



Физические нагрузки как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов

Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачёва, Н.К. Рунихина, А.В. Лузина

Российский геронтологический научно-клинический центр — ОСП ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: оценка возможностей физических нагрузок как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов.

Основные положения. Регулярные физические упражнения полезны, и повышение уровня физической активности должно быть главной задачей сохранения здоровья. Физические нагрузки доступны в каждом возрасте, более экономичны в сравнении с лекарственной терапией и имеют минимум побочных эффектов.

Заключение. Оценка адаптации организма к физическим нагрузкам помогает улучшить понимание патофизиологии хронических заболеваний, меняет старые взгляды и способствует исследованию новых терапевтических подходов.

Ключевые слова: физическая активность, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, пожилой возраст.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Котовская Ю.В., Ткачёва О.Н., Рунихина Н.К., Лузина А.В. Физические нагрузки как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов // Доктор.Ру. 2019. № 2 (157). С. 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22

Physical Activity As a Preventive Measure against Cardiovascular Disease in Elderly Patients

Yu.V. Kotovskaya, O.N. Tkacheva, N.K. Runikhina, A.V. Luzina

Russian Clinical Research Center for Gerontology (a Standalone Unit of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 16 Pervaya Leonova St., Moscow, Russian Federation 129226

Objective of the Review: To assess the potential of physical activity as a preventive measure against cardiovascular disease in elderly patients.

Key Points: Regular physical activity is important for overall good health, and increasing physical activity should be a healthcare priority. It is possible to exercise at every age, and exercise is more cost-effective than treatment with medications, and has minimal side effects.

Conclusion: Assessing the degree of adjustment to physical exertion helps in understanding the pathophysiology of chronic diseases, changes previously accepted views, and promotes research into new therapeutic approaches.

Keywords: physical activity, cardiovascular risk factors, old age.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Luzina A.V. Physical Activity As a Preventive Measure against Cardiovascular Disease in Elderly Patients. Doctor.Ru. 2019; 2(157): 19–22. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-157-2-19-22

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смерти пациентов пожилого возраста. Треть взрослых во всем мире не уделяет время физической активности (ФА), и эта глобальная тенденция начинается еще в трудоспособном возрасте [1].

Факторы риска ССЗ подразделяются на модифицируемые и немодифицируемые. Из факторов риска, на которые можно воздействовать (уровень АД, гликемия крови, наличие дислипидемии, курение, ожирение, низкая ФА и др.),

наименьшее внимание уделяется низкой ФА, отличающейся тем, что она требует большего участия со стороны пациента, нежели врача.

Нарушения метаболизма, которые возникают в результате отсутствия ФА в условиях среды, способствующей ожирению, приводят к хроническим заболеваниям, что является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Регулярная ФА оказывает выраженное влияние на механизмы, которые отвечают за аэробный метаболизм, сохраняя-

Котовская Юлия Викторовна — д. м. н., заместитель директора по научной работе РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 5698-8983. E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru

Лузина Александра Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, врач-кардиолог РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 9575-3119. E-mail: alexalav@mail.ru

Рунихина Надежда Константиновна — д. м. н., заместитель директора по гериатрической работе РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 7127-1801. E-mail: runishi@rambler.ru

Ткачёва Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор РГНКЦ — ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 6129-5809. E-mail: tkacheva@rambler.ru



щий энергию в условиях недостатка еды. Аэробный метаболизм способствует снижению риска возникновения хронических заболеваний за счет улучшения адаптации организма.

Целью обзора явилась оценка возможностей физических нагрузок как средства профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов.

ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ И РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Известно, что регулярная ФА снижает риск преждевременной смерти, заболеваний сердечно-сосудистой системы, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, рака груди и толстого кишечника, а также депрессии и падений в пожилом возрасте [2]. При этом главный ее эффект — снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Проспективное когортное исследование PURE с участием 168 916 человек показало, что бóльшая ФА связана с меньшим риском ССЗ и преждевременной смерти в странах с высоким, средним и низким уровнем доходов. ФА классифицировалась как низкая при менее 600 МЕТ-минут (< 150 минут ФА умеренной интенсивности в неделю), как средняя при 600–3000 МЕТ-минут (150–750 минут ФА в неделю) и как высокая активность при более 3000 МЕТ-минут (> 750 минут ФА в неделю). В течение 6,9 года произошло 5334 летальных исхода (1294 смерти от ССЗ и 4040 смертей, не связанных с ССЗ). При стратификации по ФА с ростом активности от низкой до средней и высокой для всех исходов, кроме смерти по причине сердечной недостаточности, выявлено постепенное снижение частоты событий с учетом возраста и пола. Участники, соблюдавшие указания по ФА, имели более низкие показатели по всем исходам с учетом возраста и пола [3].

Доказана непосредственная взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и развитием факторов риска ССЗ. Улучшение параметров эндотелиальной функции, окислительного стресса и вегетативной функции может быть объяснением благотворного эффекта физических упражнений [4].

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Известно, что сердечно-сосудистые риски увеличиваются по мере роста АД. Однако в наблюдении G.S. Таеу и соавт., проводившемся в течение 7,7 года, 63% сердечно-сосудистых событий произошли в группе с АД менее 140/90 мм рт. ст. независимо от приема лекарственных препаратов [5].

В исследовании C.J. Lee и соавт., опубликованном в Korean Circulation Journal, выявлено положительное влияние изменения образа жизни на АД у лиц с предгипертензией или умеренной гипертензией [6]. Исследование включало 85 пациентов с легким и умеренным повышением АД, целью работы было оценить воздействие на АД изменения образа жизни — введения физической нагрузки и рекомендованной диеты. Всех участников случайным образом распределили на три группы: контроля (только консультации), диеты и диеты наряду с физическими упражнениями.

Через 8 недель дневные цифры САД и ДАД были значительно ниже в группе пациентов, применявших диету и физические упражнения, чем в группе контроля (с поправкой на возраст, пол и исходное амбулаторное АД в дневное время). Кроме того, в группе диеты в сочетании с ФА в сравнении с группой контроля уменьшение дневного амбулаторного САД было статистически значимым, а дневное амбулаторное ДАД имело тенденцию к снижению. Для первоначальной

стратегии снижения АД возможно и рекомендовано использование изменения образа жизни [7, 8].

Преимущества в снижении АД посредством модификации образа жизни очень важны. Артериальную гипертензию I степени по рекомендациям [9] можно начинать лечить медикаментозно либо путем коррекции факторов риска. Все немедикаментозные меры несут минимальное количество побочных эффектов и, помимо снижения АД, оказывают благоприятное действие на сердечно-сосудистую и другие системы. Если целевые цифры АД достигаются немедикаментозно, то можно отсрочить начало приема лекарственной терапии.

Степень снижения давления вследствие модификации образа жизни обратно пропорциональна изначальному АД. ФА играет важную роль в профилактике прогрессирования гипертонической болезни.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Главный вопрос, на который хотелось бы ответить: можно ли рассматривать ЧСС как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений или же это маркер детренированности сердечно-сосудистой системы?

ЧСС определяется активностью вегетативной нервной системы, содержанием циркулирующих в крови гормонов и тренированностью сердечно-сосудистой системы, которая напрямую зависит от уровня ФА [10, 11].

Учитывая известную взаимосвязь между высоким уровнем физической подготовленности и низкой ЧСС [12], низкая ФА может быть важным отягчающим фактором в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий.

Это подтверждается в проспективном когортном исследовании, проведенном в Копенгагене [13]. В работу по изучению значимости повышенного пульса в состоянии покоя включались мужчины среднего возраста. Оценку ФА выполняли с помощью велоэргометрии. Результатом этого исследования стал вывод о том, что ЧСС является фактором риска смерти независимо от физической подготовленности и других потенциальных факторов риска. Высокий уровень физической подготовленности служит сильным предиктором долголетия [12], что обусловлено также положительным влиянием на минеральную плотность кости [14].

В Парижском исследовании ЧСС в состоянии покоя являлась предиктором смерти, и особенно внезапной смерти, с учетом продолжительности физических нагрузок [15]. Однако основная часть исследования включала субъективную оценку уровня ФА, а в некоторых случаях данная информация не была оценена.

В Копенгагенском исследовании всем участникам выполнялись определение оксигенации и оценка ФА в свободное время. Было обнаружено, что у людей с низким уровнем ФА при высокой ЧСС в покое прогноз хуже, нежели при низкой ЧСС. Можно предположить, что высокая ЧСС покоя — это не маркер низкой ФА, а дополнительный риск сердечно-сосудистых осложнений [13].

СКЕЛЕТНАЯ МУСКУЛАТУРА КАК ИСТОЧНИК «ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ»

Скелетно-мышечные волокна могут выступать в качестве источника многих веществ, в том числе белков, факторов роста, цитокинов и металлопептидазы. Секреторная способность возрастает во время физических нагрузок, когда идет активное сокращение мышечных волокон.

Основные миокины и их роль в профилактике развития заболеваний

Миостатин — мощный ингибитор мышечного роста, действующий через SMAD-белок или ингибирование мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR). Продолжительные силовые нагрузки и регулярные физические упражнения снижают секрецию миостатина. Повышение уровня миостатина может привести к инсулинорезистентности, ожирению, атрофии мышц, или саркопении, а при снижении его уровня уменьшается процент подкожного жира, белая жировая ткань преобразуется в бурую, снижается мышечная слабость [16].

ИЛ-6, вероятно, является прототипом миокина. Повышение секреции ИЛ-6 увеличивается с ростом интенсивности и длительности упражнений, набором мышечной массы, при низком уровне запасов мышечного гликогена, повреждении мышц или употреблении углеводов [17]. Этот миокин действует локально (в пределах мышц) или периферически (по типу гормонов), оказывая метаболическое, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. ИЛ-6 обладает «лептиноподобными» свойствами: через активацию АМФ-активируемой киназы как в скелетной, так и в жировой ткани увеличивает поглощение глюкозы и окисление липидов.

ИЛ-15 — миокин, секреция которого стимулируется сокращением мышц. В дополнение к местным анаболическим/антикатаболическим эффектам ИЛ-15 способствует снижению ожирения, главным образом путем ингибирования накопления липидов. Таким образом, ИЛ-15 выступает в качестве одного из медиаторов, благодаря чему снижает избыточный вес при ФА [18].

Миокины ИЛ-7 и ИЛ-8, секретируемые при сокращении мышц, также работают в основном на местном уровне, где они модулируют развитие мышц и стимулируют ангиогенез через CXCR2-сигнальные рецепторы.

При силовых тренировках повышается уровень циркулирующих и производимых мышцами комплексов S100A8/S100A9 (кальпротектин). Потенциальный положительный эффект производимого мышцами кальпротектина может заключаться в его способности индуцировать апоптоз в определенных видах опухолей, в том числе в случае рака толстой кишки, или ингибировать матриксные металлопротеиназы, влияющие на инвазию и метастазирование раковых клеток.

Уменьшение силы скелетных мышц приводит к снижению скорости ходьбы, функционального статуса, что сказывается на качестве жизни человека и в конечном счете к таким последствиям неподвижности, как тромбоз, пневмония, дыхательная недостаточность [19, 20].

АУТОФАГИЯ И СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА

Аутофагия — это лизосомопосредованный путь деградации потенциально токсичных белковых компонентов и поврежденных органелл внутри клетки [21]. В зависимости от транспортировки молекул в лизосомы процесс аутофагии разделяют на три различных типа: макроаутофагию, микроаутофагию и шаперонопосредованный тип [22]. Процессы макро- и микроаутофагии являются наиболее изученными и играют решающую роль в поддержании гомеостаза кардиомиоцитов.

Во время стресса аутофагия активизируется, что позволяет клеткам адаптироваться к изменяющимся энергетическим потребностям за счет катаболизма белков [23]. Активные

физические нагрузки можно рассматривать как стрессовую ситуацию для организма, запускающую процесс аутофагии.

Недостаточность аутофагии провоцирует накопление метаболитов, связанных со старением, дегенеративными процессами. На животных моделях показано, что аутофагия защищает от рака, нейродегенеративных заболеваний, инфекций, воспалительных болезней, инсулинорезистентности и замедляет старение организма [24].

Старение является независимым фактором риска для развития болезней сердца. Возрастные изменения наблюдаются во всех клетках, в том числе в кардиомиоцитах. В процессе старения происходят снижение диастолической функции сердца в покое и систолической функции во время тренировки, нарушение кальциевого гомеостаза, индукция активных форм кислорода, что сопровождается структурным ремоделированием миокарда. Это приводит к негативной регуляции аутофагии в сердце в процессе старения. Стимуляция аутофагии у взрослых мышей уменьшает гипертрофию миокарда, снижает повреждения, вызванные белковыми структурами, и улучшает сократительную функцию сердца [25]. Кардиоспецифичный фермент ГСК-3 α — важнейший регулятор, подавляющий аутофагию, что в экспериментах на мышах приводило к ускоренному развитию сердечного старения [26, 27]. Кроме того, выявлена ассоциация белка ATG4C с аутофагией 4C, отвечающей за клеточное старение и связь с повышенным риском смерти у пожилых пациентов. Это говорит о том, что аутофагия необходима для нормальной функции сердца во время старения и что нарушение этого процесса в стареющем сердце может способствовать развитию и прогрессированию сердечных заболеваний.

Аутофагия принимает непосредственное участие в регуляции продолжительности жизни и старения [29]. С возрастом аутофагия в сердце снижается, что способствует развитию и прогрессированию патологии. Активация аутофагии может быть использована для того, чтобы замедлить этот процесс. Путем стимуляции аутофагии возможно увеличить продолжительность жизни и уменьшить возрастные изменения в сердечной мышце.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют убедительные эпидемиологические данные о благотворном влиянии регулярных упражнений, которое выходит далеко за рамки снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, физические упражнения сочетают в себе профилактическое, мультисистемное действие, высокую доступность и низкую цену. Физическая активность, а особенно силовые тренировки, — это источник веществ с терапевтическим действием, которые вырабатывает сам организм. Регулярная физическая активность благоприятно влияет на гомеостаз, функцию и взаимодействие тканей.

В отличие от физических упражнений, ни одно лекарственное вмешательство не доказало свою эффективность для поддержания физической формы мышц — ключевого фактора высокого качества жизни на всех ее этапах.

Оценка адаптации организма к физическим нагрузкам помогает улучшить понимание патофизиологии хронических заболеваний, меняет старые взгляды и способствует исследованию новых терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Molanorouzi K., Khoo S., Morris T. Motives for adult participation in physical activity: type of activity, age, and gender. *BMC Public Health*. 2015;15: 66. DOI: 10.1186/s12889-015-1429-7
2. Nocon M., Hiemann T., Müller-Riemenschneider F., Thalau F., Roll S., Willich S.N. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2008; 15(3): 239–46. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3282f55e09
3. Lear S.A., Hu W., Rangarajan S., Gasevic D., Leong D., Iqbal R. et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2643–54. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31634-3
4. Millar P.J., McGowan C.L., Cornelissen V.A., Araujo C.G., Swaine I.L. Evidence for the role of isometric exercise training in reducing blood pressure: potential mechanisms and future directions. *Sports Med*. 2014; 44(3): 345–56. DOI: 10.1007/s40279-013-0118-x
5. Tajew G.S., Booth J.N. 3rd, Colantonio L.D., Gottesman R.F., Howard G., Lackland D.T. et al. Incident cardiovascular disease among adults with blood pressure < 140/90 mm Hg. *Circulation*. 2017; 136(9): 798–812. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027362
6. Lee C.J., Kim J.Y., Shim E., Hong S.H., Lee M., Jeon J.Y. et al. The effects of diet alone or in combination with exercise in patients with prehypertension and hypertension: a randomized controlled trial. *Korean Circ. J*. 2018; 8(7): 637–51. DOI: 10.4070/kcj.2017.0349
7. Pyun W.B. Lifestyle modification, the effective but neglected strategy in lowering blood pressure. *Korean Circ. J*. 2018; 48(7): 652–4. DOI: 10.4070/kcj.2018.0194
8. Sharman J.E., La Gerche A., Coombes J.S. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. *Am. J. Hypertens*. 2015; 28(2): 147–58. DOI: 10.1093/ajh/hpu191. Epub 2014 Oct 10
9. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2018; 39(33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
10. Verrier R.L., Tan A. Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm*. 2009; 6(11; suppl.): S68–75. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.07.017
11. Jensen M.T., Marott J.L., Lange P., Vestbo J., Schnohr P., Nielsen O.W. et al. Resting heart rate is a predictor of mortality in COPD. *Eur. Respir. J*. 2013; 42(2): 341–9. DOI: 10.1183/09031936.00072212
12. Millar P.J., Levy A.S., McGowan C.L., McCartney N., MacDonald M.J. Isometric handgrip training lowers blood pressure and increases heart rate complexity in medicated hypertensive patients. *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2013; 23(5): 620–6. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2011.01435.x
13. Jensen M.T., Suadicani P., Hein H.O., Gyntelberg F. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: a 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Heart*. 2013; 99(12): 882–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303375
14. Herbert A.J., Williams A.G., Hennis P.J., Erskine R.M., Sale C., Day S.H. et al. The interactions of physical activity, exercise and genetics and their associations with bone mineral density: implications for injury risk in elite athletes. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2019; 119(1): 29–47. DOI: 10.1007/s00421-018-4007-8
15. Jouven X., Empana J.P., Schwartz P.J., Desnos M., Courbon D., Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352(19): 1951–8. DOI: 10.1056/NEJMoa043012
16. Benny Klimek M.E., Aydogdu T., Link M.J., Pons M., Koniaris L.G., Zimmers T.A. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2010; 391(3): 1548–54. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.12.123
17. Ostrowski K., Schjerling P., Pedersen B.K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans — effect of intensity of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2000; 83(6): 512–5. DOI: 10.1007/s004210000312
18. Yang H., Chang J., Chen W., Zhao L., Qu B., Tang C. et al. Treadmill exercise promotes interleukin 15 expression in skeletal muscle and interleukin 15 receptor alpha expression in adipose tissue of high-fat diet rats. *Endocrine*. 2013; 43(3): 579–85. DOI: 10.1007/s12020-012-9809-6
19. Tan B.H., Fearon K.C. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2008; 11(4): 400–7. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328300ecc1
20. Tisdale M.J. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol. Rev*. 2009; 89(2): 381–410. DOI: 10.1152/physrev.00016.2008
21. Woodall B.P., Gustafsson Å.B. Autophagy-A key pathway for cardiac health and longevity. *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2018; 223(4): e13074. DOI: 10.1111/apha.13074
22. Riquelme J.A., Chavez M.N., Mondaca-Ruff D., Bustamante M., Vicencio J.M., Quest A.F. et al. Therapeutic targeting of autophagy in myocardial infarction and heart failure. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2016; 14(9): 1007–19. DOI: 10.1080/14779072.2016.1202760
23. Kuma A., Mizushima N. Physiological role of autophagy as an intracellular recycling system: with an emphasis on nutrient metabolism. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2010; 21(7): 683–90. DOI: 10.1016/j.semcdb.2010.03.002
24. Levine B., Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008; 132(1): 27–42. DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.018
25. Taneike M., Yamaguchi O., Nakai A., Hikoso S., Takeda T., Mizote I. et al. Inhibition of autophagy in the heart induces age-related cardiomyopathy. *Autophagy*. 2010; 6(5): 600–6. DOI: 10.4161/auto.6.5.11947
26. Zhou J., Force T. Focusing the spotlight on GSK-3 in aging. *Aging (Albany NY)*. 2013; 5(6): 388–9. DOI: 10.18632/aging.100568
27. Zhou J., Freeman T.A., Ahmad F., Shang X., Mangano E., Gao E. et al. GSK-3 α is a central regulator of age-related pathologies in mice. *J. Clin. Invest*. 2013; 123(4): 1821–32. DOI: 10.1172/JCI64398
28. Walter S., Atzmon G., Demerath E.W., Garcia M.E., Kaplan R.C., Kumari M. et al. A genome-wide association study of aging. *Neurobiol. Aging*. 2011; 32(11): 15–28. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.05.026
29. Madeo F., Zimmermann A., Maiuri M.C., Kroemer G. Essential role for autophagy in life span extension. *J. Clin. Invest*. 2015; 125(1): 85–93. DOI: 10.1172/JCI73946 