

РОЛЯ НА ФАКТОРИ НА СРЕДАТА ПРИ ДЪЛГОЛЕТИЕТО

М. Михайлова, В. Дамянова, Л. Балабански, Д. Сербезов, О. Антонова, С. Карачанак-Янкова, Д. Нешева, З. Хамуде, Р. Станева, Др. Николова, С. Хаджидекова, Др. Тончева

ROLE OF ENVIRONMENTAL FACTORS IN LONGEVITY

M. Mihailova, V. Damianova, L. Balabanski, D. Serbezov, O. Antonova, S. Karachanak-Yankova, D. Nesheva, Z. Hamude, R. Staneva, D. Nikolova, S. Hadjidekova, D. Toncheva

Резюме. Понастоящем европейските държави в това число и България претърпяват значителни демографски промени, като средната продължителност на живота на европейците непрекъснато нараства, а раждаемостта спада. Според Европейската комисия тази тенденция ще се запази през следващите десетилетия, което ще доведе до състаряване на населението и до значителни промени в икономическия и здравния сектор. България не прави изключение и по данни на Националния статистически институт в края на 2015 г. 20,4% от населението е било над 65-годишна възраст. Процесът на стареене се превърна в изключително интересен проблем, тъй като е генетично заложен и възниква в резултат на намалена способност на организма да поддържа нормална хомеостаза. Механизмите все още не са добре изяснени, но те повишават риска за появата на множество заболявания на различни тъкани и органи. Проучванията в областта, обхващащи групи от близнаци столетници, показват, че дълголетие е в голяма степен генетично обусловено. Идентифицирането на молекулните механизми на стареенето ще подпомогне за създаване на лечебни стратегии, удължаващи продължителността на живота в условия на съхранена когниция и физическа активност. Използването на разработени въпросници, свързани с оценката на начина на живот на столетниците, би могло да подпомогне идентифицирането на фактори на средата с важно значение за дълголетие. Начинът на живот, съобразен с генетичните предиспозиции, би могъл значително да подобри качеството на живот сред възрастните хора в популацията.

Summary. Currently, European countries, including Bulgaria, undergo significant demographic changes, with steadily growing average life expectancy, and declining fertility rates. According to the European Commission, this trend will continue in the coming decades, leading to population aging and significant changes in the economic landscape and healthcare systems. Bulgaria is no exception and according to the National Statistical Institute at the end of 2015 20.4% of the population was over 65 years of age. In recent years the aging has become an extremely interesting research topic. It is primarily genetically based and occurs as a result of the reduced ability of the body to maintain normal homeostasis. Underlying mechanisms are not yet well understood, but they also increase morbidity. Twin studies of centenarians suggest that longevity is predominantly genetically determined. The identification of the molecular mechanisms of aging will help to create healthcare strategies that improve life expectancy in age-related conditions with preserved cognition and physical activity. The use of questionnaires to assess the lifestyle of centenarians could help to identify environmental factors with significant influence on longevity. Lifestyle modification in accordance with genetic predisposition, has the potential to significantly improve the quality of life among the elderly.

Key words: aging, centenarians, molecular mechanisms

Въведение

Достигането на възраст над 100 години би могло да означава, че геномът на столетниците е лишен от патогенни варианти с висока пенетрантност и разполага вероятно с определени протективни алели срещу рисков фактори от околната среда. Именно поради това такъв геном би могъл да се приеме за „златен стандарт“ за идентифициране на генетичните фактори, предразполагащи към дълголетие. Механизмите на действие на протективните или патогенни варианти все още не са добре проучени, а идентифицираните често се определят като такива с неясно клинично значение. Данните от проучването на генома на столетниците чрез цялостното геномно секвениране, могат да помогнат за класифицирането и прекласифицирането на голям брой установени вече варианти.

Първият асоцииран с дълголетие ген е *AGE-1* и е открит при вид червей през 1988 г. [1]. При друг „дълголетен“ организъм, с два пъти по-голяма продължителност на живота е идентифициран друг ген *DAF* [2], съответно ортолог на рецептор за инсулиноподобен растежен фактор 1 (*IGF-1*) при хората [3]. Установява се, че репродуктивните способности на изследваните организми се запазват за дълго време. Идентифицирани са също сигнални пътища, регулиращи транскрипцията на голям брой гени, отговорни за реакцията към стрес. Генът *DAF-16* взима участие във важна сигнална каскада (ортолог на човешкия транскрипционен фактор *FOXO3*), като забавя процесите на стареене чрез повлияване на експресията на различни гени [4].

При генетични асоциативни проучвания на столетници от различни популации се разкрива, че механизмите, свързани с клетъчната и тъканна поддръжка, и метаболизма, имат важна роля в процесите на стареене. Продължителността на живота се свързва с генетични полиморфизми, експресия на гени, дължина на теломери [5, 6], репаративни ДНК механизми [7], heat-shock отговор [8, 9], оксидативния стрес [10, 11], както и гени, участващи в метаболизма на липопротеини (напр. АРО [12] и АРОВ [13]), имунитета и процесите на възпаление [14]. Друго изследване на 17 суперстолетника, извършено чрез цялостно геномно секвениране, потвърждава асоциираност на гените *APOE* и *FOXO3* с продължителността на живота [15].

Дълголетие се дължи на генетични и на епигенетични фактори, поради което е необходимо да се използва комбиниран подход за анализ на асоциираните с дълголетие фактори [16].

Задачи

Нашата задача е свързана с анализиране на данните, получени при интервюирането на дълголетници. Целта е да бъдат характеризирани фактори от околната среда, свързани с продължителността на живота. Важно е също да се идентифицират съществени разлики в начина на живот на дълголетниците, сравнен с този на българската популация, при която, според изследване на СЗО, средната продължителност на живота в България е около 75 години.

Материали и методи

За целите на настоящия анализ беше селектирана група от 43 дълголетници на възраст от 90 до 106 години, в съответствие с предварително дефинирани включващи критерии. Като контролна група за това изследване използвахме данни от мета-анализ на българската популация за 2014 г., извършен в рамките на „Европейско здравно интервю“ (<http://www.nsi.bg/sites/default/files/files/pressreleases/EHIS2014.pdf>), включващ 6410 анкетирани лица над 15-годишна възраст.

В нашето проучване е използван подробен въпросник, съдържащ информация за:

- ▶ начин на живот – хранене, употреба на цигари и алкохол, физическа активност, социални контакти;
- ▶ медицинска история – сериозни настоящи и минали заболявания, операции и заболявания в семейството;
- ▶ диета – вегетарианство, употреба на риба, месо, десерти, кафе и др.;
- ▶ влияние на други фактори, като позитивно настроение, запазена памет, периоди под стрес, финансови проблеми, наличие на дълголетници в семейството.

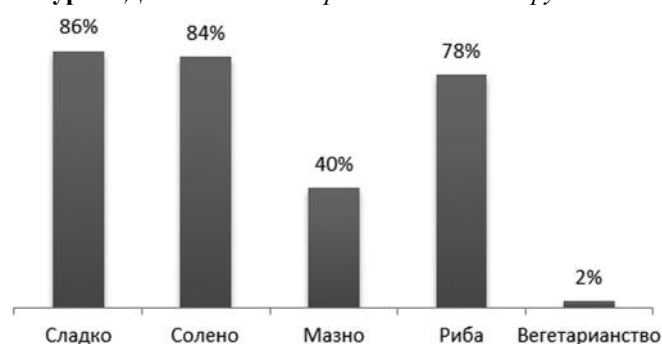
Резултати

Дълголетниците са включени в проучването след подписание на информирано съгласие, съдържащо подробна информация за целта на изследването. Достъпът до участниците ни беше осигурен от кметове на общините: Столична, Ловешка, Бургаска, Благоевградска, община Враца и общо практикуващи лекари и др., с одобрението на Комисия за защита на личните данни с решение П-3711/02.06.2017 г. Проучването включва 9 мъже и 34 жени, като 32-ма са на възраст от 100 и над 100 години, а 11 са между 90 и 100 години. Получените данни са представени на **Таблица 1**.

Обсъждане

Сред групата имаше както индивиди, родени и живели извън големи градове, така и от столицата. При провеждане на интервюто с дълголетниците прави впечатление запазената памет и комуникативни умения на почти всички участници. Повечето показват добронамереност и отзивчивост почти веднага след запознанството с тях. По отношение на хранителния режим и навиците, всички споделят за липса на специална диета. Употребяват месо, сладки, солени и мазни храни, подправки и др. Важно е да отбележим, че само 2% от участниците споделят, че са спрели консумацията на месо, което показва липса на положителна връзка между продължителността на живота и вегетарианството. Данните са показани на **Таблица 1** и **Фигура 1**. Наблюдава се липса на употреба на алкохол и рядка употреба на кафе. Почти всички участници споделят, че са се хранили с „каквото е имало“, че са живели трудно, преживели са две войни и много лични загуби. Въпреки това са позитивно настроени. Повечето от тях показват емоционална стабилност и споделят, че са приемали трудностите в живота спокойно. По отношение на финансовото си положение преценката за наличие или не на проблеми в тази сфера е субективно. Голяма част от тях са имали периоди на стрес и финансови проблеми, характерни за живота на много хора, което обаче не е оказало влияние върху тяхното физическо и психическо състояние. Това навежда на мисълта, че би могло да се отнася до генетично предимство, свързано с възможностите за преодоляване на трудните периоди в живота. Прави впечатление честотата на позитивно мислене у столетниците, сравнена с песимистичното мислене на голяма част от българската популация според различни анкетни проучвания. Интересен факт е и нормалното телесно тегло при почти всички столетници, комбинирано с висока или умерена физическа активност до

Фигура 1. Данни за диета при изследваната група



Фигура 2. Данни за дълголетни роднини, позитивно мислене и сериозни минали заболявания



Фигура 3. Сравнение на процентното изражение на фактори като тютюнопушене, употреба на алкохол и физическа активност при столетници и българската популация



преклонна възраст. Наблюдава се наличието на дълголетници в рода при голям брой от участниците, което е предпоставка за извършването на задълбочен анализ на генетичните полиморфизми, които биха могли да имат отношение към тях-

Таблица 1. Начин на живот сред участниците в изследването

№ на ИНДИВИДА	ПОЛ	ГОД.	ВЕГЕТАРИАНСТВО	АЛКОХОЛ	ЦИГАРИ	ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ	НАЛИЧИЕ НА ДЪЛГОЛЕТНИЦИ	СЕРИОЗНИ МИНАЛИ ЗАБ-Я	ОПЕРАЦИИ	НАСТОЯЩИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	ЗАБОЛЯВАНИЯ В СЕМЕЙСТВОТО	ПЕРИОДИ ПОД СТРЕС	ФИНАНСОВИ ПРОБЛЕМИ	СОЦИАЛНИ КОНТАКТИ	ПОЗИТИВНО НАСТРОЕНИЕ	ЗАПАЗЕНА ПАМЕТ
1С	МЪЖ	106	НЕ	НЕ	НА МЛАДИНИ	ВИСОКА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА
2С	МЪЖ	103	НЕ	ДА	НЕ	ВИСОКА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА
3С	МЪЖ	102	НЕ	ДА	НЕ	ВИСОКА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА
4С	МЪЖ	103	НЕ	ДА	ДА	ВИСОКА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА
5С	МЪЖ	103	НЕ	ДА	НЕ	ВИСОКА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	НЕ	-	ДА	ДА/НЕ	НАМАЛЕНА
6С	МЪЖ	104	НЕ	НЕ	НЕ	ВИСОКА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	НАМАЛЕНА
7С	МЪЖ	103	НЕ	НЕ	НЕ	ВИСОКА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА
8С	МЪЖ	102	НЕ	НЕ	НЕ	ВИСОКА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА
9С	МЪЖ	103	НЕ	НЕ	ДА	ВИСОКА	ДА	ДА, РАК	ДА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА/НЕ	ЛЕКО ОБЪРКАНА
10С	ЖЕНА	100	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	-	ДА	-	ДА	ДА	ДА
11С	ЖЕНА	103	НЕ	НЕ	НЕ	ВИСОКА	НЕ ЗНАЕ	ДА	ДА	АХ	-	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА
12С	ЖЕНА	101	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА
13С	ЖЕНА	100	НЕ	НЕ	НЕ	СРЕДНА	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА, МНОГО	ДА	ДА	ДА	ДА
14С	ЖЕНА	103	ДА	ДА	НЕ	ВИСОКА	ДА	НЕ	ДА	АХ	НЕ	НЕ	-	ДА	НЕ	ДА
15С	ЖЕНА	103	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА
16С	ЖЕНА	102	НЕ	НЕ	НЕ	СРЕДНА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА	НЕ	ДА
17С	ЖЕНА	102	НЕ	ДА	НЕ	СРЕДНА	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДОБРА
18С	ЖЕНА	102	НЕ	НЕ	НЕ	СРЕДНА	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	МНОГО	ВЕСЕЛО	ДОБРА
19С	ЖЕНА	103	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	МНОГО	ДОБРО	ЗАБРАВЯ
20С	ЖЕНА	103	НЕ	НЕ	НЕ	ВИСОКА	ДА	ДА	ДА	АХ	-	ДА	ДА	ДА	ВЕДРО	ЗАБРАВЯ
21С	ЖЕНА	103	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	ДА	ДА, РАК Д. ЧЕРВО	ДА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДОБРО	БИСТРА
22С	ЖЕНА	102	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ДОБРО	ДОБРА
23С	ЖЕНА	103	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	НЕ	ДА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	-	ДОБРО	НАМАЛЕНА
24С	ЖЕНА	100	НЕ	НЕ	ДА, НА СТАРИНИ	ДОБРА	ДА, НА СТАРИНИ	ДА, РАК НА ГЪРДА, ЯЙЧНИК И АНУС	ДА	АНУС ПРЕТЕР	ДА	ДА	НЕ	ДА	ЛОШО	ДОБРА
25С	ЖЕНА	102	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	НЕ	ДА	ЧУВА ГЛАСОВЕ	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ВЕСЕЛА	ДОБРА
26С	ЖЕНА	102	НЕ	НЕ	НЕ	ДА, ДОСКОРО	ДА	ДА, ДИАБЕТ	НЕ	ДА	ДА, ДИАБЕТ	НЕ	НЕ	ДА	НЕ ДОБРО	ЗАБАВЕНА
27С	ЖЕНА	100	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ВЕСЕЛА	ЗАПАЗЕНА
28С	ЖЕНА	102	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	МНОГО ДОБРО	ЗЛЕ
29С	ЖЕНА	102	НЕ	ДА	НЕ	ДОБРА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ДОБРО, СТРАХ ОТ САМОТА	ДОБРА
30С	ЖЕНА	105	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ВЕСЕЛА	ДОБРА
31С	ЖЕНА	102	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	КОНТАКТНА	ДОБРА
32С	ЖЕНА	105	НЕ	ДА	НЕ	-	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ДОБРО	ДОБРА
1Д	МЪЖ	95	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	НЕ	ДА	ДОБРО	ОТЛИЧНА
2Д	МЪЖ	97	НЕ	РЯДКО	НЕ	ВИСОКА, КАРА КОЛЕЛО НА 97	ДА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ОТЛИЧНО	ОТЛИЧНА
3Д	ЖЕНА	95	НЕ	РЯДКО	НЕ	ДОБРА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	МАЛКО	ДА	ДОБРА
4Д	ЖЕНА	96	НЕ	РЯДКО	НЕ	АКТИВНА	НЕ	ДА	ДА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДОБРО	ОТЛИЧНА
5Д	ЖЕНА	95	НЕ	РЯДКО	НЕ	ДОБРА	НЕ	НЕ	ДА	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	ОТЛИЧНА
6Д	ЖЕНА	95	НЕ	РЯДКО	НЕ	ВИСОКА	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	ЛЕКО НАМАЛЕНА
7Д	ЖЕНА	92	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	ДА	ДОБРО	ЛЕКО НАМАЛЕНА
8Д	ЖЕНА	91	НЕ	НЕ	НЕ	ДОБРА	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	ГОРЕ-ДОЛУ	ДОБРА
9Д	ЖЕНА	90	НЕ	РЯДКО	НЕ	ВИСОКА	ДА	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ОТЛИЧНО	ОТЛИЧНА
10Д	ЖЕНА	92	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	НЕ	ДА	НЕ	НЕ	ДА	ОТЛИЧНО	ОТЛИЧНА
11Д	ЖЕНА	91	НЕ	НЕ	НЕ	ДА	НЕ	ДА	НЕ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ВЕСЕЛА	ОТЛИЧНА

ното дълголетие (*Фигура 2*). Всички участници в изследването са били физически активни до преклонна възраст и дори към момента спортуват (гимнастика, колело), занимават се активно със земеделие и градинарство, правят ежедневни разходки, пазаруват и се грижат за дома си сами. Споделят, че цял живот също така са били когнитивно и социално активни – някои от тях пишат книги, четат ежедневно художествена и научна литература, ходят на театър, опера, излизат с приятели, като една столетничка сподели, че и към момента е касиерка на сградата, в която живее. Друг интересен факт е отсъствието при половината от дълголетниците на сериозни минали и настоящи заболявания, както и на болести в рода. При част от индивидите се наблюдава лека хипертония с медикация само при нужда. Установено е при един човек наличие на инсулинозависим диабет, развит на младина, което не е нарушило особено качеството на живота и в никаква степен продължителността му. Налице са не редки оперативни намеси, като в повечето случаи те се отнасят за травми, хернии, катаракта и други нехронифицирани състояния след адекватна оперативна намеса.

При трима от участниците са наблюдавани онкологични заболявания, които са били оперирани и терапевтирани по съответния начин. Интересен е фактът, че при една столетничка се наблюдаваха 3 онкологични заболявания, които не са повлияли на продължителността на живота ѝ. Това би могло да се дължи на наличие на „добри“ полиморфизми в гени, които предпазват от развитие и прогресията на онкологичните заболявания.

Силно впечатление правят разликите между столетниците и общата популация по отношение на: тютюнопушене (съответно 7% срещу 30%), липса на употреба на алкохол (63% срещу 30%) и физическа активност (100% висока или умерена срещу 51% – липсваща такава в контролата). *Фигура 3*

При сравняване на данните от нашите въпросници и тези от американски и британски проучвания на дълголетници се наблюдава припокриване по отношение на позитивно мислене, добра памет, физическа активност, липса на тютюнопушене и употреба на алкохол, разнообразна храна, социална ангажираност и др. За разлика от проучвания, направени в Италия, не се наблюдава засилена консумация на

риба, специални видове сирена и специфични подправки. Подобна е и разликата с начина на хранене сред японците, при които доминира консумацията на полиненаситени мастни киселини, фитонутриенти и специални подправки, отсъстващи сред българската популация [17]. При друго изследване на популацията на остров Окинава се откриват прилики между изследваната група и нашите участници по отношение на ниското тегло и липса на прехранване [18]. При проведен рестроспективен анализ на популацията от столетници в Окинава е направено заключение, че това се дължи най-вероятно на комбинираното действие на генетични варианти, асоциирани с дълголетие и фактори на средата [19]. Всички посочени данни, както и тези от нашето проучване, подчертават нуждата от ограничаване на рисковите фактори за здравето на човека – тютюнопушене, алкохол и обездвижване и стимулиране на социалния живот, хигиена на мисленето и разнообразно хранене у индивидите. Очевидна е и нуждата, според много специалисти, от провеждане на по-нагатайшни задълбочени проучвания на връзката между храненето, околната среда и дълголетие [20].

Заклучение

Данните от анализираният въпросник водят до оформяне на някои основни изводи, свързани с дълголетие. Наблюдават се типични за нашата страна хранителни навици, като липсва вегетарианство, а рибата не е сред често употребяваните хранителни продукти. Характерна е липсата на вредности в начина им на живот в почти 100 процента от случаите. Повишената физическа и ментална активност, емоционалната стабилност и услужливата памет се оказват също с изключителна висока честота в изследваната група, което показва важността им за дълголетие.

Данните за висока честота на дълголетни роднини във фамилията подкрепят тезата за ролята на генетичните фактори за продължителността на живота. Развитието на новите технологии ще допринесе за изясняване на връзката между факторите на средата и генетичната предиспозиция.

Библиография

1. Friedman DB, Johnson TE. Three mutants that extend both mean and maximum life span of the nematode, *Caenorhabditis elegans*, define the age-1 gene. *J Gerontol.* 1988;43(4):B102-9
2. Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature.* 1993;366(6454):461-4
3. Kimura, K.D., Tissenbaum, H.A., Liu, Y., and Ruvkun, G. daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science.* 1997; 277: 942-946
4. Ogg, S; Paradis, S; Gottlieb, S; Patterson, GI; Lee, L; Tissenbaum, HA; Ruvkun, G (Oct 30, 1997). "The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*". *Nature.* 389 (6654): 994-9

Автори

Марта Михайлова, Вера Дамянова, Димитър Сербезов, Олга Антонова, Сена Карачанак-Янкова, Десислава Нешева, Зора Хамуде, Рада Станева, Драгомира Николова, Савина Хаджидекова, Драга Иванова Тончева – dragatoncheva@gmail.com – Катедра по Медицинска генетика, Медицински университет – София

Любомир Балабански – Геномна лаборатория, СБАЛПАР „Малинов“

5. Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, Budagov T, Katz M, Yang X, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107 Suppl 1:1710-7
6. Crocco P, Barale R, Rose G, Rizzato C, Santoro A, De Rango F, et al. Population-specific association of genes for telomere-associated proteins with longevity in an Italian population. *Biogerontology.* 2015;16(3):353-64
7. Debrabant B, Soerensen M, Flachsbar F, Dato S, Mengel-From J, Stevnsner T, et al. Human longevity and variation in DNA damage response and repair: study of the contribution of sub-processes using competitive gene-set analysis. *Eur J Human Genet EJHG.* 2014;22(9):1131-6
8. Altomare K, Greco V, Bellizzi D, Berardelli M, Dato S, DeRango F, et al. The allele (A)⁻¹¹⁰ in the promoter region of the HSP70-1 gene is unfavorable to longevity in women. *Biogerontology.* 2003;4(4):215-20
9. Singh R, Kølvrå S, Bross P, Christensen K, Bathum L, Gregersen N, Tan Q, Rattan SI. Anti-inflammatory heat shock protein 70 genes are positively associated with human survival. *Curr Pharm Des.* 2010;16(7):796-801
10. Raule N, Sevini F, Li S, Barbieri A, Tallaro F, Lomartire L, et al. The occurrence of mtDNA mutations on different oxidative phosphorylation subunits, not detected by haplogroup analysis, affects human longevity and is population specific. *Aging Cell.* 2014;13(3):401-7
11. Rose G, Crocco P, De Rango F, Montesanto A, Passarino G. Further support to the uncoupling-to-survive theory: the genetic variation of human UCP genes is associated with longevity. *PLoS One.* 2011;6(12):e29650
12. Garatachea N, Emanuele E, Calero M, Fuku N, Arai Y, Abe Y, Murakami H, Miyachi M, Yvert T, Verde Z, Zea MA, Venturini L, Santiago C, Santos-Lozano A, Rodríguez-Romo G, Ricevuti G, Hirose N, Rábano A, Lucia A. ApoE gene and exceptional longevity: Insights from three independent cohorts. *Exp Gerontol.* 2014 May;53:16-23
13. Timothy P. Cash, Guillermo Pita, Orlando Domínguez, María R. Alonso, Leticia T. Moreno, Consuelo Borrás, Leocadio Rodríguez-Mañás, Catalina Santiago, Nuria Garatachea, Al. Lucia, Juan A. Avellana, Jose Viña, Anna González-Neira, M. Serrano. Exome sequencing of three cases of familial exceptional longevity. *Aging Cell.* 2014, v. 13, Issue 6, p. i-iii, 965-1094
14. Passarino G, De Rango F, Montesanto A. Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. *Immun Ageing.* 2016 Apr 5;13:12
15. Giernan HJ, Fortney K, Roach JC, Coles NS, Li H, Glusman G, Markov GJ, Smith JD, Hood L, Coles LS, Kim SK. Whole-genome sequencing of the world's oldest people. *PLoS One.* 2014 Nov 12;9(11)
16. Puca AA, Spinelli C, Accardi G, Villa F, Caruso C. Centenarians as a model to discover genetic and epigenetic signatures of healthy ageing. *Mech Ageing Dev.* 2017 Oct 30. pii: S0047-6374(17)30191-4. doi: 10.1016/j.mad.2017.10.004. [Epub ahead of print].
17. Willcox, D., Willcox, B., Todoriki, H., Suzuki, M. (2009). The Okinawan Diet: Health Implications of a Low-Calorie, Nutrient-Dense, Antioxidant-Rich Dietary Pattern Low in Glycemic Load. *Journal of the American College of Nutrition*, 28, 500S-516S
18. Willcox, B., Willcox, D., Todoriki, H., Fujiyoshi, A., Yano, K., He, Q., Curb, D., Suzuki, M. (2007). Caloric Restriction, the Traditional Okinawan Diet, and Healthy Aging: The Diet of World's Longest-Lived People and Its Potential Impact on Morbidity and LifeSpan. *Annals of the New-York Academy of Sciences*, 1114, 434-455.
19. Willcox, D., Willcox, B., Shimajiri, S., Kureci, S., Suzuki, M. (2007). Aging Gracefully: A Retrospective Analysis of Functional Status in Okinawan Centenarians. *The American J of Geriatric Psychiatry*, 15, 252-256.
20. Hausman DB, Fischer JG, Johnson MA. Nutrition in centenarians. *Maturitas.* 2011 Mar;68(3):203-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.01.003. Epub 2011 Jan 26

1972 г.

12 септември. Нито едно съсловие у нас не е завършвало историческия си път. Селячеството създаде земеделското движение. На Девети беше обезглавено, а сега го унищожаваме като класа. Еснафът не довърши историческата си мисия – освобождението на страната от турско робство икономически го унищожи, а синовете се отресоха от бащите си. Чорбаджийството се изроди и загина от

новата буржоазия, преди да даде своя принос в политическия живот. Буржоазията не завърши нормално ролята си, оказа се без корен и лесно я изтръгнахме след Девети септември. Интелигенцията ни винаги е била присадена на чужд корен и пр. България е страна на ветровете от север и запад. Те издухват всичко нейно и самобитно. Ето ти тема за голям роман.

Емилиян Станев, „Дневници от различни години“