

ДЛИНА ТЕЛОМЕР В ГРУППЕ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА РОССИИ

© Т. Ю. Смирнова,^{1,*} А. Л. Рунов,¹ М. С. Вонский,¹ Д. Л. Спивак,² А. Г. Захарчук,³
В. М. Михельсон,¹ И. М. Спивак¹

¹ Институт цитологии РАН, ² Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН

³ Городской геронтологический медико-социальный центр, Санкт-Петербург;

* электронный адрес: tatiana.smirnova@live.ru

В популяции пожилого и старшего возраста северо-западного региона РФ проведено междисциплинарное исследование длин теломер, полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой (ACE) и серотониновой (5HTR2A и 5HTTPR) систем и их связи с данными клинического и гериатрического анамнеза и психологическими характеристиками. В старшей возрастной группе и у долгожителей методом факторного анализа выявлена прочная связь между длиной теломер и возрастом респондентов.

Ключевые слова: теломеры, долгожительство, полиморфизм генов ACE, 5HTR2A и HTTLPR.

Принятые сокращения: ACE — ген ангиотензинпревращающего фермента, 5HTR2A — ген серотонинового рецептора, HTTLPR — ген серотонинового транспортера.

В области изучения первичных механизмов старения организмов одним из наиболее широко исследуемых на сегодняшний день потенциальных факторов, определяющих продолжительность жизни, являются концевые участки эукариотических хромосом — теломеры. Повышенный интерес к данным специализированным комплексам определяется уникальными функциями, которые они выполняют, поддерживая целостность генома клетки (Blackburn, 2001). Помимо предупреждения слияния хромосом теломеры ответственны за их прикрепление к ядерной оболочке (Podgornaya et al., 2000; Hediger et al., 2002), за митотическую и мейотическую сегрегацию хромосом (Conrad et al., 1997; Kirk et al., 1997; Dynek, Smith, 2004) и их мейотическое спаривание (Rockmill, Roeder, 1998), за стабилизацию разорванных хромосом (Jager, Philippsen, 1989; Pennaneach et al., 2006) и защиту их от систем репарации (Mirsi et al., 2008), а также влияют на экспрессию генов (Baur et al., 2001; Pedham et al., 2006).

При каждом делении клетки теломерные области ДНК укорачиваются (Olovnikov, 1973; Allsopp et al., 1992), тем самым выполняя своеобразную буферную функцию (Ohki et al., 2001), предохраняя более значимые информационные области ДНК от так называемой концевой недорепликации (Оловников, 1971; Грач, 2009). Согласно теломерной теории старения, общее число делений клеток в отсутствие теломеразной активности ограничено неким пределом — лимитом Хейфлика (Hayflick, Moorhead, 1961), а истощения пролиферативного потенциала клеток в некоторых участках тканей может быть достаточно для возникновения ассоциированных со старением заболеваний (Mikhelson, 2001; Herbig et al., 2006; Aubert, Lansdorp, 2008; Mikhelson, Gamaley, 2008). Считают, что увеличение скорости эрозии теломер ассоции-

ровано с воздействием на организм неблагоприятных стрессогенных факторов, в том числе с повышенным уровнем окислительного (Aviv, 2002; Saretzki, von Zglinicki, 2002; Demissie et al., 2006) и психологического стрессов (Epel et al., 2004; Simon et al., 2006; Damjanovic et al., 2007).

Серьезным подтверждением справедливости теломерной теории старения служат результаты работ с клетками людей, страдающих прогериями — наследственными болезнями преждевременного старения. Здесь четко прослеживается корреляция между старением на молекулярном, клеточном и организменном уровнях: в клетках больных синдромами Хатчинсона—Гилфорда и атаксий-телеангиэктазией теломеры оказались резко укороченными от рождения, лимит Хейфлика понижен. Фенотипические проявления старения развиваются у таких больных значительно раньше, чем у здоровых лиц (Allsopp et al., 1992).

Однако данные литературы о взаимосвязи длины теломер с риском развития различных возрастных патологий и продолжительностью жизни во многом противоречивы. В ряде работ ассоциация длины теломер с риском смертности людей старшего возраста не обнаружена (Martin-Ruiz et al., 2005; Bischoff et al., 2006). В то же время в большинстве исследований выявлена зависимость длины теломерных повторов от возраста и пола. Показано, что теломеры мононуклеаров крови столетних людей короче, чем у более молодых людей, а у женщин они в среднем длиннее, чем у мужчин того же возраста (Frenck et al., 1998; Tauchi et al., 1999). Тем не менее значения длин теломер для разных индивидуумов конкретного возраста имеют достаточно широкий разброс, и до сих пор не было обнаружено отчетливой корреляции

между длиной теломер и возрастом донора. Некоторые авторы даже полагают, что длина теломер является скорее индивидуальной характеристикой, чем маркером биологического возраста (Takubo et al., 2002). В то же время группе исследователей из коллектива Э. Блекборн в 2004 г. удалось впервые показать, что длительный психологический стресс (life-stress) приводит к укорочению теломер (Erel et al., 2004). В 2011 г. той же группе ученых удалось выявить, что положительное психологическое воздействие дает обратный результат — теломеры таких людей укорачиваются существенно медленнее (Jacobs et al., 2011). Таким образом, изменения длины теломер показывают влияние воздействующего стресс-фактора, а уменьшение или увеличение скорости этого изменения является маркером положительного либо отрицательного стресс-воздействия. Так, было даже отмечено удлинение теломер у женщин, принимавших длительное время эстрогены (Lin et al., 2011). Совместное влияние самых разнообразных стрессов на длину теломер и связь этих изменений с процессами старения на уровне организма сейчас являются одной из широко дискутируемых в научной литературе тем (Puterman et al., 2010).

Из-за многочисленных несоответствий в литературных данных мы решили провести собственное исследование длины теломер в старших возрастных группах и определить, зависит ли скорость укорочения теломер хромосом от наличия патологии и прочих стрессовых воздействий или же эта величина является более или менее постоянной. К тому же подобного рода исследования не проводились для изучения популяционных особенностей населения Северо-западного региона России.

Материал и методика

В исследуемую группу, состоящую из 170 человек (40 мужчин и 130 женщин), вошли пациенты Санкт-Петербургского городского гериатрического центра в возрасте от 55 до 101 года (средний возраст 79.98 ± 8.72 года). Все респонденты участвовали в исследовании добровольно.

Физическое здоровье (активное долголетие) оценивалось при помощи специфических геронтологических методик («Индекс способности к самообслуживанию»), а также привлекались необходимые данные анамнеза по материалам историй болезни респондентов (диабет, инсульт, инфаркт, онкологические заболевания и др.). Для

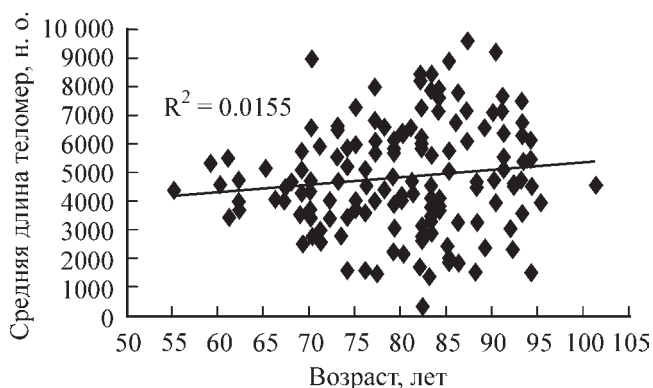


Рис. 1. Зависимость от возраста средней длины теломер лимфоцитов периферической крови долгожителей.

Величина достоверной аппроксимации равна 0.015.

оценки психического состояния и психоэмоционального напряжения всем участникам исследования предлагалось пройти психологическое тестирование, состоящее из пакета стандартных методик, описанных нами ранее (Спивак и др., 2009).

Выделение ДНК из венозной крови проводили стандартным методом с использованием протеиназы К и фенол-хлороформа (Sambrook et al., 1989). Высокомолекулярную ДНК высушивали при комнатной температуре и растворяли в ТЕ-буфере, в таком виде ДНК хранили при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Анализ длины теломер в лимфоцитарной фракции периферической крови проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (кПЦР) по взятому из литературы оригинальному протоколу (Sawthorn, 2002), в котором предложено использование специфических праймеров, не образующих димеров при проведении кПЦР, что достигается за счет их неполной комплементарности теломерным повторам: Tel-1: 5'-GGTTTTTGA-GGGTGAGGGTGAGGGTGAGGGT-3'; Tel-2: 5'-TCCCGACTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTA-3'. Среднюю длину теломер в пробе (в т. п. н.) рассчитывали согласно оригинальной методике (O'Callaghan et al., 2008) используя разведения калибратора — 84-членного синтетического олигонуклеотида, состоящего из теломерных повторов TTAGGG. Расчет средней длины теломер на геном проводили посредством нормировки числа копий теломерных повторов на число копий гена рибосомного фосфопротеина PO 36B4 (T/S), локализованного на 12-й хромосоме и представленного в клетке в единичной копии (Boulay et al., 1999). Для амплификации гена рибосомального фосфопротеина использовали следующие праймеры: 36B4u: 5'-CAGCAAGTGGGAAG-GTGTAAATCC-3'; 36B4d: 5'-CCCATTCTATCATCAACGGTACA-3'.

Сопоставление результатов измерения длин теломер с данными анамнеза по материалам истории болезни и психологическими характеристиками проводили факторным анализом всех наблюдавшихся переменных с использованием ортогонального вращения матрицы нагрузок Varimax normalized, метод выделения факторов — главные компоненты.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении всех полученных данных с учетом пациентов старше 50 лет на точечной диаграмме четкой картины, показывающей достоверное укорочение теломер с возрастом, не получено. Разброс данных, представленных на рис. 1, слишком велик.

При рассмотрении респондентов старшей возрастной группы (старше 80 лет) и долгожителей (старше 90 лет) мы наблюдаем интересную динамику. В старшей возрастной группе (рис. 2) распределение длин теломер, так же как и на рис. 1, достоверно не уменьшается с возрастом, но у долгожителей (рис. 3) обратная связь длин теломер и возраста наконец проявляется достаточно четко.

К настоящему времени накопилось большое количество экспериментальных данных, связывающих ассоциированные с возрастом заболевания как с длиной теломер, так и с полиморфизмами разных генов (Farzaneh-Far et al., 2010; Hoehn et al., 2011). Ключевым для развития сердечно-сосудистой патологии традиционно рассматривается инсерционно/делиционный (I/D) полиморфизм гена ан-

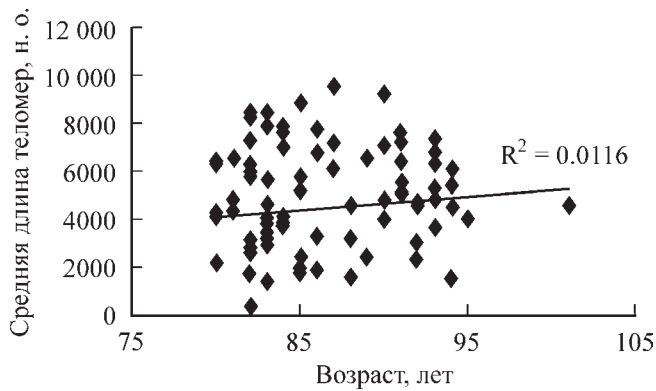


Рис. 2. Зависимость от возраста средней длины теломер лимфоцитов периферической крови респондентов старше 80 лет. Величина достоверности аппроксимации равна 0.011.

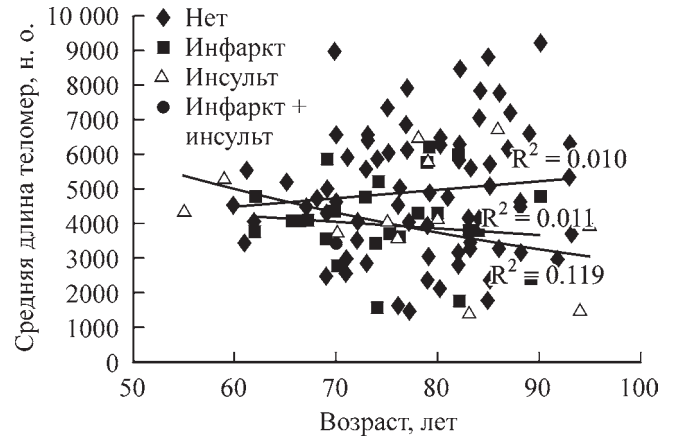


Рис. 5. Зависимости от возраста средней длины теломер долгожителей, перенесших инфаркт, инсульт, инфаркт и инсульт и не переносивших эти заболевания.

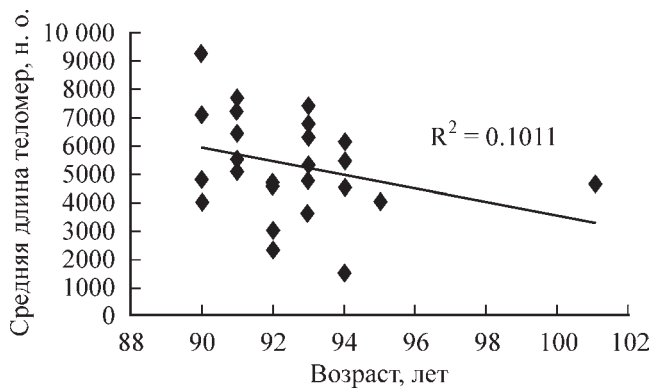


Рис. 3. Зависимость от возраста средней длины теломер лимфоцитов периферической крови долгожителей старше 90 лет. Величина достоверности аппроксимации равна 0.10.

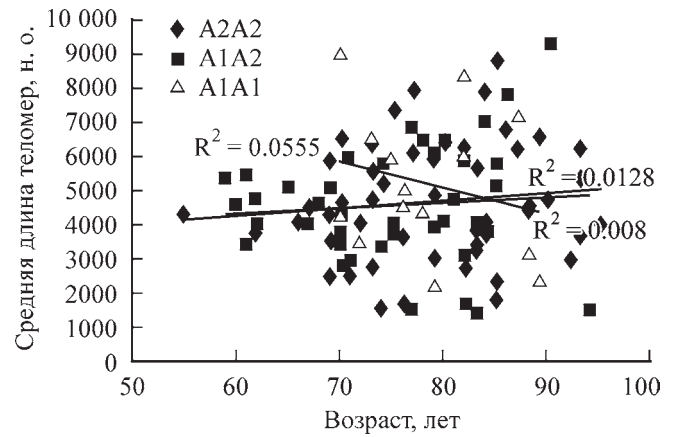


Рис. 6. Зависимости от возраста средней длины теломер долгожителей в соответствии с полиморфными вариантами гена серотонинового рецептора 5HT2A.

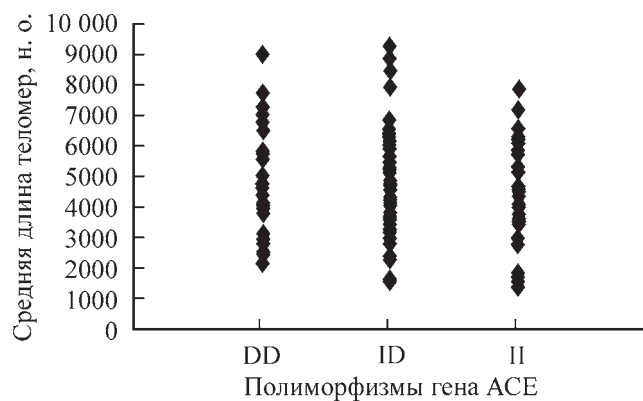


Рис. 4. Соответствие средней длины теломер долгожителей полиморфным вариантам гена ангиотензинпревращающего фермента.

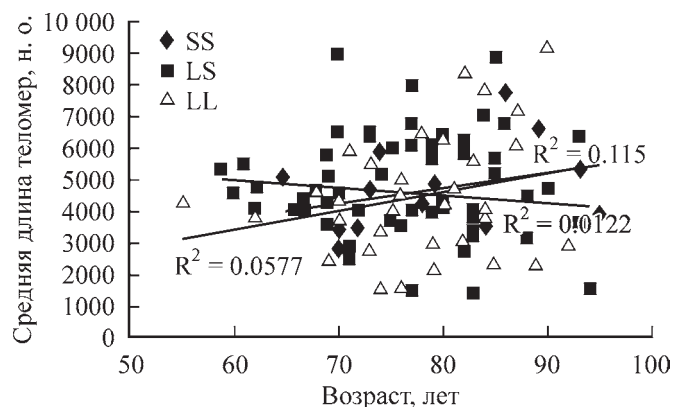


Рис. 7. Зависимости от возраста средней длины теломер долгожителей в соответствии с полиморфными вариантами гена серотонинового транспортера 5HT1PR.

Т а б л и ц а 1

Результаты факторного анализа всех наблюдавшихся переменных

Данные	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
Возраст	-0.81	-0.33	-0.04	-0.28
Пол	0.46	0.73	-0.22	0.19
Индекс самообслуживания	0.01	0.26	-0.18	-0.41
Семейное положение	-0.25	-0.04	-0.76	0.21
Образование	0.01	0.25	-0.82	-0.14
Возраст отца	0.22	0.36	-0.48	0.32
Возраст матери	-0.06	-0.53	0.07	0.11
Перенесенные сердечно-сосудистые заболевания	-0.04	0.014	0.12	0.78
Перенесенные онкологические заболевания	-0.15	0.12	0.16	-0.86
Хронические сердечно-сосудистые заболевания	0.50	0.38	0.62	0.31
Хронический диабет	0.11	-0.38	0.63	0.13
Хронические прочие заболевания	0.50	0.38	0.62	0.31
Психические заболевания	0.89	-0.24	0.01	0.07
Прием психотропных препаратов	0.89	-0.24	0.01	0.07
АСЕ	0.21	-0.06	-0.85	-0.04
Серотониновый рецептор	-0.18	0.89	0.01	-0.09
Серотониновый транспортер	0.80	0.03	0.10	-0.32
Длина теломер	-0.36	0.78	0.02	-0.17
Expl. Var	3.936784	3.154842	3.490544	2.182286
Prp. Totl	0.218710	0.175269	0.193919	0.121238

гиотензинпревращающего фермента (АСЕ) (Rigat et al., 1990), при этом есть данные об увеличении частоты генотипа II в старших возрастных группах (Глотов и др., 2004). На рис. 4 представлено соответствие генотипов гена АСЕ и длин теломер у отдельных респондентов. Видно, что генотип DD у респондентов с наиболее короткими теломерами не выявлен, с ними ассоциирован с большей частотой генотип II. Эти данные подтверждают данные о более высокой частоте генотипа II у доноров-долгожителей с более короткими теломерами. Связь между различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт и инсульт) и длинами теломер данным методом не определяется. Результаты представлены на рис. 5, на котором видно, что длины теломер у респондентов, не перенесших инфаркта или инсульта, с возрастом практически не меняются, а у тех, кто эти заболевания перенес, отмечалось лишь недостоверное снижение. При этом у

донора, перенесшего оба эти заболевания одновременно, длина теломер соответствует среднему для его возраста.

При совместном анализе длин теломер, возраста респондентов и распределения генотипов гена рецептора серотонина 5HTR2A (рис. 6) мы наблюдаем практическое отсутствие генотипа A1A1 в старшей возрастной группе и его ассоциацию с более короткими теломерами в других возрастных группах. Для генотипа A2A2, напротив, показано его преимущественное наличие у респондентов старшей возрастной группы, но различия в ассоциации с длинами теломер между ним и генотипом A1A2 в других возрастных группах не выявляются. Эти данные соответствуют выявленной нами ранее ассоциации генотипа A2A2 с активным долголетием (Смирнова и др., 2011). При совместном рассмотрении длин теломер и полиморфизмов другого гена серотониновой системы — гена серотонинового транспортера (5HTT) — достоверных различий не обнаружено (рис. 7).

Данный метод анализа полученных результатов имеет тот недостаток, что мы вынуждены рассматривать их попарно, не учитывая того, что процесс старения является сложным результатом взаимодействия и взаимозависимости множества генетических, экологических, психологических и социальных факторов. Поэтому для комплексного сопоставления длин теломер, полиморфизмов определенных генов, данных анамнеза и особенностей личной жизни (семейное положение и образование) мы применили метод факторного анализа. Данные представлены в табл. 1.

Длины теломер вместе с полиморфизмом гена серотонинового рецептора и полом респондентов формируют отдельный фактор. Обычно при факторном анализе возраст и пол всегда попадают в один фактор и имеют очень

Т а б л и ц а 2

Результаты факторного анализа средней длины теломер, генетических полиморфизмов и возраста респондентов

Данные	Factor 1	Factor 2
Возраст	-0.01	0.72
АСЕ	0.64	-0.13
Серотониновый рецептор	0.78	0.08
Серотониновый транспортер	0.31	0.43
Длина теломер	0.26	-0.65
Expl. Var	1.182912	1.140631
Prp. Totl	0.236582	0.228126

Таблица 3

Результаты факторного анализа средней длины теломер, психологических характеристик и возраста респондентов

Данные	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
Психологическая активация	-0.18	0.13	0.88	-0.01
Измененные состояния сознания	0.85	0.03	0.01	-0.06
Невротизация	-0.48	0.05	-0.73	0.04
Религиозность	0.49	0.61	-0.15	-0.22
Психологические защиты	0.83	-0.11	0.06	0.15
Возраст	-0.03	0.70	0.16	0.08
Пол	0.14	-0.84	0.00	0.02
Длины теломер	0.05	0.01	-0.03	0.98
Expl. Var	1.900421	1.603712	1.362392	1.037205
Prp. Totl	0.237553	0.200464	0.170299	0.129651

высокую степень обратной корреляции. Это связано с тем, что женщины (обозначенные нами как «слабый» пол) живут дольше. Так что корреляция с полом практически соответствует корреляции с возрастом. Таким образом, мы видим, что при совместном анализе большой совокупности данных длины теломер с высокой достоверностью коррелируют с возрастом респондентов во всей обследованной группе. То, что в табл. 1 эти показатели разошлись по разным факторам, говорит о том, что массив анализируемых данных слишком разнороден. Ранее нами уже была описана корреляция полиморфизма гена серотонинового рецептора с возрастом (Смирнова и др., 2011), и данный результат ее еще раз подтверждает.

В то же время мы наблюдаем очень интересный результат — ни один признак не коррелировал ни с возрастом отца, ни с возрастом матери на момент рождения респондента. При этом в литературе имеются данные, связывающие длины теломер у детей с возрастом отца к моменту их зачатия (De Meyer et al., 2007). Третий фактор составили хронические заболевания — как сердечно-сосудистые и диабет, так и другие, причем все они коррелируют с полиморфизмом гена ACE, что соответствует литературным данным. В этот же фактор попали образование и семейное положение, что прямо свидетельствует о том, что состоящие в браке и образованные люди больше следят за своим здоровьем и стараются не допустить хронического развития заболевания. В то же время перенесенные сердечно-сосудистые заболевания такой корреляции не выявляют, что говорит о том, что вклад генетики в возникновение хронической патологии гораздо выше, чем при острых состояниях. При этом перенесенные сердечно-сосудистые заболевания сформировали независимый общий фактор с перенесенными онкологическими заболеваниями, что можно интерпретировать как существенно большую зависимость этих заболеваний от внешних воздействий и образа жизни (табл. 2).

При сокращении массива данных и анализе только возраста, полиморфизмов генов и длин теломер в старшей возрастной группе (старше 80 лет) мы получаем уже достаточно четкую корреляцию длин теломер с возрастом. Данные представлены в табл. 2. Эти данные еще раз показывают, что в исследованной нами группе четкая корреляция длины теломер с календарным возрастом респондентов появляется только после достижения ими определенного возраста, когда уже можно говорить об успешной стратегии достижения активного долголетия и анализиро-

вать связанное с ним сочетание индивидуальных различий.

Интересно, что психологические особенности личности не выявили никакой корреляции с длинами теломер, хотя некоторые из них (религиозность) образуют устойчивый фактор вместе с возрастом и полом, т. е. показывают прочную связь с активным долгожительством (см. табл. 3). Длины теломер при совместном анализе с психологическими характеристиками формируют очень четкий отдельный фактор, что говорит об их независимости от исследованных параметров. Так как в литературе накоплено достаточно данных о связи изменения длины теломер с психологическими нагрузками и старением (Wolkowitz, 2010; Lin et al., 2012), вероятно, нужно искать новые методические подходы для ее выявления на популяции людей старших возрастных групп.

Таким образом, при использовании метода факторного анализа мы получаем более четкую картину, позволяющую одновременно описать и осмыслить целый комплекс генетических, медицинских и психологических характеристик индивидуума.

Представляется крайне интересным то, что надежная корреляция длины теломер с возрастом в нашем исследовании появляется только в старшей возрастной группе. У птиц эта корреляция выявляется гораздо раньше и четче (Hall et al., 2004; Heidinger et al., 2012). Вероятно, это можно объяснить вкладом влияния не только генетических, но и социальных и психологических факторов на функционирование клеточных механизмов, отвечающих за укорочение теломер, причем даже во время пренатального развития (Entringer et al., 2011), что вносит высокую степень гетерогенности в распределение их размеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 09-06-00012а) и программы президиума РАН «Биологические науки — медицине».

Список литературы

Глотов А. С., Глотов О. С., Москаленко М. В., Rogozкин В. А., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. 2004. Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в популяции северо-западного региона России, у атлетов и у долгожителей. Экологическая генетика. 2(4): 40—43.

- Грач А. А. 2009. Особенности структурной организации теломер у различных видов организмов. Цитология. 51 (11) : 869—879.
- Оловников А. М. 1971. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. ДАН СССР. 201 (6) : 1496—1499.
- Смирнова Т. Ю., Спивак Д. Л., Якупова Г. С., Захарчук А. Г., Спивак И. М. 2011. Распределение структурных полиморфизмов генов ангиотензинпревращающего фермента и рецептора серотонина 5-HT_{2A} у долгожителей Северо-запада России. Успехи геронтологии. 24 (4) : 620—625.
- Спивак Д. Л., Сейлиева Н. А., Смирнова Т. Ю., Новак М. С., Захарчук А. Г., Спивак И. М. 2009. Психологические состояния в популяции долгожителей северо-западного региона Российской Федерации и полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. XVI (4) : 111—114.
- Albert G., Lansdorp P. M. 2008. Telomeres and aging. *Physiol Rev.* 88 : 557—579.
- Allsop R. C., Vaziri H., Patterson C., Goldstein S., Younglay E. V., Futcher A. B., Greider C. W., Harley C. B. 1992. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 89 : 10 114—10 118.
- Aviv A. 2002. Chronology versus biology: telomeres, essential hypertension, and vascular aging. *Hypertension.* 40 : 229—232.
- Bischoff C., Petersen H. C., Graakjaer J., Bischoff C., Petersen H. C., Graakjaer J., Andersen-Ranberg K., Vaupel J. W., Bohr V. A., Kolvraa S., Christensen K. 2006. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old. *Epidemiology.* 17 : 190—194.
- Boulay J. L., Reuter J., Ritschard R., Terracciano L., Herrmann R., Rochlitz C. 1999. Gene dosage by quantitative real-time PCR. *Biotechniques.* 27 : 228—230, 232.
- Cawthon R. M. 2002. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucl. Acids Res.* 30 : e47.
- Damjanovic A. K., Yang Y., Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K., Nguyen H., Laskowski B., Zou Y., Beversdorf D. Q., Weng N. 2007. Accelerated telomere erosion is associated with a declining immune function of caregivers of Alzheimer's disease patients. *J. Immunol.* 179 : 4249—4254.
- Demissie S., Levy D., Benjamin E. J., Cupples L. A., Gardner J. P., Herbert A., Kimura M., Larson M. G., Meigs J. B., Keane J. F., Aviv A. 2006. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell.* 5 : 325—330.
- Entringer S., Epel E. S., Kumsta R., Lin J., Hellhammer D. H., Blackburn E. H., Wust S., Wadhwa P. D. 2011. Stress exposure in intrauterine life is associated with shorter telomere length in young adulthood. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 108 : E513—E518.
- Epel E. S., Blackburn E. H., Lin J., Dhabhar F. S., Adler N. E., Morrow J. D., Cawthon R. M. 2004. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 101 : 17 312—17 315.
- Farzaneh-Far R., Lin J., Epel E. S., Harris W. S., Blackburn E. H., Whooley M. A. 2010. Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 303 : 250—257.
- Frenck R. W., jr., Blackburn E. H., Shannon K. M. 1998. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95 : 5607—5610.
- Hall M. E., Nasir L., Daunt F., Gault E. A., Croxall J. P., Wanless S., Monaghan P. 2004. Telomere loss in relation to age and early environment in long-lived birds. *Proc. Biol. Sci.* 271 : 1571—1576.
- Heidinger B. J., Blount J. D., Boner W., Griffiths K., Metcalfe N. B., Monaghan P. 2012. Telomere length in early life predicts lifespan. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 109 : 1743—1748.
- Herbig U., Ferreira M., Condel L., Carey D., Sedivy J. M. 2006. Cellular senescence in aging primates. *Science.* 311 : 1257.
- Hoehn P. W., de Jonge P., Na B. Y., Farzaneh-Far R., Epel E., Lin J., Blackburn E., Whooley M. A. 2011. Depression and leukocyte telomere length in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Psychosom. Med.* 73 : 541—547.
- Guan J. Z., Maeda T., Sugano M., Oyama J.-I., Higuchi Y., Makino N. 2007. Change in the telomere length distribution with age in the Japanese population. *Mol. Cell. Biochem.* 304 : 353—360.
- Jacobs T. L., Epel E. S., Lin J., Blackburn E. H., Wolkowitz O. M., Bridwell D. A., Zanesco A. P., Aichele S. R., Sahdra B. K., MacLean K. A., King B. G., Shaver P. R., Rosenberg E. L., Ferrer E., Wallace B. A., Saron C. D. 2011. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology.* 36 : 664—681.
- Lin J., Epel E., Blackburn E. 2012. Telomeres and lifestyle factors: roles in cellular aging. *Mutat. Res.* 730 : 85—89.
- Lin J., Kroenke C. H., Epel E., Kenna H. A., Wolkowitz O. M., Blackburn E., Rasgon N. L. 2011. Greater endogenous estrogen exposure is associated with longer telomeres in postmenopausal women at risk for cognitive decline. *Brain Res.* 1379 : 224—231.
- Martin-Ruiz C. M., Gussekloo J., van Heemst D., von Zglinicki T., Westendorp R. G. J. 2005. Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study. *Aging Cell.* 4 : 287—290.
- Mikhelson V. M., Gamaley I. A. 2008. Telomere shortening is a sole mechanism of aging. *Open Longevity J.* 2 (1) : 23—28.
- O'Callaghan N. J., Dhillon V. S., Thomas P., Fenech M. 2008. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length. *Biotechniques.* 44 : 807—809.
- O'Donovan A., Tomiyama A. J., Lin J., Puterman E., Adler N. E., Kemeny M., Wolkowitz O. M., Blackburn E. H., Epel E. S. 2012. Stress appraisals and cellular aging: a key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length. *Brain Behav. Immun.* (In press).
- Olovnikov A. M. 1973. A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J. Theor. Biol.* 4 (1) : 181—190.
- Puterman E., Lin J., Blackburn E., O'Donovan A., Adler N., Epel E. 2010. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *Public Library of Science.* 5 : e10837.
- Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 86 : 1343—1346.
- Sambrook J., Fritsch E. F., Maniatis T. 1989. *Molecular cloning: a laboratory manual.* Plainview, New York. 125 p.
- Saretzki G., von Zglinicki T. 2002. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 959 : 24—29.
- Simon N. M., Smoller J. W., McNamara K. L., Maser R. S., Zalta A. K., Pollack M. H., Nierenberg A. A., Fava M., Wong K. 2006. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol. Psychiatry.* 60 : 432—435.
- Takubo K., Izumiyama-Shimomura N., Honma N., Sawabe M., Arai T., Kato M., Oshimura M., Nakamura K.-I. 2002. Telomere length are characteristic in each human individual. *Exp. Gerontol.* 37 : 523—531.
- Tauchi H., Sato T., Watanabe T. 1999. Japanese centenarians: medical research for the final stages of human aging. *Aichi, Japan: Aichi Med. Univ.* 200 p.
- Wolkowitz O. M., Epel E. S., Reus V. I., Mellon S. H. 2010. Depression gets old fast: do stress and depression accelerate cell aging? *Depression Anxiety.* 27 : 327—338.
- Wyllie F. S., Jones C. J., Skinner J. W., Houghton M. F., Wallis C., Wynford-Thomas D., Farager R. G. A., Kipling D. 2000. Telomerase prevents the accelerated cell ageing of Werner syndrome fibroblasts. *Nature.* 24 : 16—27.

TELOMERE LENGTH IN THE POPULATION OF LONG-LIVED PERSONS
OF NORTH-WEST REGION OF RUSSIA

*T. Yu. Smirnova,¹ * A. L. Runov,¹ M. S. Vonsky,¹ D. L. Spivak,² A. G. Zakharchuk,³
V. M. Mikhelson,¹ I. M. Spivak¹*

¹ Institute of Cytology RAS, ² N. P. Bekhtereva Institute of Human Brain RAS,

³ Gerontological Medico-Social Center, St. Petersburg;

* e-mail: tatiana.smirnova@live.ru

Interdisciplinary study of telomere length, polymorphism of genes of renin-angiotensin (ACE) and serotonin (5HTR2A and 5HTTPR) systems in population of aged and old inhabitants of the North-West of Russia was conducted, in their relations to data from clinical and geriatric anamnesis, and psychological functioning. Regular link between telomere length and respondent's age was demonstrated in subgroups of old respondents and long-livers, by method of factor analysis.