Европейская комиссия, генеральный директор по вопросам здоровья и защиты прав потребителей	Национальный институт здравоохранения США
	мкг/день	мкг/день	мкг/день
0–12 месяцев	Не установлено*	Не установлено*	Не установлено*
1–3 лет	90	200	200
4–6 лет	90	250	300
7–8 лет	90	300	300
9–10 лет	120	300	600
11–13 лет	120	450	600
14 лет	150	450	900
15–17 лет	150	500	900
Взрослые	150	600	1100
Беременные женщины	220	600	14–18 лет: 900
Кормящие женщины	290	600	19+ лет: 1100

* Пищевая и молочная смесь должны быть единственным источником йода в этой возрастной группе

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ТТГ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

По данным восьмилетнего исследования с участием 17 311 женщин и 8002 мужчин, опубликованного норвежскими учеными в 2008 году, чем выше уровень ТТГ, тем активнее окисляются липопротеины низкой плотности (ЛПНП) [208]. А это может повышать риск развития атеросклероза (но только при высоких значениях маркеров воспаления – *C-реактивного белка* и *интерлейкина-6*), что отражается в утолщении комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий. Даже при нормальных уровнях гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4) количество ТТГ выше 1,5 мЕд/л (до 2,4 мЕд/л) повышало риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин на 41%. А при ТТГ 2,4–3,5 мЕд/л смертность от ИБС у женщин повышалась на 69%!

Девятнадцатилетнее японское исследование, опубликованное в 2016 году, также показало, что с повышением уровня тиреотропного гормона возрастает интенсив-

ность окисления ЛПНП [209]. Японские ученые изучали 12 584 взрослых американцев в возрасте ≥ 20 лет. В результате выявили, что даже при нормальном содержании в крови гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4) уровень ТТГ в верхнем диапазоне нормальных значений (1,9–4,6 мЕд/л) связан с более высокой общей смертностью, а также с более высокой смертностью от рака и ССЗ. Заметим, что риск возникал только при высоких уровнях маркеров воспаления. Исследование 2017 года, проведенное в Университете Джонса Хопкинса (США), приводит к тому же выводу: повышение уровня ТТГ не всегда связано с повышением риска смерти. Поэтому при увеличении содержания ТТГ в крови рекомендуется консультация эндокринолога и сдача анализов на воспалительные маркеры и маркеры аутоиммунного процесса – *АТ-ТГ (антитела к тиреоглобулину)* и *АТ-ТПО (антитела к тиреоидной пероксидазе)*. Но если эти маркеры в норме и только лишь повышен

уровень ТТГ, то риски сомнительны [210].

Состояния при уровне ТТГ выше нормы принято делить на два диапазона: 4,6–10 мЕд/л (при нормальном уровне T_4) и >10 мЕд/л (при уровне T_4 ниже нормы). Второй случай называют **клиническим гипотиреозом**, а первый – **субклиническим гипотиреозом** (некоторые специалисты относят к этому состоянию и диапазон 2–4,5 мЕд/л и нередко назначают лечение, что, как мы увидим дальше, не обосновано). Стабильное состояние субклинического гипотиреоза в течение нескольких недель и более (исключая случаи недавней или продолжающейся тяжелой болезни) должно побудить врача проверить у пациента маркеры АТ-ТГ и АТ-ТПО. Если у пациента их обнаружат, то необходимо выполнять тест ТТГ не реже одного раза в год, чтобы следить за динамикой и не упустить развитие клинического гипотиреоза [211, 212]. Гипотиреоз, вызванный патологическими изменениями щитовидной железы (а не

недостатком йода), обычно лечат приемом **левотироксина** (одной из форм гормона T_4). Йодсодержащие препараты не применяют, поскольку, как мы уже рассмотрели выше, максимальная их доза индивидуальна и передозировка йода может вызывать аутоиммунное заболевание щитовидной железы, тиреотоксикоз и даже рак щитовидной железы. Британская ассоциация щитовидной железы считает, что терапия левотироксином нужна лишь при появлении симптомов клинического гипотиреоза или при обнаружении аутоиммунного заболевания [213]. Практически нет данных в поддержку лечения пациентов с субклиническим гипотиреозом с уровнями ТТГ между 2 и 4,5 мЕд/л [212]. Так, ученые утверждают, что тироксинзаместительная терапия не улучшает когнитивные функции у пожилых людей с субклиническим гипотиреозом и не снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний [214, 215]. В 2009 году голландский ученый Робин Петерс опубликовал

обзор, в котором ставит под сомнение целесообразность лечения субклинического гипотиреоза в пожилом возрасте, считая умеренно повышенный уровень ТТГ защитной реакцией организма [216].

Хотя некоторые проспективные исследования указывают на то, что лечение субклинического гипотиреоза, включая группы с минимально повышенными уровнями ТТГ, приводит к понижению уровня маркеров ССЗ, таких как атерогенные липопротеины (ЛПНП) [217, 218].

Однако швейцарские ученые опубликовали в 2008 году результаты 12-летнего наблюдения за пациентами 65 лет и старше без сердечно-сосудистых заболеваний, где показали, что только люди с уровнем ТТГ ≥ 10 мЕд/л (то есть с клиническим гипотиреозом) имели повышенный риск сердечной недостаточности [219].

Швейцарский метаанализ 2010 года включил данные 11 проспективных исследований пациентов без ССЗ с уровнем ТТГ 4,5–19,9 мЕд/л.

Он показал возрастание риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и риска смерти от ИБС с ростом значения ТТГ, особенно у пациентов с уровнем тиреотропного гормона > 10 мЕд/л [220]. Метаанализ не подтвердил данные британской работы 2008 года, в которой была показана зависимость рисков развития ССЗ и смерти от ССЗ не только от уровня ТТГ, но и от возраста пациентов [221].

Исследование пациентов с высоким риском развития ИБС, проведенное в 2011 году в Кливлендской больнице, показало, что уровни ТТГ 6,1–10 мЕд/л и более 10 мЕд/л увеличивают смертность от всех причин у людей моложе 65 лет и не получающих тироксин [222].

Если у молодых людей с субклиническим гипотиреозом в ряде случаев могут наблюдаться слабость и утомляемость, периферические отеки, увеличение веса, непереносимость холода, депрессия, проблемы с памятью, нарушение функции сердца, то у пожилых пациентов нет

таких симптомов [223]. Польский ученый Адам Гезинг из Университета Лодзи опубликовал в 2015 году статью, в которой сделал вывод, что в отличие от клинического гипотиреоза субклинический гипотиреоз у пожилых пациентов не связан с ухудшением физических и когнитивных функций, депрессией, метаболическими нарушениями и низким качеством жизни [224]. Более того, Гезинг не увидел связи между субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью или смертностью от ССЗ, если уровень ТТГ был ниже 10 мЕд/л. Только уровень ТТГ ≥ 10 мЕд/л был независимо связан с прогрессированием гипотиреоза до фазы клинических проявлений [224].

К сожалению, отсутствие рандомизированных проспективных контролируемых исследований оставляет нам несколько нерешенных ключевых вопросов, связанных с субклиническим гипотиреозом, например: будет ли лечение левотироксином

предотвращать развитие ССЗ или уменьшать частоту госпитализаций при сердечной недостаточности и является ли возраст критическим детерминантом риска ССЗ [212]? В то же время довольно большое количество исследований показывает связь субклинического гипотиреоза с долголетием.

ГИПОТИРЕОЗ И ДОЛГОЛЕТИЕ У ЖИВОТНЫХ

Многое известно о том, что более низкие уровни гормонов, таких как гормон роста, инсулиноподобный фактор роста 1 типа, инсулин и гормоны щитовидной железы, связаны с большей продолжительностью жизни и замедлением старения, например у червей нематод, мух и млекопитающих (мышей и крыс). Эти межвидовые данные дают очень сильные эволюционные доказательства роли эндокринной системы, как главного регулятора старения и продолжительности жизни.

Наиболее прямые доказательства влияния гормонов щитовидной железы на про-

должительность жизни получил Хироси Оока в 1980-х годах, когда у молодых крыс вызвал искусственный гипотиреоз со снижением уровня гормона щитовидной железы T_4 на 33% ниже нормального вплоть до 20-месячного возраста. В итоге эти крысы прожили на четыре месяца дольше, чем крысы контрольной группы. А четыре месяца крысиной жизни эквивалентны приблизительно 10 годам жизни человека [225]. Через несколько лет Оока провел обратный эксперимент: он повысил крысам уровень гормонов щитовидной железы, и эти крысы прожили на три месяца меньше нормальных крыс (около 7 лет человеческой жизни). Стоит отметить, что когда T_4 вводили уже постаревшим нормальным крысам, сокращения продолжительности жизни не наблюдали. Хироси Оока заключил, что гормоны щитовидной железы оказывают влияние на скорость старения именно в молодом и среднем возрасте [226]. У специально выведенных карликовых мышей Эймса



Рис. 52. Голый землекоп и мышь

и Снелла, имеющих гипотиреоз, на протяжении всей жизни, сохраняются инфантильные черты мордочки и небольшой размер тела из-за недостатка гормона роста и гормонов щитовидной железы. Эти карликовые мыши живут на 40–70% дольше и медленнее стареют, чем мыши с нормальным уровнем гормонов щитовидной железы: у них отмечено позднее старение соединительной ткани, иммунной системы, позже развиваются патологии суставов и опухолевые заболевания [227]. Краткосрочная заместительная терапия тироксином и гормоном роста в опытах Мэгги Вергары из Мичи-

ганского университета не влияла на долголетие мышей Снелла. В то время как пожизненная терапия приводила к снижению продолжительности жизни на 17% и ускорению старения [228]. Еще одно очень долгоживу-

щее млекопитающее – голый землекоп, «подземный» грызун (рис. 52), продолжительность жизни которого более 32 лет! У голых землекопов низкий уровень гормонов щитовидной железы и потому сильно замедлен метаболизм, они очень медленно стареют и крайне редко болеют раком (известно всего несколько случаев) [229]. В обзоре, посвященном долгоживущим мелким млекопитающим, Рошель Баффенштейн и Марио Пинто (2012) рассказали, что, чем ниже уровень гормона щитовидной железы T_4 , тем выше максимальная продолжительность жизни мышей,

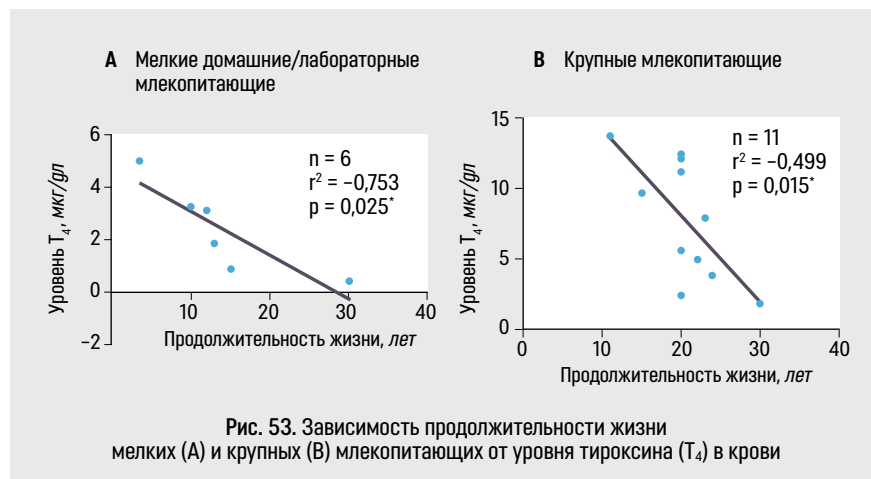


Рис. 53. Зависимость продолжительности жизни мелких (А) и крупных (В) млекопитающих от уровня тироксина (T_4) в крови

морских свинок, голых землекопов и др., аналогичную зависимость можно наблюдать и у крупных млекопитающих (рис. 53). Критически низкий уровень тироксина имеет голый землекоп, который живет намного дольше остальных [230, 231].

А КАК У ЛЮДЕЙ?

В 2004 году сотрудники Лейденского университета (Нидерланды) после изучения 599 человек в возрасте 85–89 лет установили, что люди с уровнем тиреотропного гормона выше 4,8 мЕд/л при пониженной концентрации тироксина (13 пмоль/л) имеют более низкую общую смертность по сравнению с теми, у кого уровень тироксина выше [232]. А увеличение уровня тироксина выше нормы (норма 13–23 пмоль/л) при том же значении ТТГ (более 4,8) повышало общую смертность.

Возможно, снижение смертности при более низком содержании тироксина связано с замедлением метаболизма, что может оказаться адаптивным механизмом для

предотвращения разрушающих процессов в пожилом возрасте и снижения смертности. При уменьшении активности метаболизма снижается потребление кислорода, а следовательно, уменьшается окислительный стресс и понижается уровень свободных радикалов. Уменьшается количество повреждений ДНК, ошибок в ней и мутаций [232, 233].

В 2009 году группа исследователей из Нью-Йорка и Канзас-Сити под руководством Гила Ацмона опубликовала исследование, в котором показала, что субклинический гипотиреоз может быть

нормой и даже полезным для продления жизни [234].

Ученые изучали уровни ТТГ и свободного гормона щитовидной железы T_4 у трех групп населения:

долгожители ашкеназы (субэтническая группа евреев из Центральной Европы) – 166 женщин в возрасте 97,8 лет (среднее значение) и 66 мужчин в возрасте 97,6 лет (в среднем); всего 232 человека; контрольная группа пожилых ашкеназов, недолгожителей – 95 женщин в возрасте 69,7 лет (в среднем) и 93 мужчин в возрасте 72,3 года (в среднем); всего 188 человек;

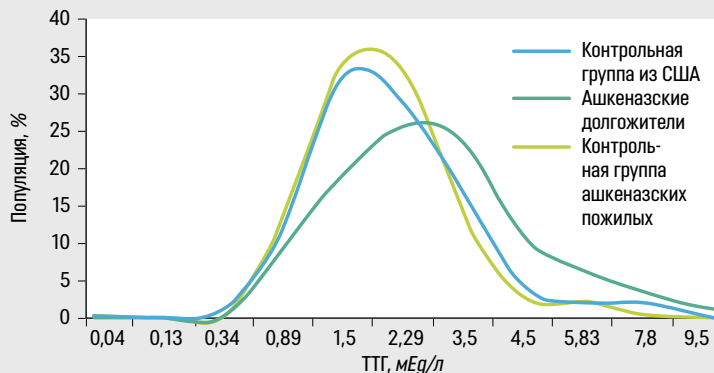


Рис. 54. Распределение уровня ТТГ в группах ашкеназов-долгожителей, пожилых ашкеназов и пожилых американцев

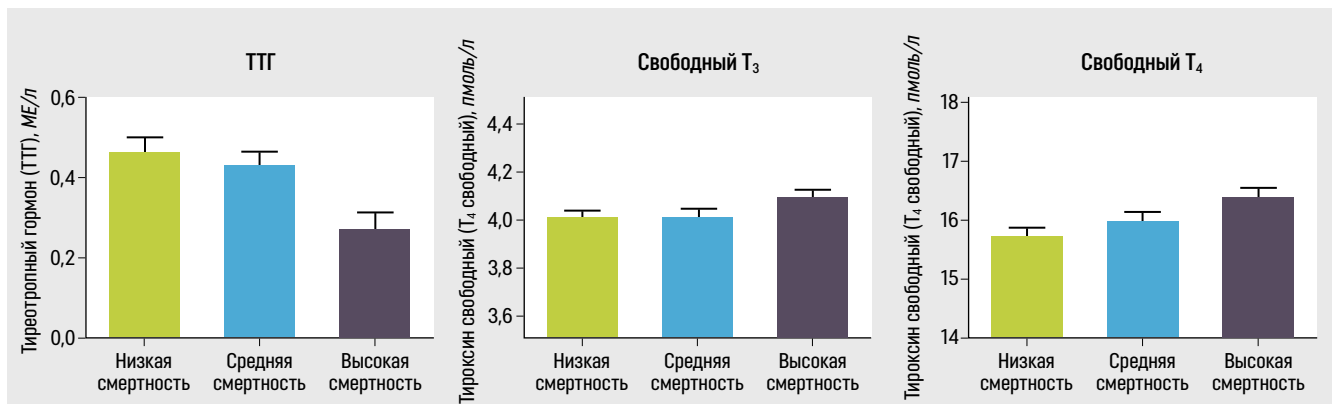


Рис. 55. Зависимость семейного долголетия от уровней ТТГ и гормонов щитовидной железы

контрольная группа пожилых людей из США – 605 человек в возрасте 68 лет (в среднем).

В исследование не включили пациентов с острыми заболеваниями, перенесших болезни щитовидной железы и принимающих препараты гормонов щитовидной железы. Не принимали участников с уровнем ТТГ менее 0,4 мЕд/л и/или с уровнем гормона щитовидной железы (свободного T₄), выходящим за пределы нормы.

Оказалось, что количество ТТГ в сыворотке крови было значительно выше у ашкеназов-долгожителей (0,42–7,15 мЕд/л) по сравне-

нию с контрольной группой пожилых ашкеназов (0,46–4,55 мЕд/л) (рис. 54). Как показано на графике, долгожители склонны к субклиническому гипотиреозу, тогда как большинство представителей двух других групп имеют уровень ТТГ в пределах нормы. При этом не было разницы в концентрации тироксина между обеими группами ашкеназов [234]. В 2010 году голландские учёные из Лейденского университета опубликовали результаты исследования, в котором принимали участие 859 братьев и сестер (средний возраст 92,9 года – 89 лет и старше для мужчин

и 91 год и старше для женщин). Они обнаружили, что более высокий уровень ТТГ у брата или сестры ассоциировался с более низкой смертностью их родителей, а более высокие уровни свободных T₄ и T₃ у брата или сестры – с более высокой смертностью их родителей (рис. 55). Авторы сделали вывод, что семейное долголетие связано с пониженной функцией щитовидной железы [235].

Интересно добавить, что некоторые полиморфизмы генов предрасполагают к более высокому уровню тиреотропного гормона. Так, полиморфизмы (разновид-

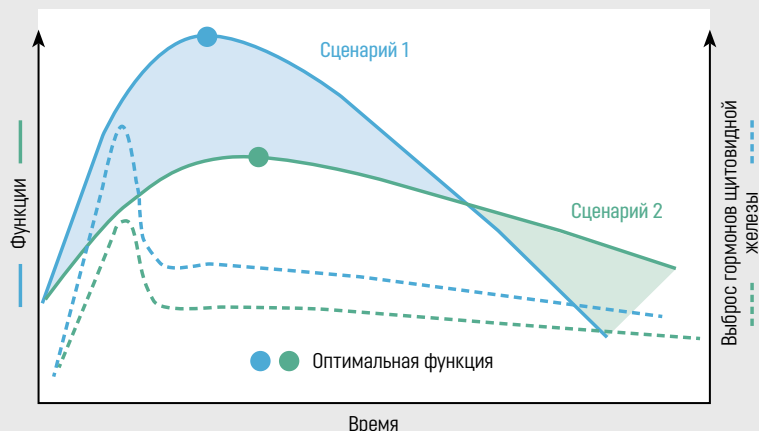


Рис. 56. Роль уровня тироксина в функционировании организма и долголетию. В первом сценарии (голубой цвет) на начальном этапе жизни уровень тироксина высок, организм активно функционирует, но после спада активности тироксина быстрее стареет. Во втором сценарии (зелёный цвет) уровень тироксина в начале жизни ниже, функционирование организма менее активно, зато он и стареет дольше

ности) rs10149689, rs12050077 и rs4704397 связаны с повышенным уровнем ТТГ у долгожителей (ашкеназов и итальянцев) и их потомков [236, 237].

В 2013 году французские ученые опубликовали большой обзор, в котором предположили, что старение характеризуется изменением гормонального фона, в том числе сокращением уровня гормонов роста, гормона щитовидной железы и др. Чем выше уровень и активность гормонов в раннем периоде

жизни (и гормона щитовидной железы, в частности), тем лучше организм развивается, но при этом чрезмерно расходует свои ресурсы. А в итоге во второй половине жизни быстрее стареет. Наоборот, чем ниже в первой половине жизни уровень тироксина и некоторых других гормонов, тем менее «эффективно» организм развивается. Однако, находясь в таком экономичном режиме в первой половине жизни, организм сберегает ресурсы, а в результате медленнее

стареет (рис. 56). Вполне возможно, что долгожителями становятся благодаря менее эффективному метаболизму в первой половине жизни. Этот процесс можно сравнить с работой ноутбука в экономичном режиме, когда он работает медленнее, но зато дольше держит заряд батареи [231].

Интересно, что лечебные курсы голоданий или имитирующая голодание диета (FMD) снижают до оптимального уровня не только количество инсулиноподобного фактора роста 1 типа, но и уровень гормонов щитовидной железы и могут создать эффект субклинического гипотиреоза [231].

Выводы

Существует два патологических состояния щитовидной железы: повышенная выработка гормонов (гипертиреоз) и пониженная (гипотиреоз). В первом случае уровень тиреотропного гормона понижен (менее 0,4 мЕд/л), во втором — повышен (более 4,5 мЕд/л). Сейчас принято выделять еще

одно состояние, при котором уровень тиреотропного гормона находится в диапазоне 4,6–10 мЕд/л при нормальном уровне тироксина — субклинический гипотиреоз.

Гипертиреоз принято лечить либо хирургически, либо тиреостатиками (препаратами, блокирующими выработку гормонов щитовидной железы). Гипотиреоз лечат в зависимости от его причины: если понижена выработка гормона из-за патологических изменений железы, то применяют заместительную гормональную терапию левотироксином или трийодтиронином, а если гипотиреоз возник из-за хронического недостатка йода, то стараются его восполнить потреблением йодсодержащих продуктов, например йодированной соли. При этом следует помнить, что передозировка йода грозит аутоиммунным тиреоидитом и раком щитовидной железы

у генетически предрасположенных людей. Поэтому врач должен назначать йодсодержащие препараты строго индивидуально для каждого пациента.

Субклинический гипотиреоз лечения не требует, если в крови нет маркеров аутоиммунных заболеваний и уровни ЛПНП и воспалительных маркеров в норме. Крайне мало данных о негативных влияниях этого состояния на организм человека. Ученые сходятся во мнении, что лечить следует только клинический гипотиреоз при ТТГ ≥ 10 мЕд/л.

Множество исследований показывает, что субклинический гипотиреоз связан с чрезвычайным долголетием как у животных, так и у людей. При субклиническом гипотиреозе снижено количество гормонов щитовидной железы (в пределах нормы) и замедлен метаболизм, что может служить адаптивным

механизмом для предотвращения разрушающих процессов в пожилом возрасте и снижает смертность.

Оптимальные значения ТТГ:

женщины 21–65 лет — 0,4–4,5 мЕд/л (необходим контроль уровня ЛПНП, маркеров воспаления, АТ-ТПО и АТ-ТГ, если ТТГ выше 1,5 мЕд/л);

мужчины 21–65 лет — 0,4–4,5 мЕд/л (необходим контроль уровня ЛПНП, маркеров воспаления, АТ-ТПО и АТ-ТГ, если ТТГ выше 1,9 мЕд/л);

женщины и мужчины старше 65 лет — 0,42–7,15 мЕд/л (необходим контроль уровня ЛПНП, маркеров воспаления, АТ-ТПО и АТ-ТГ, если ТТГ выше 4,5 мЕд/л).

Нормы ТТГ у беременных и женщин, которые планируют завести детей, определяет врач.

Норма свободного тироксина T_4 у взрослых 13–23 пмоль/л; свободного T_3 2,8–6,45 пмоль/л; отношение T_3/T_4 у мужчин — 0,28–0,41, у женщин — 0,27–0,37.

8-oxo-dGn —

МАРКЕР ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

8-ОКСО-2'-ДЕЗОКСИГУАНОЗИН (8-oxo-dGn) — окисленное производное дезоксигуанозина, образующееся при повреждении ДНК в результате окислительного стресса (рис. 57).

Как известно, в состав молекулы ДНК (нашего генетиче-

ского кода) входят азотистые основания: гуанин, тимин, аденин и цитозин. ДНК в процессе жизнедеятельности организма постоянно подвергается действию окислительного стресса. С возрастом из-за окислительного стресса в ДНК накапливают-

ся изменения, называемые мутациями. Так, сотрудники Университета Ливерпуля (Великобритания) в 2011 году пришли к заключению, что накопление повреждений ДНК с возрастом является одной из основных причин старения [319].

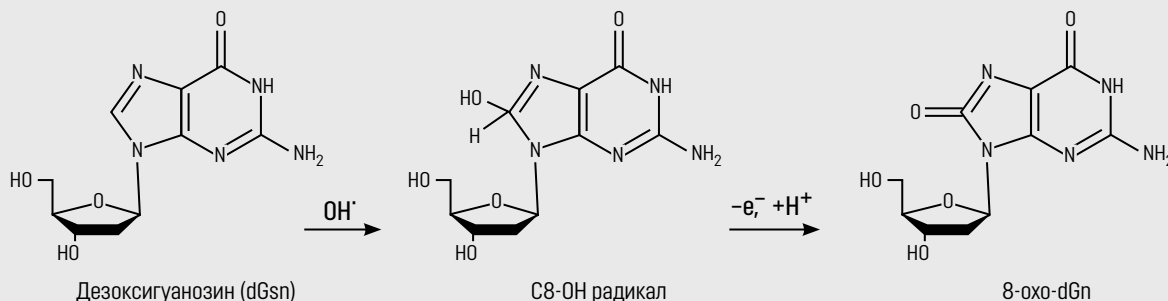


Рис. 57. Образование 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в результате реакции 2'-оксигуанозина с гидроксилрадикалом

Поскольку гуанин обладает самым низким среди природных азотистых оснований потенциалом ионизации (то есть легче остальных образует ионы), то он наиболее подвержен таким повреждениям. Это дает возможность использовать 8-оксо-2'-дезоксигуанозин как маркер повреждения ДНК, а следовательно, и старения [320]. Канадскими учеными в 2003 году было показано, что люди с синдромом Вернера (прогерией взрослых), которые быстро стареют, имеют дефицит PARP1 (ядерного

фермента, отвечающего за восстановление структуры ДНК) и более высокое значение маркера повреждения ДНК 8-охо-dGn. Такие люди могут состариться буквально за 2 года, внешние проявления этого можно видеть на фотографиях одного и того же человека в возрасте 24 и 26 лет (рис. 58) [321]. Активность ядерного фермента PARP1, связывающегося с участками разрыва ДНК и «ремонтирующего» ее, возрастает в 500 раз и более. Показано, что мыши с дефицитом PARP1 живут гораздо

меньше, поскольку ДНК у них быстрее необратимо разрушается [320].

Французские ученые еще в 1998 году показали, что в лимфоцитах долгожителей (100 лет и старше), наоборот, значительно выше активность PARP1, чем в клеточных линиях молодых людей (от 20 до 70 лет). То есть чем выше уровень фермента, восстанавливающего ДНК, тем больше продолжительность жизни [322].

В клетках людей в возрасте от 69 до 75 лет содержание PARP1 и PARP2 уменьшается в 2 раза по сравнению с людьми в возрасте от 19 до 26 лет. Окислительное повреждение ДНК влияет на процесс старения и некоторые его проявления, такие как укорочение теломер и репликативное старение. PARP участвует во многих молекулярных и клеточных процессах, включая опознавание поврежденных и восстановление ДНК, модификацию хроматина, транскрипцию и механизмы гибели клеток. Исследования показали, что в клетках здоровых долгожителей спо-

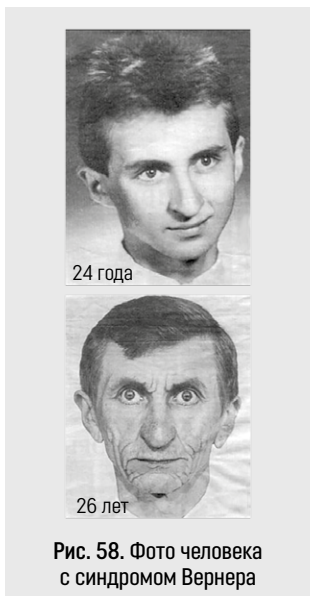


Рис. 58. Фото человека с синдромом Вернера

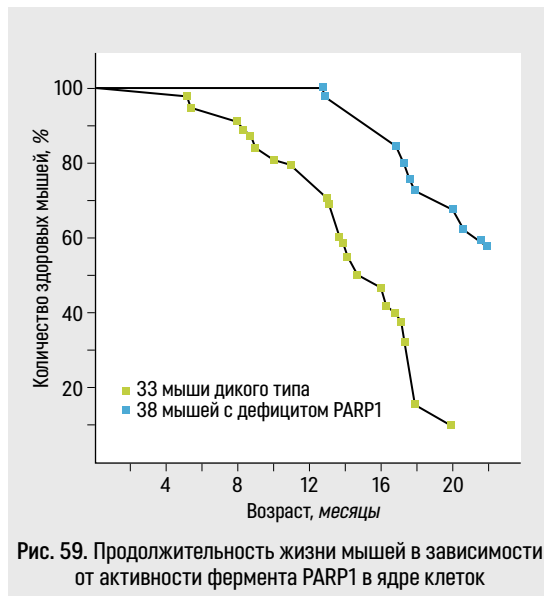


Рис. 59. Продолжительность жизни мышей в зависимости от активности фермента PARP1 в ядре клеток

способность к восстановлению поврежденной окислительным стрессом ДНК и уровень экспрессии генов PARP были примерно одинаковыми, а у пожилых людей, страдающих заболеваниями, связанными со старением, эти показатели были значительно снижены. Данные говорят о том, что эти эпигенетические модификации важны в регуляции процессов старения у людей и они, скорее всего, сохраняются у здоровых долгожителей [323].

Связь более высокого уровня PARP1 в лейкоцитах с более высокой максимальной продолжительностью жизни наблюдается не только в рамках одного вида. Чем выше в среднем уровень PARP1 у млекопитающих одного вида, тем дольше у данного вида продолжительность жизни (рис. 60) [321].

Ученые Токийского университета медицины и стоматологии показали, что старение волосяного фолликула и потеря волос также связаны с повреждением ДНК стволовых клеток волосяных фолликулов. Таким образом,

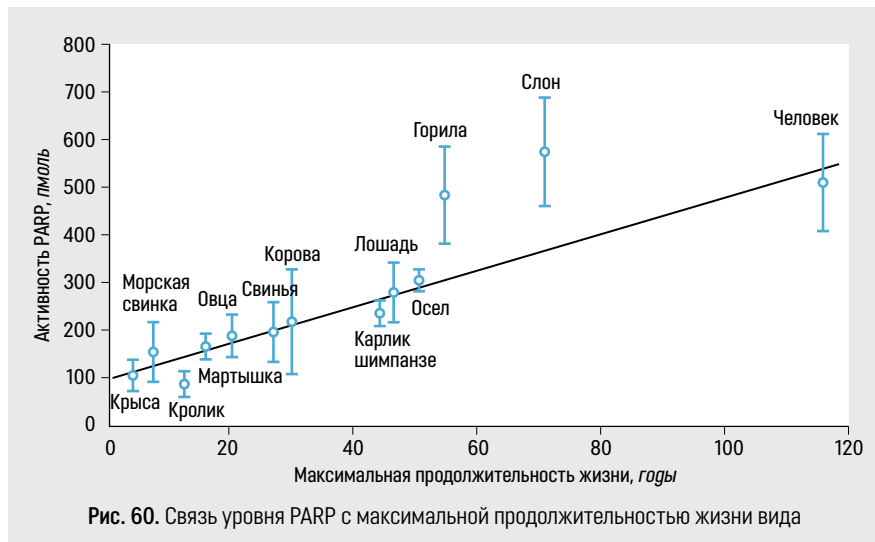


Рис. 60. Связь уровня PARP с максимальной продолжительностью жизни вида

повреждение ДНК влияет и на внешние проявления старения. Защита ДНК клеток, ответственных за рост волос и их пигментацию, является действенной стратегией предупреждения поседения и потери волос с возрастом [324]. В 2013 году в Италии было проведено исследование, показывающее, что белок МТН1 участвует в «ремонте» повреждений ДНК и РНК, а повышение генетической экспрессии МТН1 увеличивает продолжительность жизни у трансгенных мышей на 22% по сравнению с мышами

дикого типа. У таких мышей геномных повреждений с возрастом накапливалось гораздо меньше, что также можно увидеть по маркеру



Рис. 61. Мужчина с алопецией и сединой

повреждения ДНК 8-охо-dG, который имеет более низкие значения у пожилых трансгенных животных с повышенной экспрессией гена MTH1 (рис. 62) [325].

Существует множество механизмов «ремонта» ДНК. И все они значительно изменяют продолжительность жизни и скорость старения. Приведем еще несколько примеров. Так, у мышей с нокаутом гена *Ercs1* (*Ercs1^{Δ/-}*) выявляются многочисленные признаки ускоренного старения. При

этом сокращение на 30% калорий в питании продлевает жизнь таких мышей в 3 раза (рис. 59) [326].

Гетеродимер Ku важен для обеспечения долгожительства у мышей. Животные, нокаутные по гену *Ku70* (*Ku70^{-/-}*), живут примерно в 2 раза меньше обычных, при этом также наблюдается увеличение повреждений ДНК с повышением маркера повреждения ДНК 8-охо-dGn. Синдромы, сопровождающиеся уско-

рением процессов старения человека, связаны с нарушением «ремонта» ДНК. Это позволяет предположить, что повышенные уровни повреждения ДНК ускоряют процессы старения и развитие заболеваний, связанных с возрастом, включая онкологические. Повышенные уровни повреждений ДНК могут запускать клеточные сигнальные пути таких процессов, как апоптоз, что приводит к быстрому истощению стволовых клеток и ускоряет старение. Генетические исследования механизмов восстановления (репарации) ДНК мышей подтвердили это, а также показали, что нарушение «ремонта» ДНК при вырезании нуклеотидных последовательностей и негомологичном соединении концов напрямую связаны с фенотипами преждевременного старения. Возникает вопрос, влияет ли улучшение репарации ДНК на увеличение видовой продолжительности жизни. Некоторые исследователи полагают, что различия клеточных механизмов в ответ на поврежде-

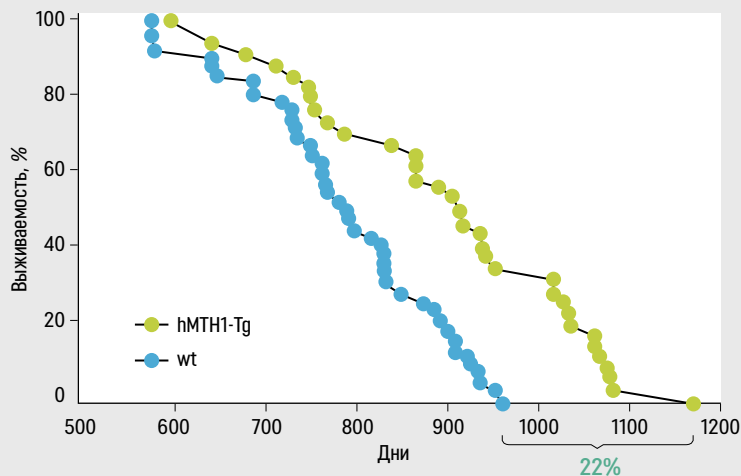


Рис. 62. Связь продолжительности жизни с уровнем белка MTH1 : *wt* — дикий тип мышей (wild type); *hMTH1-Tg* — мыши с повышенной экспрессией MTH1. Мыши *hMTH1-Tg* живут дольше. Их медианная продолжительность жизни была на 4 месяца, или на 15,7%, больше, чем у мышей дикого типа (914 против 790 дней)

ние ДНК определяют различную продолжительность жизни видов. Таким образом, повреждение ДНК играет огромную роль в процессах долгожительства, возможно, через механизмы нарушения функций клеток и их разрушения, однако вопрос понимания и управления системами восстановления и ответа на повреждение ДНК остается нерешенным [327]. В эксперименте измеряли маркер повреждения ДНК и окислительного стресса 8-охо-dGn в различных органах и системах крыс (рис. 63). В гиппокампе крыс в возрасте 16 месяцев (что соответствует 40 годам человека) повышается скорость накопления повреждений ДНК. В печени, почках, семенниках скорость повреждения ДНК и окислительного стресса растет с возрастом. Особенно уровень маркера высок в моче у детенышей крыс и в возрасте 16 месяцев, поскольку организм продолжает расти. Во время роста клетки быстро делятся, а ДНК быстрее создают копии новых ДНК, что ведет к повышению

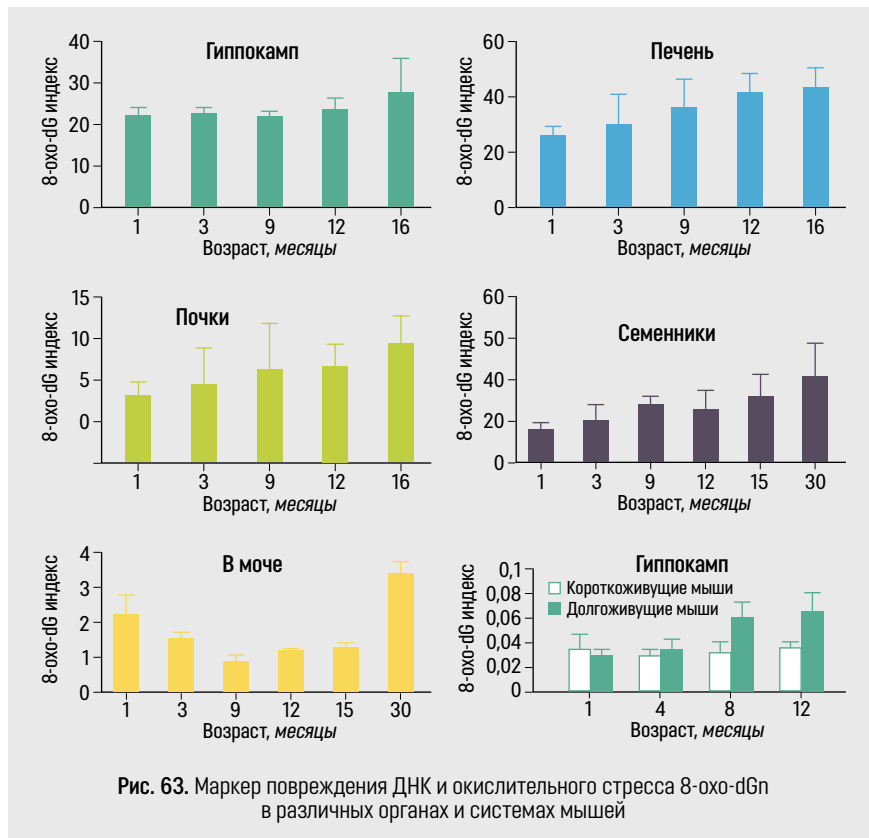


Рис. 63. Маркер повреждения ДНК и окислительного стресса 8-охо-dGn в различных органах и системах мышей

количества мутаций. Повышение в моче крыс маркера повреждения ДНК 8-охо-dGn в 16 месяцев связано с повышением окислительного стресса в процессе старения животных. В гиппокампе же короткоживущих мышей уже в 8 месяцев повышается маркер повреждения ДНК 8-охо-dGn в отличие от

нормально живущих мышей. Мыши с ускоренным старением имеют раннее снижение способности к обучению и ухудшение памяти. У более долгоживущих мышей накопление 8-охо-dGn не наблюдалось в таком раннем возрасте [328]. В 2018 году в Сычуаньском университете и Националь-

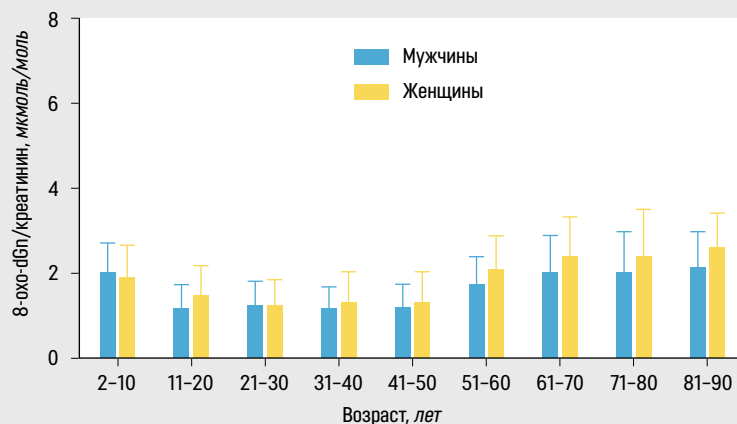


Рис. 64. Отношение 8-охо-dGп/креатинин в зависимости от пола и возраста.

Отношение 8-охо-dGп/креатинин (мкмоль/моль) у мужчин составляло $1,3 \pm 0,49$ мкмоль/моль в группе от 21 до 30 лет, постепенно увеличивалось с возрастом и имело максимальное значение $2,07 \pm 0,69$ мкмоль/моль в группе от 81 до 90 лет.

Та же тенденция была обнаружена у женщин: отношение составляло $1,62 \pm 0,40$ мкмоль/моль в группе от 11 до 20 лет и резко увеличивалась до $3,12 \pm 1,20$ мкмоль/моль в группе от 81 до 90 лет

ном центре геронтологии (Китай) исследовали 1228 здоровых людей (613 мужского пола и 615 женского пола) в возрасте 2–90 лет. Китайские ученые поставили задачу найти молекулярный биомаркер физиологического возраста в отличие от хронологического, что важно с точки зрения клинического использования. При этом оценивали связь между 8-охо-dGп и полом, а также

возрастными изменениями. Наблюдалось возрастное увеличение значения 8-охо-dGп с возрастом, начиная с 40–50-летнего возраста (рис. 64). Поскольку этот показатель легко измерить в моче, исследователи пришли к заключению, что 8-охо-dGп может быть потенциальным биомаркером для определения физиологического возраста человека и выявления лиц с высоким риском раз-

вития возрастных заболеваний [329].

Как же использовать 8-охо-dGп для диагностики старения? Все просто. Если мы сдаем анализ на 8-охо-dGп и затем что-то в жизни (лечение, образ жизни, болезни) способствует повышению уровня 8-охо-dGп в следующем анализе, то, значит, эти факторы вызвали усиление окислительного стресса и увеличили количество повреждений ДНК, а следовательно ускорили старение организма. Если человек входит в группу высокого риска развития возрастных заболеваний, необходимо вести тщательный мониторинг здоровья, что позволит вовремя обнаружить и остановить их. Хотя есть нюансы: если в организме уже имеются раковые клетки, неспецифическое снижение 8-охо-dGп может способствовать увеличению их выживаемости.

Оптимальное значение уровня 8-охо-dGп в моче — 0,1–0,3 нг/мл.

КАК ЗАМЕДЛИТЬ СТАРЕНИЕ

МАРКЕРЫ СТАРЕНИЯ можно проверить практически в любой лаборатории. Конечно, современные исследователи предлагают значительно больше таких маркеров. Однако нам еще предстоит понять, как их можно использовать на практике, поскольку на сегодняшний день недостаточно исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность для человека. В будущих изданиях будут более подробно рассмотрены маркер старения мышечной ткани GDF11, интерлейкин-8, различные маркеры метилирования, а также мутации в генах, повышающие риск опасных

наследственных видов рака и другие.

Тем не менее здесь уже представлена достаточно информативная панель важных маркеров старения. Теперь, вооружившись новыми знаниями, каждый может пойти и сдать анализы крови или, например, сделать УЗИ артерий. Может оказаться, что какие-либо значения не соответствуют приведенным в данном издании нормам, что будет свидетельствовать о повышении вероятности преждевременной смерти от возрастзависимых заболеваний. Но не стоит паниковать: именно для этого и следует знать эти значения, чтобы

иметь возможность управлять собственным старением. А вот как это сделать, будет подробно разобрано в следующей книге. Какие же меры можно принять самостоятельно после консультации со своим лечащим врачом?

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Бег трусцой в течение 150 минут в неделю снижает систолическое артериальное давление на 4,8 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление на 3,19 мм рт. ст. [238]. 10 000 шагов в сутки снижают систолическое и диастолическое артериальное давление [239, 240, 241, 242, 243, 244]. Избавление от

хронического стресса предупреждает повышение артериального давления [245]. Регулярная практика медитации снижает систолическое артериальное давление на 4,9 мм рт. ст. [246]. Сон в течение пяти и менее часов в сутки повышает артериальное давление у пациентов в возрасте 32–59 лет [247, 248]. Десять недель низкокалорийного питания (сокращение калорий на 20%) приводит к снижению систолического артериального давления со 124 до 111 мм рт. ст., а диастолического артериального давления с 79 до 74 мм рт. ст. [249]. Уменьшение веса тела всего на 7,7 кг снижает систолическое артериальное давление на 6,5 мм рт. ст. [250]. Растет количество исследований, показывающих связь между употреблением продуктов с высоким гликемическим индексом и высоким артериальным давлением. Женщины, которые пьют один стакан сладкого напитка в сутки, имеют более высокое артериальное давление, а замена сладких напитков на несладкие сни-

жает артериальное давление [251, 252, 253, 254, 255]. Оптимизация потребления соли (учитывая, что и недостаток, и избыток ее приводят к негативным последствиям) снижает артериальное давление [256, 257, 258, 259]. Регулярное потребление алкоголя может поднимать артериальное давление и вызывать гипертоническую болезнь у 16% населения [260]. Потребление помидоров снижает систолическое артериальное давление на 5,66 мм рт. ст. [261, 262]. Контролируемые голодания обращают вспять гипертоническую болезнь 3 степени [263]. Прием 10 граммов *инулина* в сутки (например, три чайные ложки растворимого цикория) через 8 недель снижает артериальное давление [264, 265, 266]. Употребление *витамина В₆* немного снижает артериальное давление, поскольку метаболит *витамина В₆* (пиридоксаль-5'-фосфат) участвует в регулировании транспорта кальция в клетку и, вероятно, играет важную роль в контроле артериального давления [267].

Хронический дефицит магния в сыворотке крови (<0,75 ммоль/л) ассоциируется с повышенным риском гипертонии [268, 269].

ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА

Бег трусцой в течение 150 минут в неделю и умеренные тренировки мышц позволяют эффективно снижать ИМТ [238].

Диета, имитирующая голодание, позволяет терять ежемесячно по 2 кг лишнего жира [136]. *Кетогенная диета* (низкоуглеводная диета с высоким содержанием жиров и умеренным содержанием белков) также снижает индекс массы тела [270].

Прием *метформина* (препарата для лечения сахарного диабета 2 типа) позволяет терять в среднем около 1–2 кг веса тела в год [271]. Имеются противопоказания, рекомендуется использовать только после консультации с врачом.

ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Длительные тренировки на выносливость (20 минут в день при частоте сердечных

сокращений 60–80% от максимального значения) снижают ЧСС в покое и смертность [12].

Частоту сердечных сокращений можно также снижать лекарствами по назначению врача, например бета-адреноблокаторами [272].

АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА

Регулярный бег трусцой в течение 3–5 лет сокращает количество АЛТ в крови с 66,3(+/-38,3) Ед/л до 39,6(+/-22,9) Ед/л [273].

Сульфорафан из брокколи при употреблении 100–200 граммов в сутки снижает уровень АЛТ [274, 275].

Метформин, аспирин и таурин понижают количество АЛТ [276, 277, 278, 279]. Прием препаратов необходимо проводить только после консультации с врачом.

ИНДЕКС

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НОМА

Ходьба или бег интенсивностью 60% от максимального потребления кислорода четыре раза в неделю, а также сокращение питания на 400–600 ккал в сутки в те-

чение 4–6 месяцев позволяют снизить уровни глюкозы и инсулина, а также индекс инсулинорезистентности НОМА [280].

Для снижения количества инсулина в крови эффективны похудение [178] и прием некоторых препаратов, например верапамилла (блокатора кальциевых каналов) и пропранолола (бета-адреноблокатора) возможен только под наблюдением врача [63, 281].

ИНТЕРЛЕЙКИН-6

Бег трусцой три раза в неделю в течение шести месяцев снижает уровень интерлейкина-6 [282].

Ежедневное употребление помидоров [283], а также сульфорафан из брокколи при употреблении 100–200 граммов капусты в сутки снижают уровень интерлейкина-6 [88].

Прием любых препаратов без консультации с врачом строго противопоказан. Терапевтические дозы аспирина могут снижать количество вырабатываемого интерлейкина-6, по крайней мере, в культурах клеток и у

мышей [82]. Лечение больных сахарным диабетом 2 типа метформином снижает уровень интерлейкина-6 [85]. Антибиотик доксициклин в дозе 40 мг в сутки [284] и пропранолол снижают количество интерлейкина-6 [88].

СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

Диета, имитирующая голодание, повышает скорость клубочковой фильтрации (СКФ), по крайней мере, у мышей [136].

Также улучшает функцию почек при почечной недостаточности сульфорафан из капусты брокколи, если ее употреблять в свежем виде по 100–200 граммов в сутки [285].

Приём телмисартана (препарата для лечения гипертензии) может приостановить прогрессию диабетической нефропатии или обратить ее вспять [286, 287, 288]. Возможно только под наблюдением врача.

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

Три-четыре беговые тренировки по 60 минут в неделю

снижают уровень мочевой кислоты [289]. Однако медленный бег на 8 км летом при температуре воздуха 24,9–27,8 °С повышает количество мочевой кислоты, повышенная концентрация мочевой кислоты держится 5 часов, а потом возвращается к норме. Бег же при температуре 5,9–11,4 °С уровень мочевой кислоты не повышает [290]. Умеренное употребление кофе (2–3 чашки в сутки) немного задерживает образование мочевой кислоты [291, 292]. Цитрат магния (300–400 мг элементарного магния в сутки) снижает уровень мочевой кислоты [293].

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1 ТИПА

Безопасный, но эффективный способ снизить количество ИФР-1 в крови – это диета, имитирующая голодание [136]. Снижение белка в рационе также снижает уровень ИФР-1 [294]. Применение любых препаратов рекомендуется только после консультации с врачом. Прием *метформина* (500 мг 3 раза в сутки) в те-

чение 3–4 недель уменьшает концентрацию ИФР-1 [295, 296]. Прием *глюкозамина сульфата* (препарата для лечения остеоартроза, 1500 мг в сутки) также снижает уровень ИФР-1 [297].

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК

Бег трусцой в течение 4–6 месяцев в сочетании с сокращением потребления калорий на 400–600 ккал в сутки снижает уровень С-реактивного белка [280]. А дефицит сна повышает его количество [298, 299]. Низкокалорийное питание, похудение и диета, имитирующая голодание, снижают уровень С-реактивного белка [90, 178]. *Сульфорафан* из сырой капусты брокколи (100–200 граммов в сутки) или фильтрованный кофе (1–2 чашки в сутки, не более) также понижают количество СРБ [300, 301, 302]. Чем выше в плазме крови уровень *витамина В₆*, тем ниже уровень С-реактивного белка [303]. Лечение *телмисартаном* (возможно только под наблюдением врача)

немного снижает концентрацию СРБ [304, 305].

ЛИПОПРОТЕИНЫ

Бег или ходьба на 25–30 км суммарно в неделю повышает уровень ЛПВП [306]. Чтобы снизить уровень ЛПНП, необходимо [306]:

- употреблять оливковое масло (доля его жиров может составлять 15–20% от общего потребления калорий при доле всех жиров – 25–35%);
 - сделать упор в питании на пищевые волокна, присутствующие в бобовых, овощах и цельных злаках;
 - употреблять пищу с низким гликемическим индексом;
 - 2–3 раза в неделю есть рыбу;
 - избегать жареного;
 - избегать повышения индекса массы тела выше 25 кг/м²;
 - ежедневно употреблять напиток цикория [307].
- Статины* (принимают только по назначению врача) снижают уровень ЛПНП, а также существенно уменьшают смертность и риск ИБС и инсульта

во всех возрастных группах, независимо от уровня артериального давления [157].

ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН

Бег трусцой 150 минут в неделю снижает уровень гликированного гемоглобина не хуже, чем интенсивная сахароснижающая лекарственная терапия [308].

Для сокращения количества гликированного гемоглобина в крови нужно исключить из рациона все жареное, печеное и копченое. Особенно если это жареные или запеченные продукты животного происхождения или с содержанием большого количества жира, поскольку такая пища содержит много конечных продуктов гликирования, которые повышают уровень гликированного гемоглобина [309]. Также необходимо сокра-

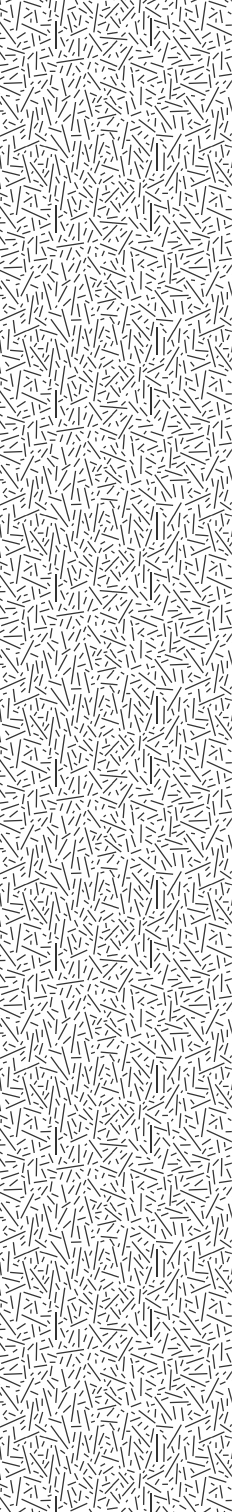
тить потребление быстрых углеводов (джемы, сладости, мед, сухофрукты) до 5% от калорийности рациона [310]. Употребление напитка из цикория (три чайные ложки сухого порошка в сутки) через 8 недель уменьшает концентрацию гликированного гемоглобина в крови на 10,5%. Диета, имитирующая голодание, также снижает уровень гликированного гемоглобина [136]. Сульфорафан из капусты брокколи при употреблении брокколи по 100–200 граммов в сутки понижает количество гликированного гемоглобина [311, 312, 313]. Прием *телмисартана*, *витамина В₆* или *метформина* снижает уровень гликированного гемоглобина [314, 315, 316, 317]. Имеются противопоказания, прием возможен только под наблюдением врача.

ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА

Бег трусцой в течение 5–6 часов в неделю на протяжении 12 месяцев вызывает регресс большей части коронарной бляшки [179].

У людей с ожирением потеря веса (–16 кг) уменьшает толщину КИМ на 0,03 мм за 2 года [177]. Длительное низкокалорийное питание (в течение нескольких лет) снижает толщину КИМ артерий на 40% [178].

Трехмесячный совместный курс *телмисартана* (20–40 мг) и *розувастатина* (для понижения уровня ЛПНП, 20 мг) снижает толщину КИМ на 0,05 мм у больных гипертонической болезнью [318]. Прием любых медицинских препаратов следует производить под наблюдением врача.



ПОСЛЕСЛОВИЕ

ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ СТАРЕНИЯ очень актуальна и находится на начальном этапе своего развития. В медицине существует несколько подходов к лечению заболеваний. Конечно, идеальным вариантом является воздействие на первопричину – этиотропное лечение. Оно используется, когда причина точно известна, доказана, найдены способы ее устранить. Второй вид – патогенетическое лечение, когда терапия направлена на механизмы развития заболевания и найдены способы воздействия на них. Патогенетическое лечение используют при невозможности этиотропной терапии.

Но в медицине широко применяют также и симптоматическое лечение, проводимое при невозможности, в силу разных причин, проведения этиотропной и патогенетической терапии. Оно заключается в снятии симптомов заболевания и, как правило, используется в дополнение к первым двум видам лечения. Довольно долгое время человечество больше использовало именно последний вид терапии, поскольку состояние науки было таково, что лечение подбиралось эмпирическим путем. На сегодняшний день в медицине вполне официально используются все эти виды терапии. Но вот прямо сейчас люди стареют и надо как-то реагировать.

Да, на данном этапе развития науки этиологическое лечение старения невозможно, поскольку не изучена причина старения; мы можем лишь делать попытки отследить патогенетические механизмы. Это тоже пока до конца не сделано, потому что старение слишком сложно и многофакторно, в нем задействовано огромное количество биохимических и физиологических процессов, взаимовлияние которых требует изучения. Все это не означает, что сейчас не нужно совсем ничего делать, если уже есть какие-то данные и можно их использовать. Авторы не ставят перед собой задачу определения биологического возраста челове-

ка, поскольку мы не видим в такой работе практической пользы. Наша цель в борьбе со старением — максимальное увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Для этого мы хотим выявить наиболее важные параметры, которые изменяются в процессе старения, найти их оптимальные уровни и научиться удерживать биохимические и физиологические показатели в пределах этих значений. Мы начинаем с базового уровня, и очевидно, что диагностика старения будет совершенствоваться с каждым годом.

Перед современной наукой пока больше вопросов, чем ответов, еще предстоит открыть глубинные механизмы или их комплексы, запускающие процесс старения организма, а также факторы, влияющие на него. Однако уже сегодня накоплено достаточно много информации об изменениях биохимических и физиологических показателей организма в процессе старения, а также при заболеваниях, сопровождающих старение. Следовательно,

мы уже сейчас можем отслеживать эти изменения и пытаться регулировать их. Существуют маркеры, поддерживающие уровень которых в диапазоне определенных значений, присущих человеку в молодом возрасте, можно сохранить или улучшить состояние здоровья, продлить жизнь и замедлить старение. Именно на них и акцентировано наше внимание в данном издании.

Однако есть и такие маркеры, которые являются лишь показателями старения. Изменяя их, мы не продлим жизнь и даже можем сократить ее. В диагностику старения целесообразно включать маркеры, воздействуя на которые можно замедлить старение и продлить жизнь, либо косвенно указывающие на причины старения, которыми можно управлять. Поскольку организм представляет собой сложную многофакторную систему, необходимо учитывать многообразные взаимодействия и взаимовлияние его составляющих. Это требует продолжения исследований в этой области.

К примеру, с одной стороны, активность ядерного фермента PARP1 (который отвечает за восстановление ДНК) в лейкоцитах клеток коррелирует с максимальной продолжительностью жизни вида [321]. С другой стороны, PARP1 защищает от поломок также ДНК раковых клеток, в результате повышения PARP1 может развиваться онкологическое заболевание. В последние годы ученые приходят к выводу, что временное или точечное подавление PARP можно использовать для профилактики рака [332]. Другой пример — дегидроэпиандростерон (DHEA) — полифункциональный стероидный гормон, выработка которого в организме с возрастом снижается. Возрастное снижение секреции DHEA, наблюдаемое также у долгожителей, не считается негативным фактором в отношении успешного старения в сравнении со здоровыми пожилыми людьми [333]. Кросс-секционные исследования показывают, что более низкие уровни DHEA связаны с сердечно-сосудистыми, ког-

нитивными и сексуальными нарушениями у женщин, однако его искусственное повышение не снижает смертность и не замедляет старение [334]. Вполне возможно, что смертность при более низком уровне этого гормона может быть выше от других причин старения, а DHEA может быть маркером этих процессов, но не причиной. Многие веб-сайты продвигают DHEA как омолаживающее средство, а в некоторых странах его продают как БАД. Последние клинические испытания добавок DHEA не смогли показать какой-либо их пользы для здоровья женщин в постменопаузе [334], [335], даже есть данные, что при их использовании повышается риск развития рака [336], [337], [338], [339]. В процессе старения также происходит снижение уровня мужского полового гормона тестостерона. Правильно ли поступают те, кто делает себе инъекции тестостерона для продления молодости? Дело в том, что тестостерон ускоряет старение [340], [341], [342], [343], [344]. Мета-анали-

зы показывают, что, если в процессе старения уровень тестостерона становится ниже 10–12 нмоль/л, это повышает смертность. Если же содержание тестостерона не ниже этого значения, специально повышать его инъекциями тестостерона не стоит. Уровень гормона может повыситься, если человек начнет вести правильный образ жизни, избавится от лишнего веса и будет хорошо высыпаться. Нецелесообразно и даже опасно проводить заместительную гормональную терапию (ЗГТ) тестостероном человеку без явных показаний (когда уровень тестостерона ниже нормы вследствие заболевания яичек, гипофиза и др.). При лечении тестостероном существует серьезный риск для здоровья, в особенности для сердечно-сосудистой и нервной систем, системы свертывания крови, поэтому терапию можно проводить строго по назначению и под контролем врача [345], [346], [347], [348]. В 2016 году было проведено исследование, которое показало по-

тенциальный вред лечения тестостероном даже мужчин с гипогонадизмом (пониженной выработкой мужских половых гормонов) [349]. Еще одним ярким примером может служить такой показатель, как гормон роста. Уровень гормона роста понижается с возрастом, его повышение дает временное преимущество, способствует улучшению регенерации хрящевой ткани суставов и пр. У людей с сильно пониженным содержанием в крови этого гормона повышался уровень «плохого» холестерина ЛПНП, индекс массы тела, а также риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, снижался «хороший» холестерин ЛПВП. При этом состоянии было предложено использовать заместительную гормональную терапию, началась пропаганда антивозрастной терапии гормоном роста. И хотя такое лечение улучшало показатели холестерина и способствовало снижению массы тела, его влияние на смертность до конца не определено. Оказалось, что

животные с дефицитом рецепторов гормона роста либо самого гормона роста живут дольше, повышенные уровни гормона роста у животных коррелировали с повышением смертности. Стоит заметить, что люди с акромегалией (при которой уровень гормона роста в крови повышен) имеют хорошие показатели холестерина, низкий индекс массы тела, но в 2 раза большую смертность, чем здоровые. Смертность у таких больных гораздо выше, чем у людей с

сильно пониженным содержанием этого гормона [350]. Исследование, проведенное в 2014 году, показало, что при более низком уровне гормона роста в процессе старения наблюдался более высокий индекс массы тела, более высокий уровень холестерина (выше ЛПНП, ниже ЛПВП), но более низкая смертность и заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями. А заместительная терапия гормоном роста с целью продлить жизнь, наоборот, может сократить ее продол-

жительность у возрастных пациентов [350]. Таким образом, не все показатели маркеров старения нужно приводить к исходному значению, свойственному молодому организму, практическую ценность имеют только такие маркеры старения, которые позволяют нам при их коррекции снижать смертность и замедлять старение либо косвенно указывают на другие его причины, которыми можно управлять. Именно такие маркеры мы включили в данную книгу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Law, N. Wald, J. Morris. (2003). [Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy](#). *Health Technol. Assess.* **7**;
2. Prospective Studies Collaboration. (2002). [Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies](#). *The Lancet.* **360**, 1903–1913;
3. A.V. Chobanian, G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green et. al. (2003). [Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure](#). *Hypertension.* **42**, 1206–1252;
4. [Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks](#). (2009). *WHO*;
5. Krishnan Bhaskaran, Ian Douglas, Harriet Forbes, Isabel dos-Santos-Silva, David A. Leon, Liam Smeeth. (2014). [Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults](#). *The Lancet.* **384**, 755–765;
6. Andrew Stokes, Samuel H. Preston. (2015). [Smoking and reverse causation create an obesity paradox in cardiovascular disease](#). *Obesity.* **23**, 2485–2490;
7. Gunilla Ringbäck Weitoft, Mats Eliasson, Måns Rosén. (2008). [Underweight, overweight and obesity as risk factors for mortality and hospitalization](#). *Scand. J. Public Health.* **36**, 169–176;
8. Prospective Studies Collaboration. (2009). [Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies](#). *The Lancet.* **373**, 1083–1096;
9. Katherine M. Flegal. (2005). [Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity](#). *JAMA.* **293**, 1861;
10. James R. Cerhan, Steven C. Moore, Eric J. Jacobs, Cari M. Kitahara, Philip S. Rosenberg et. al. (2014). [A Pooled Analysis of Waist Circumference and Mortality in 650,000 Adults](#). *Mayo Clinic Proceedings.* **89**, 335–345;
11. Bríain ó. Hartaigh, Heather G. Allore, Mark Trentalange, Gail McAvay, Stefan Pilz et. al. (2015). [Elevations in time-varying resting heart rate predict subsequent all-cause mortality in older adults](#). *Eur. J. Prev. Cardiolog.* **22**, 527–534;
12. James B. Carter, Eric W. Banister, Andrew P. Blaber. (2003). [Effect of Endurance Exercise on Autonomic Control of Heart Rate](#). *Sports Medicine.* **33**, 33–46;
13. Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm, Jeffrey S. Borer, Ian Ford et. al. (2010). [Ivabradine and outcomes](#)

- [in chronic heart failure \(SHIFT\): a randomised placebo-controlled study](#). *The Lancet*. **376**, 875–885;
14. Sarah E.R. Bailey, Obioha C. Ukoumunne, Elizabeth A. Shephard, Willie Hamilton. (2017). [Clinical relevance of thrombocytosis in primary care: a prospective cohort study of cancer incidence using English electronic medical records and cancer registry data](#). *Br. J. Gen. Pract.* **67**, e405–e413;
 15. Paul B. Watkins, Neil Kaplowitz, John T. Slattery, Connie R. Colonese, Salvatore V. Colucci et. al. (2006). [Aminotransferase Elevations in Healthy Adults Receiving 4 Grams of Acetaminophen Daily](#). *JAMA*. **296**, 87;
 16. D.G. Le Couteur, F.M. Blyth, H.M. Creasey, D.J. Handelsman, V. Naganathan et. al. (2010). [The Association of Alanine Transaminase With Aging, Frailty, and Mortality](#). *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. **65A**, 712–717;
 17. Eran Elinav, Iddo Z. Ben-Dov, Elizabeth Ackerman, Alexander Kiderman, Frida Glikberg et. al. (2005). [Correlation Between Serum Alanine Aminotransferase Activity and Age: An Inverted U Curve Pattern](#). *Am. J. Gastroenterology*. **100**, 2201–2204;
 18. Ian Ford, Simon P. Mooijaart, Suzanne Lloyd, Heather M. Murray, Rudi G.J. Westendorp et. al. (2011). [The inverse relationship between alanine aminotransferase in the normal range and adverse cardiovascular and non-cardiovascular outcomes](#). *International Journal of Epidemiology*. **40**, 1530–1538;
 19. E. Ramaty, E. Maor, N. Peltz-Sinvani, A. Brom, A. Grinfeld et. al. (2014). [Low ALT blood levels predict long-term all-cause mortality among adults. A historical prospective cohort study](#). *European Journal of Internal Medicine*. **25**, 919–921;
 20. William Marshall. (2010). [Albumin \(serum, plasma\)](#). *Association for Clinical Biochemistry UK*;
 21. Masaki T, Matsuura T, Ohkawa K, Miyamura T, Okazaki I, Watanabe T, Suzuki T. (2006). [All-trans retinoic acid down-regulates human albumin gene expression through the induction of C/EBPbeta-LIP](#). *Biochem J*. 2006 Jul 15;397(2):345-53
 22. H. Pasantes-Morales, C.E. Wright, G.E. Gaull. (1984). [Protective Effect of Taurine, Zinc and Tocopherol on Retinol-Induced Damage in Human Lymphoblastoid Cells](#). *The Journal of Nutrition*. **114**, 2256–2261;
 23. Felipe Cabezas, Jonathan Lagos, Carlos Céspedes, Carlos P. Vio, Miguel Bronfman, María-Paz Marzolo. (2011). [Megalin/LRP2 Expression Is Induced by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor -Alpha and -Gamma: Implications for PPARs' Roles in Renal Function](#). *PLoS ONE*. **6**, e16794;
 24. Sander Kersten. (2008). [Peroxisome Proliferator Activated Receptors and Lipoprotein Metabolism](#). *PPAR Research*. **2008**, 1–11;
 25. C. Janani, B.D. Ranjitha Kumari. (2015). [PPAR gamma gene – A review](#). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. **9**, 46–50;
 26. Jin Lee, Eun Mi Hong, Dong Hee Koh, Min Ho Choi, Hyun Joo Jang et. al. (2010). [HMG-CoA Reductase Inhibitors \(Statins\) Activate Expression of PPARα/PPARγ and ABCA1 in Cultured Gallbladder Epithelial Cells](#). *Dig. Dis. Sci*. **55**, 292–299;
 27. Jin Lee, Aimee Tauscher, Dong Wan Seo, John F. Oram, Rahul Kuver. (2003). [Cultured gallbladder epithelial cells synthesize apolipoproteins A-I and E](#). *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. **285**, G630–G641;
 28. Peter Tontonoz, Bruce M. Spiegelman. (2008). [Fat and Beyond: The Diverse Biology of PPARγ](#). *Annu. Rev. Biochem.* **77**, 289–312;
 29. Maria-Chiara Corti. (1994). [Serum Albumin Level and Physical Disability as Predictors of Mortality in Older Persons](#). *JAMA*. **272**, 1036;

30. Tomonori Okamura, Takehito Hayakawa, Atsushi Ho- zawa, Takashi Kadowaki, Yoshitaka Murakami et. al. (2008). [Lower Levels of Serum Albumin and Total Choles- terol Associated with Decline in Activities of Daily Living and Excess Mortality in a 12-Year Cohort Study of Elderly Japanese](#). *Journal of the American Geriatrics Society*. **56**, 529–535;
31. Marie A. Bernard, Paul A. Nakonezny, T. Michael Kashner. (1998). [The Effect of Vitamin B₁₂ Deficiency on Older Veterans and Its Relationship to Health](#). *Journal of the American Geriatrics Society*. **46**, 1199–1206;
32. Teodoro Bottiglieri. (2009). [Folate, Vitamin B₁₂, and Neuro- psychiatric Disorders](#). *Nutrition Reviews*. **54**, 382–390;
33. Robert Clarke. (2008). [B-vitamins and prevention of dementia](#). *Proc. Nutr. Soc.* **67**, 75–81;
34. C.C. Tangney, N.T. Aggarwal, H. Li, R.S. Wilson, C. De- Carli et. al. (2011). [Vitamin B₁₂, cognition, and brain MRI measures: A cross-sectional examination](#). *Neurology*. **77**, 1276–1282;
35. H.-X. Wang, A. Wahlin, H. Basun, J. Fastbom, B. Winblad, L. Fratiglioni. (2001). [Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer’s disease](#). *Neurology*. **56**, 1188–1194;
36. A. McCaddon, B. Regland, P. Hudson, G. Davies. (2002). [Functional vitamin B₁₂ deficiency and Alzheimer dis- ease](#). *Neurology*. **58**, 1395–1399;
37. [Vitamin B₁₂. Fact Sheet for Health Professionals](#). (2016). *National Institutes of Health (USA)*;
38. Oh R., Brown D.L. (2003). [Vitamin B₁₂ deficiency](#). *Am. Fam. Physician*. **67**, 979–986;
39. N. Sethi, E. Robilotti, Y. Sadan. (2004). [Neurological Mani- festations Of Vitamin B₁₂ Deficiency](#). *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. **2(1)**;
40. Eussen S.J., de Groot L.C., Joosten L.W., Bloo R.J., Clarke R., Ueland P.M. et al. (2006). [Effect of oral vitamin B₁₂ with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B₁₂ deficiency: a randomized, placebo-controlled trial](#). *Am. J. Clin. Nutr.* **84**, 361–370;
41. Anne-Mette Hvas, Svend Juul, Lise Lauritzen, Ebba Nexø, Jørgen Ellegaard. (2004). [No effect of vitamin B₁₂ treat- ment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study](#). *Journal of Affective Disor- ders*. **81**, 269–273;
42. VITAL Trial Collaborative Group. (2003). [Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of demen- tia](#). *J. Intern. Med.* **254**, 67–75;
43. J.H. Kang, N. Cook, J. Manson, J.E. Buring, C.M. Albert, F. Grodstein. (2008). [A trial of B vitamins and cognitive function among women at high risk of cardiovascular disease](#). *American Journal of Clinical Nutrition*. **88**, 1602–1610;
44. Paul S. Aisen. (2008). [High-Dose B Vitamin Supple- mentation and Cognitive Decline in Alzheimer Dis- ease](#). *JAMA*. **300**, 1774;
45. Ethan M. Balk. (2007). [Vitamin B₆, B₁₂, and Folic Acid Supplementation and Cognitive Function](#). *Arch. Intern. Med.* **167**, 21;
46. M.J. Burton, C.J. Doree. (2003). [Ear drops for the removal of ear wax](#);
47. Reem Malouf, John Grimley Evans. (2008). [Folic acid with or without vitamin B₁₂ for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people](#). *Cochrane Database of Systematic Reviews*;
48. Yiting Zhang, Nathaniel W. Hodgson, Malav S. Trivedi, Hamid M. Abdolmaleky, Margot Fournier et. al. (2016). [De- creased Brain Levels of Vitamin B₁₂ in Aging, Autism and Schizophrenia](#). *PLoS ONE*. **11**, e0146797;
- 48a. Neuronal amyloid- β accumulation within cholinergic basal forebrain in ageing and Alzheimer’s disease. Baker-Nigh

- A., Vahedi S., Goetz E. et al. // *Brain*, Vol. 138, Issue 6, 2015, Pages 1722–1737. <https://doi.org/10.1093/brain/awv024> 26 February 2015 <https://academic.oup.com/brain/article/138/6/1722/2847057>.
49. C.C. Tangney, Y. Tang, D.A. Evans, M.C. Morris. (2009). [Biochemical indicators of vitamin B₁₂ and folate insufficiency and cognitive decline](#). *Neurology*. **72**, 361–367;
 50. Dale E. Bredesen. (2014). [Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program](#). *Aging*. **6**, 707–717;
 51. Johan Frederik Berg Arendt, Lars Pedersen, Ebba Nexø, Henrik Toft Sørensen. (2013). [Elevated Plasma Vitamin B₁₂ Levels as a Marker for Cancer: A Population-Based Cohort Study](#). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. **105**, 1799–1805;
 52. Dilia Giuggioli, M. Colaci, G. Cassone, P. Fallahi, F. Lumetti et. al. (2017). [Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature](#). *Clin. Rheumatol*. **36**, 583–590;
 53. R. Rizzoli, S. Boonen, M.-L. Brandi, O. Bruyère, C. Cooper et. al. (2013). [Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis \(ESCEO\)](#). *Current Medical Research and Opinion*. **29**, 305–313;
 54. Cedric F. Garland, June Jiwon Kim, Sharif Burgette Mohr, Edward Doerr Gorham, William B. Grant et. al. (2014). [Meta-analysis of All-Cause Mortality According to Serum 25-Hydroxyvitamin D](#). *Am. J. Public Health*. **104**, e43–e50;
 55. Dimitrios T. Papadimitriou. (2017). [The Big Vitamin D Mistake](#). *J. Prev. Med. Public Health*. **50**, 278–281;
 56. Cedric F. Garland, Edward D. Gorham, Sharif B. Mohr, Frank C. Garland. (2009). [Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective](#). *Annals of Epidemiology*. **19**, 468–483;
 57. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M., Recker R.R., Heaney R.P. (2007). [Vitamin D and calcium supplementa-](#)
 - [tion reduces cancer risk: results of a randomized trial](#). *Am. J. Clin. Nutr.* **85**, 1586–1591;
 58. [Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D](#). Washington (DC): National Academies Press, 2011;
 59. Dimitrios T. Papadimitriou. (2017). [The Big Vitamin D Mistake](#). *J. Prev. Med. Public Health*. **50**, 278–281;
 60. K.J. Ausk, E.J. Boyko, G.N. Ioannou. (2010). [Insulin Resistance Predicts Mortality in Nondiabetic Individuals in the U.S.](#) *Diabetes Care*. **33**, 1179–1185;
 61. Gianluca Perseghin, Giliola Calori, Guido Lattuada, Francesca Ragogna, Erika Dugnani et. al. (2012). [Insulin resistance/hyperinsulinemia and cancer mortality: the Cremona study at the 15th year of follow-up](#). *Acta Diabetol.* **49**, 421–428;
 62. Zhu T.H., Yin W., Gao S.W. (2004). [The effect of Ca²⁺ channel blocker on insulin secretion in rat pancreatic islet cells](#). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. **43**, 29–32;
 63. F. Baş, F. Darendeliler, D. Demirkol, R. Bundak, N. Saka, H. Günöz. (1999). [Successful Therapy with Calcium Channel Blocker \(Nifedipine\) in Persistent Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy](#). *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. **12**;
 64. Claus Brandt, Bente K. Pedersen. (2010). [The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases](#). *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. **2010**, 1–6;
 65. Kaoru Tominaga. (2015). [The emerging role of senescent cells in tissue homeostasis and pathophysiology](#). *Pathobiology of Aging & Age-related Diseases*. **5**, 27743;
 66. Yusuke Kanda, Mitsuhiro Osaki, Futoshi Okada. (2017). [Chemopreventive Strategies for Inflammation-Related Carcinogenesis: Current Status and Future Direction](#). *IJMS*. **18**, 867;
 67. Che Dehai, Pan Bo, Tian Qiang, Shang Lihua, Liu Fang et. al. (2014). [Enhanced invasion of lung adenocarcinoma](#)

- cells after co-culture with THP-1-derived macrophages via the induction of EMT by IL-6. *Immunology Letters*. **160**, 1–10;
68. Bàrbara Castellana, Trond Aasen, Gema Moreno-Bueno, Sandra E. Dunn, Santiago Ramón y Cajal. (2015). [Interplay between YB-1 and IL-6 promotes the metastatic phenotype in breast cancer cells](#). *Oncotarget*. **6**;
69. Artemisia Kakourou, Charalampia Koutsoumpa, David S. Lopez, Judith Hoffman-Bolton, Gary Bradwin et. al. (2015). [Interleukin-6 and risk of colorectal cancer: results from the CLUE II cohort and a meta-analysis of prospective studies](#). *Cancer Causes Control*. **26**, 1449–1460;
70. Geng Tian, Jia Mi, Xiaodan Wei, Dongmei Zhao, Lingyan Qiao et. al. (2015). [Circulating interleukin-6 and cancer: A meta-analysis using Mendelian randomization](#). *Sci. Rep*. **5**;
71. Yusuke Kanda, Mitsuhiro Osaki, Futoshi Okada. (2017). [Chemopreventive Strategies for Inflammation-Related Carcinogenesis: Current Status and Future Direction](#). *IJMS*. **18**, 867;
72. Qu Chen, Bin Xu, Lei Lan, Da Yang, Min Yang et. al. (2017). [High mRNA expression level of IL-6R was associated with better prognosis for patients with ovarian cancer: a pooled meta-analysis](#). *Sci. Rep*. **7**;
73. Martin Whitham, Mark A. Febbraio. (2016). [The ever-expanding myokine: discovery challenges and therapeutic implications](#). *Nat. Rev. Drug Discov*. **15**, 719–729;
74. Kristian Karstoft, Bente K. Pedersen. (2016). [Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ](#). *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. **19**, 270–275;
75. Neha Mathur, Bente Klarlund Pedersen. (2008). [Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation](#). *Mediators of Inflammation*. **2008**, 1–6;
76. Eileen McNeill, Keith M. Channon, David R. Greaves. (2010). [Inflammatory cell recruitment in cardiovascular disease: murine models and potential clinical applications](#). *Clin. Sci*. **118**, 641–655;
77. David A. Raichlen, Gene E. Alexander. (2014). [Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan](#). *Trends in Neurosciences*. **37**, 247–255;
78. Ayman A. Hussein, John S. Gottdiener, Traci M. Bartz, Nona Sotoodehnia, Christopher DeFilippi et. al. (2013). [Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: The Cardiovascular Health Study](#). *Heart Rhythm*. **10**, 1425–1432;
79. J.M. Luna, Y.P. Moon, K.M. Liu, S. Spitalnik, M.C. Paik et. al. (2014). [High-Sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6-Dominant Inflammation and Ischemic Stroke Risk: The Northern Manhattan Study](#). *Stroke*. **45**, 979–987;
80. Monika Puzianowska-Kuźnicka, Magdalena Owczarż, Katarzyna Wieczorowska-Tobis, Paweł Nadrowski, Jerzy Chudek et. al. (2016). [Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study](#). *Immun. Ageing*. **13**;
81. Wan-Ying Li, Fei-Mi Li, Yu-Fu Zhou, Zhong-Min Wen, Juan Ma et. al. (2016). [Aspirin down Regulates Hecpudin by Inhibiting NF-κB and IL6/JAK2/STAT3 Pathways in BV-2 Microglial Cells Treated with Lipopolysaccharide](#). *IJMS*. **17**, 1921;
82. Elisa Brighenti, Ferdinando Antonino Giannone, Francesca Fornari, Carmine Onofrillo, Marzia Govoni et. al. (2016). [Therapeutic dosages of aspirin counteract the IL-6 induced pro-tumorigenic effects by slowing down the ribosome biogenesis rate](#). *Oncotarget*. **7**;
83. Chul Kim, Xuehong Zhang, Andrew T. Chan, Howard D. Sesso, Nader Rifai et. al. (2016). [Inflammatory biomarkers, aspirin, and risk of colorectal cancer: Findings from the physicians' health study](#). *Cancer Epidemiology*. **44**, 65–70;
84. Ming-Min Chung, Christopher J. Nicol, Yi-Chuan Cheng, Kuan-Hung Lin, Yen-Lin Chen et. al. (2017). [Metformin](#)

- activation of AMPK suppresses AGE-induced inflammatory response in hNSCs. *Experimental Cell Research*. **352**, 75–83;
85. Wei Chen, Xiaojie Liu, Shandong Ye. (2016). [Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes](#). *J. Inflamm.* **13**;
86. Hana Malínská, Olena Oliyarnyk, Vojtěch Škop, Jan Šilhavý, Vladimír Landa et. al. (2016). [Effects of Metformin on Tissue Oxidative and Dicarbonyl Stress in Transgenic Spontaneously Hypertensive Rats Expressing Human C-Reactive Protein](#). *PLoS ONE*. **11**, e0150924;
87. Xiaoyun Tang, Xianyan Wang, Yuan Y. Zhao, Jonathan M. Curtis, David N. Brindley. (2017). [Doxycycline attenuates breast cancer related inflammation by decreasing plasma lysophosphatidate concentrations and inhibiting NF-κB activation](#). *Mol. Cancer*. **16**;
88. Ming Li, Wenping Yao, Shenqiang Li, Juan Xi. (2015). [Nor-epinephrine induces the expression of interleukin-6 via β-adrenoreceptor-NAD\(P\)H oxidase system -NF-κB dependent signal pathway in U937 macrophages](#). *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **460**, 1029–1034;
89. E.R. Hahm, S.V. Singh. (2010). [Sulforaphane Inhibits Constitutive and Interleukin-6-Induced Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 3 in Prostate Cancer Cells](#). *Cancer Prevention Research*. **3**, 484–494;
90. Min Wei, Sebastian Brandhorst, Mahshid Shelehchi, HaMed. Mirzaei, Chia Wei Cheng et. al. (2017). [Fasting-mimicking diet and markers/risk factors for aging, diabetes, cancer, and cardiovascular disease](#). *Sci. Transl. Med.* **9**, eaai8700;
91. Manuel Heras, María José Fernández-Reyes. (2017). [Concentraciones séricas de potasio: importancia de la normopotasemia](#). *Medicina Clínica*. **148**, 562–565;
92. Sehoon Park, Seon Ha Baek, Sung Woo Lee, Anna Lee, Ho Jun Chin et. al. (2017). [Elevated baseline potassium level within reference range is associated with worse clinical outcomes in hospitalised patients](#). *Sci. Rep.* **7**;
93. Taehee Kim, Connie M. Rhee, Elani Streja, Melissa Soohoo, Yoshitsugu Obi et. al. (2017). [Racial and Ethnic Differences in Mortality Associated with Serum Potassium in a Large Hemodialysis Cohort](#). *Am. J. Nephrol.* **45**, 509–521;
94. Zhaoran Chen, Bi Huang, Haisong Lu, Zhenhua Zhao, Rutai Hui et. al. (2017). [The effect of admission serum potassium levels on in-hospital and long-term mortality in type A acute aortic dissection](#). *Clinical Biochemistry*. **50**, 843–850;
95. Chiara Donfrancesco, Simonetta Palleschi, Luigi Palmieri, Barbara Rossi, Cinzia Lo Noce et. al. (2013). [Estimated Glomerular Filtration Rate, All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases Incidence in a Low Risk Population: The MATISS Study](#). *PLoS ONE*. **8**, e78475;
96. Sabina Zambon, Stefania Maggi, Silvia Zanoni, Giovanna Romanato, Marianna Noale et. al. (2012). [Association of single measurement of estimated glomerular filtration rate and non-quantitative dipstick proteinuria with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly. Results from the Progetto Veneto Anziani \(Pro.V.A.\) Study](#). *Atherosclerosis*. **220**, 201–207;
97. S.W. Oh, S.H. Baek, Y.C. Kim, H.S. Goo, N.J. Heo et. al. (2012). [Mild decrease in estimated glomerular filtration rate and proteinuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality in the general population](#). *Nephrology Dialysis Transplantation*. **27**, 2284–2290;
98. P. Muntner, C.B. Bowling, L. Gao, D. Rizk, S. Judd et. al. (2011). [Age-Specific Association of Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate and Albuminuria with All-Cause Mortality](#). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. **6**, 2200–2207;

99. Muntner P., He J., Hamm L., Loria C., Whelton P.K. (2002). [Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States](#). *J. Am. Soc. Nephrol.* **13**, 745–53;
100. Amanda J. Cox, Fang-Chi Hsu, J. Carr, Barry I. Freedman, Donald W. Bowden. (2013). [Glomerular filtration rate and albuminuria predict mortality independently from coronary artery calcified plaque in the Diabetes Heart Study](#). *Cardiovasc Diabetol.* **12**, 68;
101. Guruprasad Manjunath, Hocine Tighiouart, Josef Coresh, Bonnie Macleod, Deeb N. Salem et. al. (2003). [Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly](#). *Kidney International.* **63**, 1121–1129;
102. S.J. Weinstein, K. Mackrain, R.Z. Stolzenberg-Solomon, J. Selhub, J. Virtamo, D. Albanes. (2009). [Serum Creatinine and Prostate Cancer Risk in a Prospective Study](#). *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* **18**, 2643–2649;
103. Michael S. Donaldson. (2015). [Vitamin K: The missing link to prostate health](#). *Medical Hypotheses.* **84**, 219–222;
104. Nimptsch K., Rohrmann S., Linseisen J. (2008). [Dietary intake of vitamin K and risk of prostate cancer in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition \(EPIC-Heidelberg\)](#). *Am. J. Clin. Nutr.* **87**, 985–992;
105. P. Cirillo, W. Sato, S. Reungjui, M. Heinig, M. Gersch et. al. (2006). [Uric Acid, the Metabolic Syndrome, and Renal Disease](#). *Journal of the American Society of Nephrology.* **17**, S165–S168;
106. Theodore J. Angelopoulos, Joshua Lowndes, Linda Zukley, Kathleen J. Melanson, Von Nguyen et. al. (2009). [The Effect of High-Fructose Corn Syrup Consumption on Triglycerides and Uric Acid](#). *The Journal of Nutrition.* **139**, 1242S-1245S;
107. Scott C. Howard, Deborah P. Jones, Ching-Hon Pui. (2011). [The Tumor Lysis Syndrome](#). *N. Engl. J. Med.* **364**, 1844–1854;
108. Domenic A. Sica. (2004). [Diuretic-Related Side Effects: Development and Treatment](#). *J. Clin. Hypertension.* **6**, 532–540;
109. Chihiro Kaneko, Jiro Ogura, Shunichi Sasaki, Keisuke Okamoto, Masaki Kobayashi et. al. (2017). [Fructose suppresses uric acid excretion to the intestinal lumen as a result of the induction of oxidative stress by NADPH oxidase activation](#). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.* **1861**, 559–566;
110. Roswitha Siener, Albrecht Hesse. (2003). [The effect of a vegetarian and different omnivorous diets on urinary risk factors for uric acid stone formation](#). *European Journal of Nutrition.* **42**, 332–337;
111. Jay P. Garg, Scott Chasan-Taber, Andrew Blair, Melissa Plone, Juergen Bommer et. al. (2005). [Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: A randomized clinical trial](#). *Arthritis Rheum.* **52**, 290–295;
112. Pascal Richette, Thomas Bardin. (2010). [Gout](#). *The Lancet.* **375**, 318–328;
113. Lan X. Chen, H. Ralph Schumacher. (2008). [Gout](#). *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* **14**, S55–S62;
114. Michael H. Alderman. (2001). [Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease](#). *Current Science Inc.* **3**, 184–189;
115. Jing Fang, Michael H. Alderman. (2000). [Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality](#). *JAMA.* **283**, 2404;
116. Ambarish Dutta, William Henley, Luke C. Pilling, Robert B. Wallace, David Melzer. (2013). [Uric Acid Measurement Improves Prediction of Cardiovascular Mortality in Later Life](#). *J. Am. Geriatr. Soc.* **61**, 319–326;
117. Claudio Borghi, Federico Maria Verardi, Ilenia Pareo, Crescenzo Bentivenga, Arrigo F.G. Cicero. (2014). [Hyper-](#)

- [uricemia and cardiovascular disease risk](#). *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. **12**, 1219–1225;
118. Paolo Emilio Puddu, Giancarlo Bilancio, Oscar Terradura Vagnarelli, Cinzia Lombardi, Mario Mancini et. al. (2014). [Serum uric acid and eGFR_CKDEPI differently predict long-term cardiovascular events and all causes of deaths in a residential cohort](#). *International Journal of Cardiology*. **171**, 361–367;
119. Michael A. Schwarzschild, Alberto Ascherio, M. Flint Beal, Merit E. Cudkowicz, Gary C. Curhan et. al. (2014). [Inosine to Increase Serum and Cerebrospinal Fluid Urate in Parkinson Disease](#). *JAMA Neurol*. **71**, 141;
120. Tian Zuo, Xuehui Liu, Lu Jiang, Shuai Mao, Xin Yin, Liheng Guo. (2016). [Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies](#). *BMC Cardiovasc Disord*. **16**;
121. Eunjeong Kang, Seung-sik Hwang, Dong Ki Kim, Kook-Hwan Oh, Kwon Wook Joo et. al. (2017). [Sex-specific Relationship of Serum Uric Acid with All-cause Mortality in Adults with Normal Kidney Function: An Observational Study](#). *J. Rheumatol*. **44**, 380–387;
122. EunSun Cheong, Seungho Ryu, Jong-Young Lee, Sung Ho Lee, Joo-Wook Sung et. al. (2017). [Association between serum uric acid and cardiovascular mortality and all-cause mortality](#). *Journal of Hypertension*. **35**, S3–S9;
123. Eisuke Tasaki, Hiroki Sakurai, Masaru Nitao, Kenji Matsuura, Yoshihito Iuchi. (2017). [Uric acid, an important antioxidant contributing to survival in termites](#). *PLoS ONE*. **12**, e0179426;
124. Callum Livingstone. (2013). [Insulin-like growth factor-I \(IGF-I\) and clinical nutrition](#). *Clin. Sci*. **125**, 265–280;
125. Stephen M. Orme, Richard J.Q. McNally, Ray A. Cartwright, Paul E. Belchetz. (1998). [Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study](#)¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **83**, 2730–2734;
126. Stephen S. Myatt, Eric W.-F. Lam. (2007). [The emerging roles of forkhead box \(Fox\) proteins in cancer](#). *Nat. Rev. Cancer*. **7**, 847–859;
127. Johan Svensson, Daniel Carlzon, Max Petzold, Magnus K. Karlsson, Östen Ljunggren et. al. (2012). [Both Low and High Serum IGF-I Levels Associate with Cancer Mortality in Older Men](#). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **97**, 4623–4630;
128. Morgan E. Levine, Jorge A. Suarez, Sebastian Brandhorst, Priya Balasubramanian, Chia-Wei Cheng et. al. (2014). [Low Protein Intake Is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population](#). *Cell Metabolism*. **19**, 407–417;
129. Yan-Ling Zhou, Shu-Qing Liu, Bin Yuan, Ning Lu. (2017). [The expression of insulin-like growth factor-1 in senior patients with diabetes and dementia](#). *Experimental and Therapeutic Medicine*. **13**, 103–106;
130. Emma R.L.C. Vardy, Penny J. Rice, Peter C.W. Bowie, John D. Holmes, Peter J. Grant, Nigel M. Hooper. (2007). [Increased Circulating Insulin-like Growth Factor-1 in Late-onset Alzheimer's Disease](#). *JAD*. **12**, 285–290;
131. de Bruijn R.F., Janssen J.A., Brughts M.P., van Duijn C.M., Hofman A., Koudstaal P.J., Ikram M.A. (2014). [Insulin-like growth factor-I receptor stimulating activity is associated with dementia](#). *J. Alzheimers Dis*. **42**, 137–142;
132. Evie van der Spoel, Steffy W. Jansen, Abimbola A. Akintola, Bart E. Ballieux, Christa M. Cobbaert et. al. (2016). [Growth hormone secretion is diminished and tightly controlled in humans enriched for familial longevity](#). *Aging Cell*. **15**, 1126–1131;
133. Adam Gesing, Denise Wiesenborn, Andrew Do, Vinal Menon, Augusto Schneider et. al. (2016). [A Long-lived Mouse Lacking Both Growth Hormone and Growth Hormone Receptor: A New Animal Model for Aging Studies](#). *GERONA*. glw193;

134. Danny Ben-Avraham, Diddahally R. Govindaraju, Temuri Budagov, Delphine Fradin, Peter Durda et. al. (2017). [The GH receptor exon 3 deletion is a marker of male-specific exceptional longevity associated with increased GH sensitivity and taller stature](#). *Sci. Adv.* **3**, e1602025;
135. Diana Van Heemst, Marian Beekman, Simon P. Mooijaart, Bastiaan T. Heijmans, Bernd W. Brandt et. al. (2005). [Reduced insulin/IGF-1 signalling and human longevity](#). *Aging Cell.* **4**, 79–85;
136. Sebastian Brandhorst, In Young Choi, Min Wei, Chia Wei Cheng, Sargis Sedrakyan et. al. (2015). [A Periodic Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan](#). *Cell Metabolism.* **22**, 86–99;
137. Charles L. Goodrick, Donald K. Ingram, Mark A. Reynolds, John R. Freeman, Nancy L. Cider. (1982). [Effects of Inter-mittent Feeding Upon Growth and Life Span in Rats](#). *Gerontology.* **28**, 233–241;
138. R.J. Colman, R.M. Anderson, S.C. Johnson, E.K. Kastman, K.J. Kosmatka et. al. (2009). [Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys](#). *Science.* **325**, 201–204;
139. Oge Arum, Ravneet K. Boparai, Jamal K. Saleh, Feiya Wang, Angela L. Dirks et. al. (2014). [Specific suppression of insulin sensitivity ingrowth hormone receptorgene-disrupted \(GHR-KO\) mice attenuates phenotypic features of slow aging](#). *Aging Cell.* **13**, 981–1000;
140. N. Friedrich, H. Schneider, M. Dörr, M. Nauck, H. Völzke et. al. (2011). [All-cause mortality and serum insulin-like growth factor I in primary care patients](#). *Growth Hormone & IGF Research.* **21**, 102–106;
141. Eileen McNeill, Keith M. Channon, David R. Greaves. (2010). [Inflammatory cell recruitment in cardiovascular disease: murine models and potential clinical applications](#). *Clin. Sci.* **118**, 641–655;
142. Jo-Ann. Eastwood, Doris A. Taylor, B. Delia Johnson, Micheline Resende, Barry L. Sharaf et. al. (2017). [Premature atherosclerosis in premenopausal women: Does cytokine balance play a role?](#) *Medical Hypotheses.* **109**, 38–41;
143. Yusuke Kanda, Mitsuhiro Osaki, Futoshi Okada. (2017). [Chemopreventive Strategies for Inflammation-Related Carcinogenesis: Current Status and Future Direction](#). *IJMS.* **18**, 867;
144. [High-sensitivity C-reactive Protein \(hs-CRP\)](#). (2018). *Lab Tests Online*;
145. Perfenia Paul Pletnikoff, Jari A. Laukkanen, Tomi-Pekka Tuomainen, Jussi Kauhanen, Rainer Rauramaa et. al. (2015). [Cardiorespiratory fitness, C-reactive protein and lung cancer risk: A prospective population-based cohort study](#). *European Journal of Cancer.* **51**, 1365–1370;
146. Ayman A. Hussein, John S. Gottdiener, Traci M. Bartz, Nona Sotoodehnia, Christopher DeFilippi et. al. (2013). [Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: The Cardiovascular Health Study](#). *Heart Rhythm.* **10**, 1425–1432;
147. J.M. Luna, Y.P. Moon, K.M. Liu, S. Spitalnik, M.C. Paik et. al. (2014). [High-Sensitivity C-Reactive Protein and Interleukin-6-Dominant Inflammation and Ischemic Stroke Risk: The Northern Manhattan Study](#). *Stroke.* **45**, 979–987;
148. Tomàs Abadal L., Varas Lorenzo C., Pérez I., Puig T., Balaguer Vintró I. (2001). [Risk factors and coronary morbimortality in a Mediterranean industrial cohort over 28 years of follow-up. The Manresa Study](#). *Rev. Esp. Cardiol.* **54**, 1146–1154;
149. N. Anitschkow and S. Chalator. (1983). [Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes](#), translated by Mary Z. Pelias, 1913. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* **3**, 178–182;

150. S. Berger, G. Raman, R. Vishwanathan, P.F. Jacques, E.J. Johnson. (2015). [Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis](#). *American Journal of Clinical Nutrition*. **102**, 276–294;
151. Andreas Eenfeldt. (2012). [Stunning: Saturated Fat and the European Paradox](#). *Diet Doctor*;
152. Robert Hoenselaar. (2012). [Further response from Hoenselaar](#). *Br. J. Nutr.* **108**, 939–942;
153. Rajiv Chowdhury, Samantha Warnakula, Setor Kunutsor, Francesca Crowe, Heather A. Ward et. al. (2014). [Association of Dietary, Circulating, and Supplement Fatty Acids With Coronary Risk](#). *Ann. Intern. Med.* **160**, 398;
154. Nathalie Genevieve Puaschitz, Elin Strand, Tone Merete Norekvål, Jutta Dierkes, Lisbeth Dahl et. al. (2015). [Dietary Intake of Saturated Fat Is Not Associated with Risk of Coronary Events or Mortality in Patients with Established Coronary Artery Disease](#)1–3. *The Journal of Nutrition*. **145**, 299–305;
155. Laura Pimpin, Jason H.Y. Wu, Hila Haskelberg, Liana Del Gobbo, Dariush Mozaffarian. (2016). [Is Butter Back? A Systematic Review and Meta-Analysis of Butter Consumption and Risk of Cardiovascular Disease, Diabetes, and Total Mortality](#). *PLoS ONE*. **11**, e0158118;
156. [Your guide to lowering your cholesterol with TLC](#). (2005). *U.S. Department of Health and Human Services*;
157. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. (2005). [Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins](#). *The Lancet*. **366**, 1267–1278;
158. James Shepherd, Stuart M. Cobbe, Ian Ford, Christopher G. Isles, A. Ross Lorimer et. al. (1995). [Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia](#). *N. Engl. J. Med.* **333**, 1301–1308;
159. Iveta Simic, Zeljko Reiner. (2015). [Adverse Effects of Statins – Myths and Reality](#). *CPD*. **21**, 1220–1226;
160. Shor R., Wainstein J., Oz D., Boaz M., Matas Z., Fux A., Halabe A. (2007). [Low serum LDL cholesterol levels and the risk of fever, sepsis, and malignancy](#). *Ann. Clin. Lab. Sci.* **37**, 343–348;
161. Frank M. Sacks, Chunyu Zheng, Jeffrey S. Cohn. (2011). [Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism: Fig. 1](#). *J. Lipid Res.* **52**, 1067–1070;
162. D. Keene, C. Price, M.J. Shun-Shin, D.P. Francis. (2014). [Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117 411 patients](#). *BMJ*. **349**, g4379–g4379;
163. Xinle Wu, Vincent M. Monnier. (2003). [Enzymatic deglycation of proteins](#). *Archives of Biochemistry and Biophysics*. **419**, 16–24;
164. Zhanglin Lin, Jing Zheng. (2010). [Occurrence, characteristics, and applications of fructosyl amine oxidases \(amadoriases\)](#). *Appl. Microbiol Biotechnol.* **86**, 1613–1619;
165. G. Delpierre, E. Van Schaftingen. (2003). [Fructosamine 3-kinase, an enzyme involved in protein deglycation](#). *Biochim. Soc. Trans.* **31**, 1354–1357;
166. Patricia Anne Metcalf, Cam Kyle, Tim Kenealy, Rod T. Jackson. (2017). [HbA 1c in relation to incident diabetes and diabetes-related complications in non-diabetic adults at baseline](#). *Journal of Diabetes and its Complications*. **31**, 814–823;
167. American Diabetes Association. (2014). [Standards of Medical Care in Diabetes--2014](#). *Diabetes Care*. **37**, S14–S80;
168. Yuli Huang, Xiaoyan Cai, Weiyi Mai, Meijun Li, Yunzhao Hu. (2016). [Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis](#). *BMJ*. i5953;

169. [Revista Española de Cardiología](#). (2018). **1**, 1–61;
170. M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots, M. Rosvall, M. Sitzer. (2007). [Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis](#). *Circulation*. **115**, 459–467;
171. Young-Hoon Lee, Min-Ho Shin, Sun-Seog Kweon, Hae-Sung Nam, Kyeong-Soo Park et. al. (2014). [Normative and mean carotid intima-media thickness values according to metabolic syndrome in Koreans: The Namwon Study](#). *Atherosclerosis*. **234**, 230–236;
172. Ronan Roussel, Andrea Natali, Beverley Balkau, Kurt Højlund, Gabriel Sánchez et. al. (2016). [Beta-cell function is associated with carotid intima-media thickness independently of insulin resistance in healthy individuals](#). *Journal of Hypertension*. **34**, 685–691;
173. Jung-Hwan Kim, Jung-Gum Ryoo, Jeong-Won Lee, Ji-Hye Kim. (2014). [Gallstones are Associated with Intima-Media Thickness of Common Carotid Arteries in Men](#). *Korean J. Fam. Med.* **35**, 136;
174. Mauro Silvestrini, Beatrice Gobbi, Patrizio Pasqualetti, Marco Bartolini, Roberto Baruffaldi et. al. (2009). [Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer’s disease](#). *Neurobiology of Aging*. **30**, 1177–1183;
175. Buratti L., Balestrini S., Altamura C., Viticchi G., Falsetti L., Luzzi S. et al. (2015). [Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease](#). *J. Alzheimers Dis.* **45**, 883–890;
176. S. Murakami, K. Otsuka, N. Hotta, G. Yamanaka, Y. Kubo et. al. (2005). [Common carotid intima-media thickness is predictive of all-cause and cardiovascular mortality in elderly community-dwelling people: Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County \(LILAC\) study](#). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **59**, S49–S53;
177. Michael R. Skilton, Si Qin Yeo, Jia Yi Anna Ne, David S. Celermajer, Ian D. Caterson, Crystal Man Ying Lee. (2017). [Weight loss and carotid intima-media thickness-a meta-analysis](#). *Obesity*. **25**, 357–362;
178. L. Fontana, T.E. Meyer, S. Klein, J.O. Holloszy. (2004). [Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans](#). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **101**, 6659–6663;
179. Rainer Hambrecht, Josef Niebauer, Christian Marburger, Martin Grunze, Barbara Kälberer et. al. (1993). [Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions](#). *Journal of the American College of Cardiology*. **22**, 468–477;
180. Hiroshi Horibe, Fumiyoshi Kasagi, Mieko Kagaya, Yasuko Matsutani, Akira Okayama, Hirotsugu Ueshima. (2005). [A Nineteen-Year Cohort Study on the Relationship of Electrocardiographic Findings to All Cause Mortality Among Subjects in The National Survey on Circulatory Disorders, NIPPON DATA80](#). *Journal of Epidemiology*. **15**, 125–134;
181. E.J. Benjamin, P.A. Wolf, R.B. D’Agostino, H. Silbershatz, W.B. Kannel, D. Levy. (1998). [Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death : The Framingham Heart Study](#). *Circulation*. **98**, 946–952;
182. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. (2002). [Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998](#). *Am. J. Epidemiol.* **155**, 819–826;
183. Jens Friberg, Pernille Buch, Henrik Scharling, Niels Gadsbøll, Gorm B. Jensen. (2003). [Rising Rates of Hospital Admissions for Atrial Fibrillation](#). *Epidemiology*. **14**, 666–672;
184. Alan S. Go, Elaine M. Hylek, Kathleen A. Phillips, YuChiao Chang, Lori E. Henault et. al. (2001). [Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults](#). *JAMA*. **285**, 2370;
185. Chin-Yu Lin, Shih-Lin Chang, Yenn-Jiang Lin, Yun-Yu Chen, Li-Wei Lo et. al. (2017). [An observational study on the](#)

- [effect of premature ventricular complex burden on long-term outcome](#). *Medicine*. **96**, e5476;
186. Jeffrey Luebbert, Denise Auberson, Francis Marchlinski. (2016). [Premature Ventricular Complexes in Apparently Normal Hearts](#). *Cardiac Electrophysiology Clinics*. **8**, 503–514;
187. Nan Hee Kim, Meda E. Pavkov, Robert G. Nelson, Robert L. Hanson, Peter H. Bennett et. al. (2010). [The separate and joint effects of prolonged QT interval and heart rate on mortality](#). *Atherosclerosis*. **209**, 539–544;
188. Susan Cheng. (2009). [Long-term Outcomes in Individuals With Prolonged PR Interval or First-Degree Atrioventricular Block](#). *JAMA*. **301**, 2571;
189. Kouichi ORINO, Lori LEHMAN, Yoshiaki TSUJI, Hitoshi AYAKI, Suzy V. TORTI, Frank M. TORTI. (2001). [Ferritin and the response to oxidative stress](#). *Biochem. J*. **357**, 241–247;
190. Derrick Sek Tong Ong, Lihui Wang, Yong Zhu, Bow Ho, Jeak Ling Ding. (2005). [The response of ferritin to LPS and acute phase of Pseudomonas infection](#). *J. Endotoxin Res*. **11**, 267–280;
191. Frank Firkin. (1997). [Diagnostic Tests: Interpretation of biochemical tests for iron deficiency: diagnostic difficulties related to limitations of individual tests](#). *Aust. Prescr*. **20**, 74–76;
192. Vanja Cejvanovic, Laura Kofoed Kjær, Helle Kirstine Mørup Bergholdt, Arendse Torp-Pedersen, Trine Henriksen et. al. (2018). [Iron induced RNA-oxidation in the general population and in mouse tissue](#). *Free Radical Biology and Medicine*. **115**, 127–135;
193. Leo R. Zacharski, Bruce Chow, Paula Howes, Philip Lavori, Galina Shamayeva, John Baron et al. (2006). [Effect of Reduction of Iron \(Fe\) Stores on Cardiovascular and Cancer Outcomes in Patients with Advanced Peripheral Arterial Disease \(PAD\): VA Cooperative Study #410, the Iron \(Fe\) and Atherosclerosis Study \(FeAST\)](#). *Blood*. **108**, 1807;
194. Zacharski R. Leo et al. (2013). [Does the Reduction of Total Body Iron Storage \(TBIS\) Alter Mortality in a Population of Patients With Advanced PVD?](#) *ClinicalTrials.gov*;
195. L.R. Zacharski, B.K. Chow, P.S. Howes, G. Shamayeva, J.A. Baron et. al. (2008). [Decreased Cancer Risk After Iron Reduction in Patients With Peripheral Arterial Disease: Results From a Randomized Trial](#). *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. **100**, 996–1002;
196. Ralph G. DePalma, Virginia W. Hayes, Bruce K. Chow, Galina Shamayeva, Patricia E. May, Leo R. Zacharski. (2010). [Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: A substudy of the Iron \(Fe\) and Atherosclerosis Study \(FeAST\) Trial](#). *Journal of Vascular Surgery*. **51**, 1498–1503;
197. Leif Hallberg, Calle Bengtsson, Leif Lapidus, Göran Lindstedt, Per-Arne Lundberg, Lena Hultén. (1993). [Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women](#). *Br. J. Haematol*. **85**, 787–798;
198. Haldeman-Englert Chad, Taylor Wanda L. [Ferritin \(Blood\)](#). *Health Encyclopedia of University of Rochester Medical Center*;
199. Brent Wisse, David Zieve, Isla Ogilvie et al. (2016). [TSH test](#). *U.S. National Library of Medicine*;
200. Leonidas H. Duntas. (2017). [Thyroid Function in Aging: A Discerning Approach](#). *Rejuvenation Research*;
201. G. Dickstein, C. Shechner, F. Adawi, J. Kaplan, E. Baron, S. Ish-Shalom. (1997). [Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis](#). *The American Journal of Medicine*. **102**, 454–458;
202. Alessandro Prete, Rosa Maria Paragliola, Salvatore Maria Corsello. (2015). [Iodine Supplementation: Usage “with a Grain of Salt”](#). *International Journal of Endocrinology*. **2015**, 1–8;

203. Xin Sun, Zhongyan Shan, Weiping Teng. (2014). [Effects of Increased Iodine Intake on Thyroid Disorders](#). *Endocrinol Metab.* **29**, 240;
204. W Reinhardt, M Luster, K. Rudorff, C Heckmann, S Petrasch et. al. (1998). [Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency](#). *European Journal of Endocrinology.* **139**, 23–28;
205. Lyn Patrick. (2008). [Iodine: Deficiency and Therapeutic Considerations](#). *Alternative Medicine Review.* **2**, 116–127;
206. Aleksandra Pyzik, Ewelina Grywalska, Beata Matyjaszek-Matuszek, Jacek Roliński. (2015). [Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far?](#). *Journal of Immunology Research.* **2015**, 1–8;
207. [Overview of Dietary Reference Intakes for Japanese](#). (2015). *Ministry of Health, Labour and Welfare*;
208. Bjørn O. Åsvold, Trine Bjørø, Tom Ivar L. Nilsen, David Gunnell, Lars J. Vatten. (2008). [Thyrotropin Levels and Risk of Fatal Coronary Heart Disease](#). *Arch. Intern. Med.* **168**, 855;
209. Kosuke Inoue, Tetsuro Tsujimoto, Jun Saito, Takehiro Sugiyama. (2016). [Association Between Serum Thyrotropin Levels and Mortality Among Euthyroid Adults in the United States](#). *Thyroid.* **26**, 1457–1465;
210. Jennifer S. Mammen, John McGready, Paul W. Ladenson, Eleanor M. Simonsick. (2017). [Unstable Thyroid Function in Older Adults Is Caused by Alterations in Both Thyroid and Pituitary Physiology and Is Associated with Increased Mortality](#). *Thyroid.* **27**, 1370–1377;
211. Priyathama Vellanki. (2014). [How Doctors Diagnose Hypothyroidism](#). *Vertical Health*;
212. Jeffrey Garber, Rhoda Cobin, Hossein Gharib, James Hennessey, Irwin Klein et. al. (2012). [Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association](#). *Endocrine Practice.* **18**, 988–1028;
213. [Hypothyroidism](#). (2015). *British Thyroid Foundation*;
214. J. Parle, L. Roberts, S. Wilson, H. Pattison, A. Roalfe et. al. (2010). [A Randomized Controlled Trial of the Effect of Thyroxine Replacement on Cognitive Function in Community-Living Elderly Subjects with Subclinical Hypothyroidism: The Birmingham Elderly Thyroid Study](#). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **95**, 3623–3632;
215. Isabela Bensenor, Paulo Lotufo, Diaz-Olmos. (2012). [Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management](#). *CIA.* **97**;
216. Robin P. Peeters. (2009). [Thyroid Function and Longevity: New Insights into an Old Dilemma](#). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **94**, 4658–4660;
217. A. Iqbal, R. Jorde, Y. Figenschau. (2006). [Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study](#). *J. Intern. Med.* **260**, 53–61;
218. Nadia Caraccio, Ele Ferrannini, Fabio Monzani. (2002). [Lipoprotein Profile in Subclinical Hypothyroidism: Response to Levothyroxine Replacement, a Randomized Placebo-Controlled Study](#). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **87**, 1533–1538;
219. Nicolas Rodondi, Douglas C. Bauer, Anne R. Cappola, Jacques Cornuz, John Robbins et. al. (2008). [Subclinical Thyroid Dysfunction, Cardiac Function, and the Risk of Heart Failure](#). *Journal of the American College of Cardiology.* **52**, 1152–1159;
220. Nicolas Rodondi, Wendy P.J. den Elzen, Douglas C. Bauer, Anne R. Cappola, Salman Razvi et. al. (2010). [Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality](#). *JAMA.* **304**, 1365;
221. Salman Razvi, Abdul Shakoob, Mark Vanderpump, Jolanta U. Weaver, Simon H.S. Pearce. (2008). [The Influence of Age](#)

- on the Relationship between Subclinical Hypothyroidism and Ischemic Heart Disease: A Metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **93**, 2998–3007;
222. Christine McQuade, Mario Skugor, Danielle M. Brennan, Brian Hoar, Cindy Stevenson, Byron J. Hoogwerf. (2011). [Hypothyroidism and Moderate Subclinical Hypothyroidism Are Associated with Increased All-Cause Mortality Independent of Coronary Heart Disease Risk Factors: A PreCIS Database Study](#). *Thyroid*. **21**, 837–843;
223. H. Brownborg. (2007). [Hormonal regulation of longevity in mammals](#). *Ageing Research Reviews*. **6**, 28–45;
224. Adam Gesing. (2015). [The thyroid gland and the process of aging](#). *Thyroid Research*. **8**, A8;
225. Hiroshi Ooka, Saori Fujita, Emiko Yoshimoto. (1983). [Pituitary-thyroid activity and longevity in neonatally thyroxine-treated rats](#). *Mechanisms of Ageing and Development*. **22**, 113–120;
226. Hiroshi Ooka, Tadashi Shinkai. (1986). [Effects of chronic hyperthyroidism on the lifespan of the rat](#). *Mechanisms of Ageing and Development*. **33**, 275–282;
227. H. Brownborg. (2007). [Hormonal regulation of longevity in mammals](#). *Ageing Research Reviews*. **6**, 28–45;
228. Vergara M., Smith-Wheelock M., Harper J.M., Sigler R., Miller R.A. (2004). [Hormone-treated snell dwarf mice regain fertility but remain long lived and disease resistant](#). *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. **59**, 1244–1250;
229. Yael H. Edrey, Thomas J. Park, Hyesin Kang, Adriana Biney, Rochelle Buffenstein. (2011). [Endocrine function and neurobiology of the longest-living rodent, the naked mole-rat](#). *Experimental Gerontology*. **46**, 116–123;
230. Rochelle Buffenstein, Mario Pinto. (2009). [Endocrine function in naturally long-living small mammals](#). *Molecular and Cellular Endocrinology*. **299**, 101–111;
231. J. Bowers, J. Terrien, M.S. Clerget-Froidevaux, J.D. Gothié, M.P. Rozing et. al. (2013). [Thyroid Hormone Signaling and Homeostasis During Aging](#). *Endocrine Reviews*. **34**, 556–589;
232. Jacobijn Gussekloo. (2004). [Thyroid Status, Disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age](#). *JAMA*. **292**, 2591;
233. Björn Schumacher, George A. Garinis, Jan H.J. Hoeijmakers. (2008). [Age to survive: DNA damage and aging](#). *Trends in Genetics*. **24**, 77–85;
234. Gil Atzmon, Nir Barzilai, Joseph G. Hollowell, Martin I. Surks, Ilan Gabriely. (2009). [Extreme Longevity Is Associated with Increased Serum Thyrotropin](#). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **94**, 1251–1254;
235. M.P. Rozing, J.J. Houwing-Duistermaat, P.E. Slagboom, M. Beekman, M. Frölich et. al. (2010). [Familial Longevity Is Associated with Decreased Thyroid Function](#). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **95**, 4979–4984;
236. Gil Atzmon, Nir Barzilai, Martin I. Surks, Ilan Gabriely. (2009). [Genetic Predisposition to Elevated Serum Thyrotropin Is Associated with Exceptional Longevity](#). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **94**, 4768–4775;
237. Lisette Arnaud-Lopez, Gianluca Usala, Graziano Ceresini, Braxton D. Mitchell, Maria Grazia Pilia et. al. (2008). [Phosphodiesterase 8B Gene Variants Are Associated with Serum TSH Levels and Thyroid Function](#). *The American Journal of Human Genetics*. **82**, 1270–1280;
238. Elizabeth Carpio-Rivera, José Moncada-Jiménez, Walter Salazar-Rojas, Andrea Solera-Herrera. (2016). [Acute Effects of Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analytic Investigation](#). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*;
239. Gianluca Rospo, Viola Valsecchi, Alberto G Bonomi, Inge W.J. Thomassen, Saskia van Dantzig et. al. (2016). [Cardiorespiratory Improvements Achieved by American College of Sports Medicine's Exercise Prescription Implemented on a Mobile App](#). *JMIR Mhealth Uhealth*. **4**, e77;

240. Masataka Iwane, Mikio Arita, Shigehiro Tomimoto, Osamu Satani, Masanobu Matsumoto et. al. (2000). [Walking 10,000 Steps/Day or More Reduces Blood Pressure and Sympathetic Nerve Activity in Mild Essential Hypertension..](#) *Hypertens Res.* **23**, 573–580;
241. Catrine Tudor-Locke, Damon L. Swift, John M. Schuna, Amber T. Dragg, Allison B. Davis et. al. (2014). [WalkMore: a randomized controlled trial of pedometer-based interventions differing on intensity messages.](#) *BMC Public Health.* **14**;
242. Leryn J. Boyle, Daniel P. Credeur, Nathan T. Jenkins, Jaime Padilla, Heather J. Leidy et. al. (2013). [Impact of reduced daily physical activity on conduit artery flow-mediated dilation and circulating endothelial microparticles.](#) *Journal of Applied Physiology.* **115**, 1519–1525;
243. V.A. Cornelissen, N.A. Smart. (2013). [Exercise Training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis.](#) *Journal of the American Heart Association.* **2**, e004473–e004473;
244. L. Mosca, E.J. Benjamin, K. Berra, J.L. Bezanson, R.J. Dolor et. al. (2011). [Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women--2011 Update: A Guideline From the American Heart Association.](#) *Circulation.* **123**, 1243–1262;
245. Stephen B. Manuck, Jay R. Kaplan, Michael R. Adams, Thomas B. Clarkson. (1988). [Effects of stress and the sympathetic nervous system on coronary artery atherosclerosis in the cynomolgus macaque.](#) *American Heart Journal.* **116**, 328–333;
246. Laura Blue. (2012). [Strongest Study Yet Shows Meditation Can Lower Risk of Heart Attack and Stroke.](#) *Time*;
247. J.E. Gangwisch, S.B. Heymsfield, B. Boden-Albala, R.M. Buijs, F. Kreier et. al. (2006). [Short Sleep Duration as a Risk Factor for Hypertension: Analyses of the First National Health and Nutrition Examination Survey.](#) *Hypertension.* **47**, 833–839;
248. F.P. Cappuccio, S. Stranges, N.-B. Kandala, M.A. Miller, F.M. Taggart et. al. (2007). [Gender-Specific Associations of Short Sleep Duration With Prevalent and Incident Hypertension: The Whitehall II Study.](#) *Hypertension.* **50**, 693–700;
249. Velthuis-te Wierik E.J., van den Berg H., Schaafsma G., Hendriks H.F., Brouwer A. (1994). [Energy restriction, a useful intervention to retard human ageing? Results of a feasibility study.](#) *Eur. J. Clin. Nutr.* **48**, 138–148;
250. Simon L. Bacon, Andrew Sherwood, Alan Hinderliter, James A. Blumenthal. (2004). [Effects of Exercise, Diet and Weight Loss on High Blood Pressure.](#) *Sports Medicine.* **34**, 307–316;
251. Rachel K. Johnson, Bethany A. Yon. (2010). [Weighing in on Added Sugars and Health.](#) *Journal of the American Dietetic Association.* **110**, 1296–1299;
252. I.J. Brown, J. Stamler, L. Van Horn, C.E. Robertson, Q. Chan et. al. (2011). [Sugar-Sweetened Beverage, Sugar Intake of Individuals, and Their Blood Pressure: International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure.](#) *Hypertension.* **57**, 695–701;
253. James J. DiNicolantonio, Sean C. Lucan. (2014). [The wrong white crystals: not salt but sugar as aetiological in hypertension and cardiometabolic disease.](#) *Open Heart.* **1**, e000167;
254. R. Dhingra, L. Sullivan, P.F. Jacques, T.J. Wang, C.S. Fox et. al. (2007). [Soft Drink Consumption and Risk of Developing Cardiometabolic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults in the Community.](#) *Circulation.* **116**, 480–488;
255. L. Chen, B. Caballero, D.C. Mitchell, C. Loria, P.-H. Lin et. al. (2010). [Reducing Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Is Associated With Reduced Blood Pressure: A Prospective Study Among United States Adults.](#) *Circulation.* **121**, 2398–2406;

256. Sailesh Mohan, Norm R.C. Campbell. (2009). [Salt and high blood pressure](#). *Clin. Sci.* **117**, 1–11;
257. Ute Hettinger, Martina Lukasova, Sabina Lewicka, Ulrich Hilgenfeldt. (2002). [Regulatory effects of salt diet on renal renin–angiotensin–aldosterone, and kallikrein–kinin systems](#). *International Immunopharmacology*. **2**, 1975–1980;
258. Chris Tikellis, Raelene J. Pickering, Despina Tsorotes, Valma Harjutsalo, Lena Thorn et. al. (2013). [Association of dietary sodium intake with atherogenesis in experimental diabetes and with cardiovascular disease in patients with Type 1 diabetes](#). *Clin. Sci.* **124**, 617–626;
259. C. Tikellis, R.J. Pickering, D. Tsorotes, O. Huet, J. Chin-Dusting et. al. (2012). [Activation of the Renin-Angiotensin System Mediates the Effects of Dietary Salt Intake on Atherogenesis in the Apolipoprotein E Knockout Mouse](#). *Hypertension*. **60**, 98–105;
260. Ian B. Puddey, Lawrence J. Beilin. (2006). [ALCOHOL IS BAD FOR BLOOD PRESSURE](#). *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **33**, 847–852;
261. Ho Ming Cheng, Georgios Koutsidis, John K. Lodge, Ammar Ashor, Mario Siervo, José Lara. (2017). [Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis](#). *Atherosclerosis*. **257**, 100–108;
262. Ho M. Cheng, Georgios Koutsidis, John K. Lodge, Ammar W. Ashor, Mario Siervo, Jose Lara. (2017). [Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence](#). *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 1–18;
263. Alan Goldhamer, Douglas Lisle, Banoo Parpia, Scott V. Anderson, T.Colin Campbell. (2001). [Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension](#). *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. **24**, 335–339;
264. Dehghan P., Pourghassem Gargari B., Asgharijafarabadi M. (2013). [Effects of high performance inulin supplementation on glycemic status and lipid profile in women with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled clinical trial](#). *Health Promot. Perspect.* **3**, 55–63;
265. Mahdieh Abbasalizad Farhangi, Ahmad Zare Javid, Parvin Dehghan. (2016). [The effect of enriched chicory inulin on liver enzymes, calcium homeostasis and hematological parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized placebo-controlled trial](#). *Primary Care Diabetes*. **10**, 265–271;
266. Reis S.A., Conceição L.L., Rosa D.D., Dias M.M., Peluzio Mdo C. (2014). [Mechanisms used by inulin-type fructans to improve the lipid profile](#). *Nutr. Hosp.* **31**, 528–534;
267. Shyamala Dakshinamurti, Krishnamurti Dakshinamurti. (2015). [Antihypertensive and neuroprotective actions of pyridoxine and its derivatives](#). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **93**, 1083–1090;
268. Pak C.Y. (2000). [Correction of thiazide-induced hypomagnesemia by potassium-magnesium citrate from review of prior trials](#). *Clin. Nephrol.* **54**, 271–275;
269. Uwe Gröber, Joachim Schmidt, Klaus Kisters. (2015). [Magnesium in Prevention and Therapy](#). *Nutrients*. **7**, 8199–8226;
270. William S. Yancy, Maren K. Olsen, John R. Guyton, Ronna P. Bakst, Eric C. Westman. (2004). [A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet To Treat Obesity and Hyperlipidemia](#). *Ann. Intern. Med.* **140**, 769;
271. George A. Bray, Frank L. Greenway. (1999). [Current and Potential Drugs for Treatment of Obesity](#). *Endocrine Reviews*. **20**, 805–875;
272. Karl Swedberg, Michel Komajda, Michael Böhm, Jeffrey S. Borer, Ian Ford et. al. (2010). [Ivabradine and outcomes in chronic heart failure \(SHIFT\): a randomised placebo-controlled study](#). *The Lancet*. **376**, 875–885;

273. Kubilay Cinar, Sahin Coban, Ramazan Idilman, Ali Tuzun, Mustafa Sarioglu et. al. (2006). [Long-term prognosis of nonalcoholic fatty liver disease: Is pharmacological therapy actually necessary?](#). *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **21**, 169–173;
274. Masahiro Kikuchi. (2015). [Sulforaphane-rich broccoli sprout extract improves hepatic abnormalities in male subjects](#). *WJG*. **21**, 12457;
275. Rabab H. Sayed, Wagdy K.B. Khalil, Hesham A. Salem, Sanaa A. kenawy, Bahia M. El-Sayeh. (2014). [Sulforaphane increases the survival rate in rats with fulminant hepatic failure induced by d-galactosamine and lipopolysaccharide](#). *Nutrition Research*. **34**, 982–989;
276. Панькив В.И. (2013). [Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Эффекты метморфина](#). *Международный эндокринологический журнал*. **5**;
277. R. Loomba, G. Lutchman, D.E. Kleiner, M. Ricks, J.J. Feld et. al. (2009). [Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis](#). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. **29**, 172–182;
278. Madrigal-Perez V.M., García-Rivera A., Rodriguez-Hernandez A., Ceja-Espiritu G., Briseño-Gomez X.G., Galvan-Salazar H.R. et al. (2015). [Preclinical analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug usefulness for the simultaneous prevention of steatohepatitis, atherosclerosis and hyperlipidemia](#). *Int. J. Clin. Exp. Med*. **8**, 22477–22483;
279. Teruo Miyazaki, Yasushi Matsuzaki. (2014). [Taurine and liver diseases: a focus on the heterogeneous protective properties of taurine](#). *Amino Acids*. **46**, 101–110;
280. Tom R. Thomas, Shana O. Warner, Kevin C. Dellsperger, Pamela S. Hinton, Adam T. Whaley-Connell et. al. (2010). [Exercise and the metabolic syndrome with weight regain](#). *Journal of Applied Physiology*. **109**, 3–10;
281. Zhu T.H., Yin W., Gao S.W. (2004). [The effect of Ca²⁺ channel blocker on insulin secretion in rat pancreatic islet cells](#). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. **43**, 29–32;
282. Bakhtyar Tartibian, Behzad Hajizadeh Maleki, Jill Kanaaney, Karim Sadeghi. (2011). [Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study](#). *Nutrition & Metabolism*. **8**, 71;
283. Ho Ming Cheng, Georgios Koutsidis, John K. Lodge, Ammar Ashor, Mario Siervo, José Lara. (2017). [Tomato and lycopene supplementation and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis](#). *Atherosclerosis*. **257**, 100–108;
284. T. Krakauer, M. Buckley. (2003). [Doxycycline Is Anti-Inflammatory and Inhibits Staphylococcal Exotoxin-Induced Cytokines and Chemokines](#). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **47**, 3630–3633;
285. Bo-hyun Choi, Kyung-Shin Kang, Mi-Kyoung Kwak. (2014). [Effect of Redox Modulating NRF2 Activators on Chronic Kidney Disease](#). *Molecules*. **19**, 12727–12759;
286. T. Matsui, S. Yamagishi, S. Ueda, K. Nakamura, T. Imaizumi et. al. (2007). [Telmisartan, an Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker, Inhibits Advanced Glycation End-product \(AGE\)-induced Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Mesangial Cells through Downregulation of Receptor for AGEs via Peroxisome Proliferator-activated Receptor-γ Activation](#). *J. Int. Med. Res*. **35**, 482–489;
287. Daisuke Mikami, Hideki Kimura, Kazuko Kamiyama, Kunio Torii, Kenji Kasuno et. al. (2014). [Telmisartan activates endogenous peroxisome proliferator-activated receptor-δ and may have anti-fibrotic effects in human mesangial cells](#). *Hypertens. Res*. **37**, 422–431;

288. Давыдова И.В. (2014). [Сартаны при артериальной гипертензии: одним препаратом поражаем две мишени.](#) *Артериальная гипертензия*. **3**;
289. Carlos Alexandre Fett, Waléria Christiane Rezende Fett, Julio Sérgio Marchini. (2009). [Exercício resistido vs jogging em fatores de risco metabólicos de mulheres com sobrepeso/obesas.](#) *Arq. Bras. Cardiol.* **93**, 519–525;
290. Kimura N., Ito T. (2004). [Effect of optimum jogging in a hot environment on uric acid metabolism.](#) *Nihon Eiseigaku Zasshi.* **59**, 38–44;
291. Bernhard F. Gibbs, Isabel Gonçalves Silva, Alexandr Prokhorov, Maryam Aboali, Inna Yasinska et. al. (2015). [Caffeine affects the biological responses of human hematopoietic cells of myeloid lineage via down-regulation of the mTOR pathway and xanthine oxidase activity.](#) *Oncotarget.* **6**;
292. Charles Y.C. Pak. (2008). [Medical Stone Management: 35 Years of Advances.](#) *The Journal of Urology.* **180**, 813–819;
293. P.O. Schwille, A. Schmiedl, R. Schwille, P. Brunner, H. Kissler et. al. (2003). [Media calcification, low erythrocyte magnesium, altered plasma magnesium, and calcium homeostasis following grafting of the thoracic aorta to the infrarenal aorta in the rat—differential preventive effects of long-term oral magnesium supplementation alone and in combination with alkali.](#) *Biomedicine & Pharmacotherapy.* **57**, 88–97;
294. Morgan E. Levine, Jorge A. Suarez, Sebastian Brandhorst, Priya Balasubramanian, Chia-Wei Cheng et. al. (2014). [Low Protein Intake Is Associated with a Major Reduction in IGF-1, Cancer, and Overall Mortality in the 65 and Younger but Not Older Population.](#) *Cell Metabolism.* **19**, 407–417;
295. Dongge Cai, Hongli Sun, Yanhua Qi, Xiaogui Zhao, Minjuan Feng, Xiaoling Wu. (2016). [Insulin-Like Growth Factor 1/ Mammalian Target of Rapamycin and AMP-Activated Protein Kinase Signaling Involved in the Effects of Metformin in the Human Endometrial Cancer.](#) *International Journal of Gynecological Cancer.* **26**, 1667–1672;
296. Vladimir N. Anisimov. (2010). [Metformin for aging and cancer prevention.](#) *Aging.* **2**, 760–774;
297. Ki-Hoon Song, Ju-Hee Kang, Jong-Kyu Woo, Jeong-Seok Nam, Hye-Young Min et. al. (2014). [The novel IGF-IR/Akt-dependent anticancer activities of glucosamine.](#) *BMC Cancer.* **14**;
298. Strobel G.A., Hess W.M. (1974). [Evidence for the presence of the toxin-binding protein on the plasma membrane of sugarcane cells.](#) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **71**, 1413–1417;
299. Kinnucan J.A., Rubin D.T., Ali T. (2013). [Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation.](#) *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* **9**, 718–727;
300. Brinch L., Tjønnfjord G., Ly B. (1990). [Folic acid deficiency can cause severe anemia and pancytopenia.](#) *Tidsskr Nor. Laegeforen.* **110**, 1830–1831;
301. Auders A.G., Aksik I.A., Kikut R.P., Irbe D.L. (1990). [Diagnosis of vascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve roots.](#) *Zh. Nevropatol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova.* **90**, 8–11;
302. Takako Maki, Ngoc Minh Pham, Daigo Yoshida, Guang Yin, Keizo Ohnaka et. al. (2010). [The relationship of coffee and green tea consumption with high-sensitivity C-reactive protein in Japanese men and women.](#) *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* **48**;
303. Jacob Selhub, Alexander Byun, Zhenhua Liu, Joel B. Mason, Roderick T. Bronson, Jimmy W. Crott. (2013). [Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10^{-/-} model of inflammatory bowel disease.](#) *The Journal of Nutritional Biochemistry.* **24**, 2138–2143;

304. Ramon Greenberg, Chester Pearlman, Richard Blacher, Howard Katz, Jerome Sashin, Phillip Gottlieb. (1990). [Depression: Variability of Intrapsychic and Sleep Parameters](#). *Journal of the American Academy of Psychoanalysis*. **18**, 233–246;
305. T. Yoshida, S. Yamagishi, K. Nakamura, T. Matsui, T. Imaizumi et. al. (2006). [Telmisartan inhibits AGE-induced C-reactive protein production through downregulation of the receptor for AGE via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation](#). *Diabetologia*. **49**, 3094–3099;
306. [Рекомендации Европейского общества кардиологов \(ЕОК\) и Европейского общества атеросклероза \(ЕОА\) по лечению дислипидемий](#). (2011). *European Heart Journal*. **32**, 1769–1818;
307. Pascale Rozan, Amine Nejdj, Sophie Hidalgo, Jean-François Bisson, Didier Desor, Michaël Messaoudi. (2008). [Effects of lifelong intervention with an oligofructose-enriched inulin in rats on general health and lifespan](#). *BJN*. **100**, 1192;
308. Lee-Wen Pai, Pi-Ying Chang, Wei Chen, Yueh-Juen Hwu, Chia-Hsiang Lai. (2012). [The effectiveness of physical leisure time activities on glycaemic control in adult patients with diabetes type 2: A Systematic Review](#). *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. **10**, 1–20;
309. Jaime Uribarri, Sandra Woodruff, Susan Goodman, Weijing Cai, Xue Chen et. al. (2010). [Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet](#). *Journal of the American Dietetic Association*. **110**, 911–916.e12;
310. Christian Lindmeier, Olivia Lawe Davies. (2015). [WHO calls on countries to reduce sugars intake among adults and children](#). *WHO*;
311. Cristina Angeloni, Marco Malaguti, Benedetta Rizzo, Maria Cristina Barbalace, Daniele Fabbri, Silvana Hrelia. (2015). [Neuroprotective Effect of Sulforaphane against Methylglyoxal Cytotoxicity](#). *Chem. Res. Toxicol.* **28**, 1234–1245;
312. Ki Mo Kim, Young Sook Kim, Dong Ho Jung, Jun Lee, Jin Sook Kim. (2012). [Increased glyoxalase I levels inhibit accumulation of oxidative stress and an advanced glycation end product in mouse mesangial cells cultured in high glucose](#). *Experimental Cell Research*. **318**, 152–159;
313. Sayaka Maeda, Takanori Matsui, Ayako Ojima, Masayoshi Takeuchi, Sho-ichi Yamagishi. (2014). [Sulforaphane inhibits advanced glycation end product-induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products](#). *Nutrition Research*. **34**, 807–813;
314. Sho-ichi Yamagishi, Seiji Ueda, Takanori Matsui, Kazuo Nakamura, Seiya Okuda. (2008). [Role of Advanced Glycation End Products \(AGEs\) and Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy](#). *CPD*. **14**, 962–968;
315. Kazuo Nakamura, Sho-ichi Yamagishi, Yayoi Nakamura, Katsuhiko Takenaka, Takanori Matsui et. al. (2005). [Telmisartan inhibits expression of a receptor for advanced glycation end products \(RAGE\) in angiotensin-II-exposed endothelial cells and decreases serum levels of soluble RAGE in patients with essential hypertension](#). *Microvascular Research*. **70**, 137–141;
316. Saheem Ahmad, Uzma Shahab, Mohd. Hassan Baig, Mohd. Sajid Khan, M. Salman Khan et. al. (2013). [Inhibitory Effect of Metformin and Pyridoxamine in the Formation of Early, Intermediate and Advanced Glycation End-Products](#). *PLoS ONE*. **8**, e72128;
317. Sonia Del Barco, Alejandro Vazquez-Martin, Silvia Cufí, Cristina Oliveras-Ferraros, Joaquim Bosch-Barrera et. al. (2011). [Metformin: Multi-faceted protection against cancer](#). *Oncotarget*. **2**;
318. Zhendong Liu, Yingxin Zhao, Fang Wei, Lin Ye, Fanghong Lu et. al. (2014). [Treatment with telmisartan/rosuvastatin](#)

- [tatin combination has a beneficial synergistic effect on ameliorating Th17/Treg functional imbalance in hypertensive patients with carotid atherosclerosis](#). *Atherosclerosis*. **233**, 291–299.
319. Freitas A.A., de Magalhães JP. [A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing](#). *Mutat Res*. 2011 Jul-Oct;728(1-2):12-22.
320. Vilenchik M.M., Knudson A.G. Jr. [Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates](#). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 May 9;97(10):5381-6.
321. Grube K., Bürkle A. [Poly\(ADP-ribose\) polymerase activity in mononuclear leukocytes of 13 mammalian species correlates with species-specific life span](#). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992 Dec 15;89(24):11759-63.
322. Muiras M.L., Müller M., Schächter F., Bürkle A. [Increased poly\(ADP-ribose\) polymerase activity in lymphoblastoid cell lines from centenarians](#). *J Mol Med (Berl)*. 1998 Apr;76(5):346-54.
323. Chevanne M., Calia C., Zampieri M. et al. [Oxidative DNA damage repair and *parp 1* and *parp 2* expression in Epstein-Barr virus-immortalized B lymphocyte cells from young subjects, old subjects, and centenarians](#). *Rejuvenation Res*. 2007 Jun;10(2):191-204.
324. Matsumura H., Mohri Y., Binh N.T. et al. [Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via CO-L17A1 proteolysis](#). *Science*. 2016 Feb 5;351(6273):aad4395.
325. De Luca G., Ventura I., Sanghez V. [Prolonged lifespan with enhanced exploratory behavior in mice overexpressing the oxidized nucleoside triphosphatase hMTH1](#). *Aging Cell*. 2013 Aug;12(4):695-705.
326. Vermeij W.P., Dollé M.E., Reiling E. et al. [Restricted diet delays accelerated ageing and genomic stress in DNA-repair-deficient mice](#). *Nature*. 2016 Sep 15;537(7620):427-431.
327. Li H., Vogel H., Holcomb V.B. et al. [Deletion of *Ku70*, *Ku80*, or Both Causes Early Aging without Substantially Increased Cancer](#). *Mol Cell Biol*. 2007 Dec; 27(23): 8205–8214.
328. Nie B., Gan W., Shi F. et al. [Age-Dependent Accumulation of 8-Oxoguanine in the DNA and RNA in Various Rat Tissues](#). *Oxid Med Cell Longev*. 2013; 2013: 303181.
329. Gan W., Liu X.L., Yu T. et al. [Urinary 8-oxo-7,8-dihydroguanosine as a Potential Biomarker of Aging](#). *Front Aging Neurosci*. 2018 Feb 27;10:34.
330. Zhang Y., Hodgson N.W., Trivedi M.S. et al. [Decreased Brain Levels of Vitamin B₁₂ in Aging, Autism and Schizophrenia](#). *PLoS One*. 2016; 11(1): e0146797.
331. Pascale C.L., Miller M.C., Chiu C. et al. [Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent](#). *Fluids Barriers CNS*. 2011 Jul 8;8:21.
332. Uray I.P., Brown P.H. [Chemoprevention of Hormone Receptor-Negative Breast Cancer: New Approaches Needed](#). *Recent Results Cancer Res*. 2011; 188: 147–162.
333. Ferrari E., Cravello L., Falvo F. et al. [Neuroendocrine features in extreme longevity](#). *Exp Gerontol*. 2008 Feb;43(2):88-94.
334. Genazzani A.R., Pluchino N. [DHEA replacement for postmenopausal women: have we been looking in the right direction?](#) *Climacteric*. 2015 Oct;18(5):669-71.
335. Eden J.A. [DHEA replacement for postmenopausal women: placebo or panacea?](#) *Climacteric*. 2015;18(4):439-40.
336. Moore M.A., Weber E., Thornton M., Bannasch P. [Sex-dependent, tissue-specific opposing effects of dehydroepiandrosterone on initiation and modulation stages of liver and lung carcinogenesis induced by dihydroxy-din-propylnitrosamine in F344 rats](#). *Carcinogenesis*. 1988 Aug;9(8):1507-9.
337. Rao M.S., Kashireddy P. [Effect of castration on dehydroepiandrosterone-induced hepatocarcinogenesis in male](#)

- [rats](#). *Anticancer Res*. 2002 May-Jun;22(3):1409-11.
338. Rao M.S., Subbarao V. [Sex differences in dehydroepiandrosterone-induced hepatocarcinogenesis in the rat](#). *ancer Lett*. 1998 Mar 13;125(1-2):111-6.
339. Shin S., Im H.J., Kwon Y.J. [Human steroid sulfatase induces Wnt/ \$\beta\$ -catenin signaling and epithelial-mesenchymal transition by upregulating Twist1 and HIF-1 \$\alpha\$ in human prostate and cervical cancer cells](#). *Oncotarget*. 2017 Sep 5; 8(37): 61604–61617.
340. Drori D., Folman Y. [Environmental effects on longevity in the male rat: exercise, mating, castration and restricted feeding](#). *Exp Gerontol*. 1976;11(1-2):25-32.
341. http://vitals.nbcnews.com/_news/2012/09/24/14070451-upside-to-castration-eunuchs-lived-longer-study-finds.
342. Min K.J., Lee C.K., Park H.N. [The lifespan of Korean eunuchs](#). *Curr Biol*. 2012 Sep 25;22(18):R792-3.
343. Hamilton J.B., Mestler G.E. [Mortality and Survival: Comparison of Eunuchs with Intact Men and Women in a Mentally Retarded Population](#). *J of Gerontol*, Vol 24, Issue 4, 1 October 1969, P. 395–411.
344. www.scientificamerican.com/article/why-women-live-longer.
345. www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm436280.htm
346. Nguyen S.M., Ko Ko N., Sattar A.S. et al. [Pulmonary Embolism Secondary to Testosterone-Enhancing Herbal Supplement Use](#). *Cureus*. 2017 Aug 6;9(8):e1545.
347. Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K. et al. [Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men](#). *PLoS One*. 2014 Jan 29;9(1):e85805.
348. Vigen R., O'Donnell C.I., Barón A.E. et al. [Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels](#). *JAMA*. 2013 Nov 6;310(17):1829-36.
349. Martinez C., Suissa S., Rietbrock S. et al. [Testosterone treatment and risk of venous thromboembolism: population based case-control study](#). *BMJ*. 2016 Nov 30;355:i5968.
350. Hallengren E., Almgren P., Engström G. et al. [Fasting levels of high-sensitivity growth hormone predict cardiovascular morbidity and mortality: the Malmö Diet and Cancer study](#). *J Am Coll Cardiol*. 2014 Oct 7;64(14):1452-60.
351. Metcalf P.A., Kyle C., Kenealy T. et al. [HbA_{1c} in relation to incident diabetes and diabetes-related complications in non-diabetic adults at baseline](#). *J Diabetes Complications*. 2017 May;31(5):814-823.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ПАНЕЛЬ БИОМАРКЕРОВ OPEN LONGEVITY 1.2

Исследуемый параметр	Норма Open Longevity	Единица измерения
Артериальное давление	систолическое 110–120 диастолическое 70–80	мм ртутного столба
Индекс массы тела и объем талии	22,5–25	—
Частота сердечных сокращений в покое	55–70	уд./мин
Уровень тромбоцитов в общем анализе крови	150–400	тыс./мкл
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	мужчины 17–30 женщины 14–30	Ед/л
Альбумин	43–52	г/литр
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин)	600–814	пг/мл
Витамин D (25-ОН)	40–56	нг/мл
Индекс HOMA-IR	≤ 1,4	—
Интерлейкин-6	< 1,07	пг/мл
Калий (K ⁺)	3,5–4,5	ммоль/л
Креатинин	мужчины 64–104 женщины 50–98	мкмоль/л
СКФ (по формуле MDRD)	20–59 лет ≥ 60 60 лет и старше . . . 90–108	мл/мин/1,73 м ²
Мочевая кислота	мужчины 210–363 женщины 150–280	мкмоль/л

СТАРЕНИЯ

Исследуемый параметр	Норма Open Longevity	Единица измерения
Соматомедин С (ИФР-1)	18–49 лет 100–160 50–69 лет 105–130	нг/мл
С-реактивный белок (ультрачувствительный)	≤ 1	мг/л
T ₃ свободный	2,8–6,45	пмоль/л
T ₄ свободный	11,5–22,7	пмоль/л
Отношение T ₃ свободного к T ₄ свободному	мужчины 0,28–0,41 женщины 0,27–0,37	—
ТТГ	до 65 лет 0,4–4,5 после 65 лет 0,4–7,15	мЕд/л
Ферритин	40–70	нг/мл
Холестерин общий	2,95–5,2	ммоль/л
Холестерин ЛПВП	> 1,55	ммоль/л
Холестерин ЛПНП	1,8–2,6	ммоль/л
Индекс атерогенности	< 2,34	—
Гликированный гемоглобин (Hb _{A1c})	< 5,7	%
Толщина комплекса интима–медиа при дуплексном сканировании сонных артерий (по самому большому значению из двух артерий)	< 0,6	мм

ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ

МАРКЕРЫ ДОЛГОЛЕТИЯ

Панель OPEN LONGEVITY 1.2

4 шага к вашему долголетию

- 1 Сдать анализы панели Open Longevity 1.2 в лаборатории ДНКОМ.
- 2 С полученными результатами посетить врача превентивной медицины клиники «МедГород».
- 3 Внедрить рекомендации врача в повседневную жизнь.
- 4 Повторять предыдущие 3 шага по мере необходимости в зависимости от референсных значений биомаркеров.

Код
исследования
61.649



Партнер лаборатории ДНКОМ – проект Open Longevity.

Результатом этого партнерства стала **Панель OPEN LONGEVITY 1.2**

- 25 биомаркеров старения в одном месте
- Корреляция с интерпретатором
- Выгодная стоимость
- Сроки изготовления – 4 дня

Лаборатория ДНКОМ открыла свои двери для клиентов в 2009 году. За это время мы взяли миллионы анализов, но каждый из них остается важным для нас в отдельности. Среди наших услуг можно найти более 2130 исследований. Особое внимание ДНКОМ уделяет вопросам превентивной медицины в целом и диагностике старения в частности.



Научный центр
молекулярно-генетических
исследований

125009, Москва, Тверская ул., 6, стр. 6
+ 7 (495) 689-70-52
WWW.DNKOM.RU



ПРИНИМАЙТЕ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ДИЕТ ДОЛГОЛЕТИЯ

СХЕМА УЧАСТИЯ



● Сдаете анализы и тесты
(на основе диагностики старения,
описанной в данной книге)



● Заносите результаты в систему



● Получаете меню и дальнейшие инструкции



● Спустя 3 месяца и 5 дней сдаете анализы
повторно и опять заносите результаты
в систему



● Получаете результат и участвуете в новом
исследовании

ПОДРОБНЕЕ НА САЙТЕ

Diet.AgainstAging.org

Приведенные в книге показания к применению, противопоказания и дозировки препаратов настоятельно рекомендуется сверять с информацией их производителей и соотносить с клиническими процедурами.

Авторы, редакторы и издатель не берут на себя никакую ответственность за ошибки, упущения или любые последствия, возникшие вследствие использования информации, приводимой в данном произведении, и не гарантируют ни в каком виде правильность рекомендаций, содержащихся в данной публикации. Авторы, редакторы, издатели и распространители не берут на себя никакую ответственность за ущерб физическому лицу или собственности в результате данной публикации, содержащиеся в тексте и иллюстрациях ошибки или упущения.

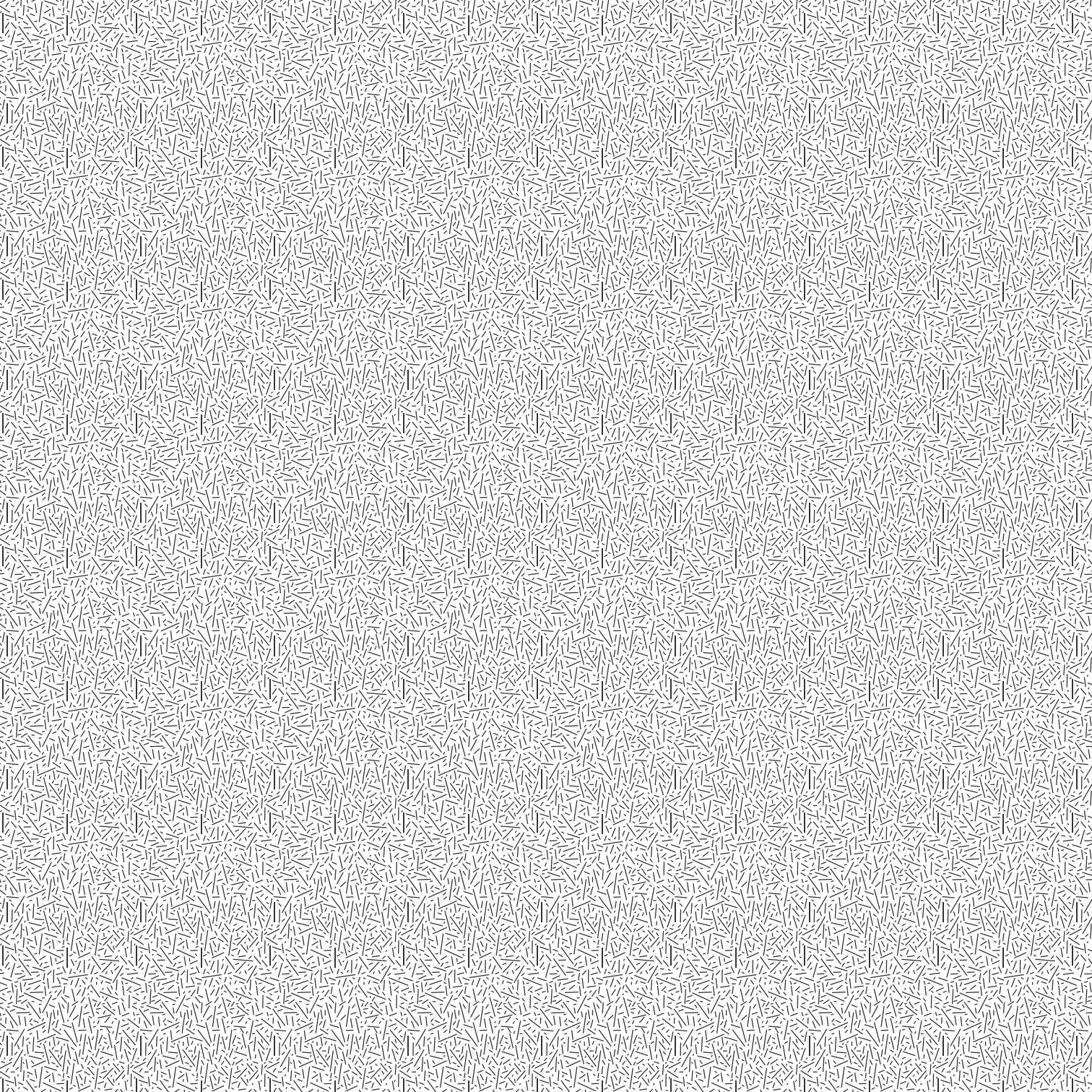
Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программ Adobe Reader версии не ниже 11-й либо Adobe Digital Editions версии не ниже 4.5 для платформ Windows, Mac OS, Android и iOS; экран 10"

Справочное электронное издание

Батин Михаил
Веремеенко Дмитрий

ДИАГНОСТИКА СТАРЕНИЯ

Научный редактор А. В. Панов
Ведущий редактор Н. Ш. Бегмуродова
Дизайн и верстка В. В. Шаталов
Дизайн обложки А. Аистова
Корректор И. Н. Панкова



ВЫ ИНТЕРЕСУЕТЕСЬ СВОИМ ЗДОРОВЬЕМ?
ХОТИТЕ СОХРАНИТЬ СИЛЫ И
РАБОТОСПОСОБНОСТЬ НА МНОГИЕ ГОДЫ?
ТОГДА ЭТА КНИГА ДЛЯ ВАС!

АВТОРЫ ПРЕДЛАГАЮТ ДИАГНОСТИЧЕСКУЮ
ПАНЕЛЬ ПАРАМЕТРОВ, ОТОБРАННЫХ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЙ
ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ И СВЯЗАННЫХ С НИМ
ЗАБОЛЕВАНИЙ.

В КНИГЕ ПРИВЕДЕНЫ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ
БИОМАРКЕРЫ, ИЗМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ
СВЯЗАНО С НАЧАЛОМ ВОЗРАСТНЫХ
ПЕРЕМЕН И ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОКРАЩАЮЩИХ
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ.
МОНИТОРИНГ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПОМОЖЕТ ВОВРЕМЯ ОТСЛЕДИТЬ
ИЗМЕНЕНИЯ И ОТКОРРЕКТИРОВАТЬ ИХ.

