

DOI: 10.21802/artm.2019.4.12.73.

УДК 311.21+314.118

ВИЯВЛЕННЯ МАТЕМАТИЧНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ МІЖ ЯКІСНИМИ ТА КІЛЬКІСНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПРОВЕДЕНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДОВГОЖИТЕЛІВ

Р.В. Козовий

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра медичної біології та медичної генетики, Івано-Франківськ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-1806-9773,
e-mail: ruslan_kozoviy@ukr.net*

Резюме. Збільшення тривалості життя населення планети закономірно викликає зростання вік-залежної патології. Вивчення первинних механізмів старіння організму й популяції дасть змогу розширити об'єм пре-диктивних заходів, спрямованих на збереження здоров'я. З метою дослідження взаємозв'язків екзогенних та ендогенних чинників, їх впливу на формування тривалості життя проведено комплексне дослідження 486 довгожителів і 297 осіб групи порівняння, які тривалий час проживали на території Івано-Франківської області. Після попереднього комплексного дослідження (епідеміологічним, загальноклінічним, клініко-генеалогічним, цитогенетичним, морфоденситометричним, електронномікроскопічним, молекулярно-генетичним, біохімічним методами) отримані результати порівняли в двох досліджуваних групах. Нами використано математичний метод співвідношення шансів (Odds Ratio (OR)) та метод парної кореляції Пірсона з допомогою прикладної програми Statistica. За результатами порівняльного аналізу достовірності різниці даних у групах порівняння відібрані ті, які суттєво відрізняються, для подальшого кореляційно-регресійного факторного аналізу. Шляхом поступового вилучення несуттєвих взаємозв'язків отримали дві математичні моделі. Таким чином встановлені взаємозв'язки між деякими цитогенетичними показниками довгожителів Прикарпаття, які дали змогу сформулювати дві математичні моделі рівнянь множинної регресії (за діапазоном мінливості ядер слизової оболонки ротової порожнини, мінімальною оптичною щільністю, мікроядрами епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини, морфологічно зміненими ядрами нейтрофілів та окисними модифікаціями білків).

Ключові слова: довголіття, екзогенні чинники, стан здоров'я, тривалість життя.

Вступ. Оскільки очікувана при народженні тривалість життя в усьому світі збільшується, важливим завданням геронтології є забезпечення доброго здоров'я, активної діяльності людей похилого віку. Вирішити цю проблему можна шляхом досліджень фундаментальних механізмів старіння і факторів довголіття [1]. Останніми роками значна кількість наукових робіт зосереджена на встановленні ролі спадковості, зокрема функції окремих генів, їх поліморфізмів, що сприяють активному довголіттю [2]. Наші попередні дослідження були присвячені також визначенню внеску генетичних чинників та факторів довкілля у формування тривалості життя [3]. Відомо, що довголіття, як мультифакторна ознака, реалізується за участі і спадкових, і екзогенних факторів довкілля, включно із стохастичними [4]. Тому важливо не лише ідентифікувати гени, які впливають на тривалість життя і розвиток асоційованих з віком захворювань, але й виявляти значущість для реалізації потенціалу здорового старіння екологічних умов проживання, соціально-психологічних чинників, способу життя, харчування тощо [5]. Вищеописане підтверджують дані ВООЗ про вагомий внесок у формування здоров'я сучасної людини умов і способу життя (50 %) та стану довкілля (20-22 %), 20 % – генетичні фактори, 8-10 % – рівень розвитку охорони здоров'я.

Мета дослідження: встановити взаємозв'язки між екзо- та ендогенними чинниками у довгожителів Прикарпаття.

Матеріали і методи. Обстежено 486 довгожителів, які тривалий час проживали на території Івано-Франківської області, та 297 осіб віком від 36 до 60 років, у родовах яких не було довгожителів.

Після попереднього проведеного комплексного дослідження (епідеміологічним, загальноклінічним, клініко-генеалогічним, цитогенетичним, морфоденситометричним, електронномікроскопічним, молекулярно-генетичним, біохімічним методами) отримані результати порівняли в двох досліджуваних групах. При проведенні аналізу отриманих результатів виникла потреба у порівнянні впливу різних чинників на досліджувану ознаку. Оскільки наявність або відсутність значущості такої ознаки є якісним показником, нами використано математичний метод співвідношення шансів (Odds Ratio (OR)) [6]. Він дозволяє визначити ймовірність впливу кожного із 49 факторів на формування довголіття шляхом кореляційного та багатфакторного аналізу, який здійснювався з використанням можливостей програми статистичного аналізу Statistica (v.10). Для кореляційного аналізу 29 кількісних морфологічних, генетичних, біохімічних показників використано метод парної кореляції Пірсона з допомогою прикладної програми Statistica.

З метою вибору адекватних методів описання центральної тенденції досліджуваних ознак та порівняльного аналізу достовірності їх різниці у двох групах (довгожителів і контрольній) всі варіаційні ряди оцінили на тип розподілу даних за методом Колмогорова-Смірнова [7].

Результати дослідження та їх обговорення.

Останніми роками все більша увага приділяється клітинним, цитогенетичним і біохімічним факторам старіння [8]. Це зумовлено тим, що з віком знижується стійкість організму до гіпоксії і, як наслідок, розвивається гіпоксичне порушення гомеостазу. Першочергово зміни про- і антиоксидантної систем проявляються на клітинному рівні. При старінні відбувається порушення балансу між інтенсивністю утворення вільних радикалів і активністю антиоксидантної системи [9]. Оксидантний стрес веде до збільшення продукції в тканинах активних форм кисню (АФК), що зумовлює зниження адаптивних можливостей у літніх людей. Посилення перекисного окиснення ліпідів і білків призводить до порушення функції клітинних мембран, утворення та відновлення органел, нуклеосомної природи хромосомного апарату. Отже, вищеписані процеси пов'язані зі змінами структури клітин, її морфометричних характеристик, а особливо перебудови хроматину, експресії та функції генів. Останнє детермінує формування фенотипових ознак, зокрема синтезу поліпептидів, ферментів.

Тому оцінка цитогенетичного статусу організму є невідкладною складовою у створенні цілісної картини клітинних аспектів старіння. На першому етапі нами був здійснений пошук взаємозв'язків між клітинними, цитогенетичними і біохімічними факторами старіння.

Стан глутатіонової системи, як компоненту ендогенної антиоксидантної системи, оцінювали за активністю ферментів глутатіон-S-трансферази (GST), глутатіонпероксидази (GPO), глутатіонредуктази (GRO). Продукти окисної модифікації білків (ОМБ) у сироватці крові досліджували відповідним методом О.Ю. Дубініної. Функціональний стан геному епітеліоцитів слизової оболонки ротової порожнини (СОРП), лімфоцитів периферійної крові (ЛПК) та нейтрофілних гранулоцитів периферійної крові (НГПК) встановлювали за індексами хроматизації (IX), ядерцевим (ЯІ), морфологічно змінених ядер (МЗЯ), гетеропікнотичної X-хромосоми (СХ). Структурні зміни хромосомного апарату визначали за частотою мікроядер (МЯ) в СОРП, хромосомними абераціями (ХА), асоціаціями акроцентричних хромосом (ААХ) у метафазних пластинках ЛПК. З морфометричних параметрів соматичних клітин вибрано площу та периметр ядер, із спектрометричних – оптичну та інтегральну щільність ядер епітеліоцитів СОРП, ЛПК.

Кореляційним аналізом встановлено наявність чотирьох дуже сильних позитивних зв'язків у довгожителів ($r=0,90$). Перший з них – між ступенем компактизації хроматину в ядрах епітеліоцитів СОРП і ЛПК, довів узгодженість процесів експресії генів у різних клітинах і достатній рівень регуляції біосинтезу поліпептидів. Закономірними виявилися кореляції

між різними фракціями ОМБ: ОМБ₃₅₆ і ОМБ₃₇₀, ОМБ₃₅₆ і ОМБ₄₃₀, ОМБ₃₇₀ і ОМБ₄₃₀. Наявність лише одної дуже сильної кореляції ($r=0,90-0,99$) у представників контрольної групи (між ОМБ₃₇₀ і ОМБ₄₃₀) може свідчити про виснаження резервно-адаптаційних можливостей організму. Натомість у довгожителів ступінь окиснювальної деструкції білкової молекули порівняно менший.

Важливу роль у продовженні тривалості життя відіграють, за даними кореляційного аналізу, оптимальні зв'язки між ферментами глутатіонової системи і показниками окиснення білків [10]. У довгожителів виявлено п'ять значних кореляцій ($r=0,5-0,69$), дві з яких обернені. Закономірним був обернений взаємозв'язок між активністю GST і GPO. Відомо, що GST бере участь у першому етапі детоксикації, каталізує взаємодію ксенобіотиків з глутатіаном. Таким чином GST запобігає пошкодженню ДНК, мітохондрій, інших життєво важливих органел від дії шкідливих речовин. Подібну функцію виконує і GPO, який не лише попереджає накопичення гідроперексидів, а й активно їх відновлює. Сумісно ці два ферменти гальмують подальше прогресування пероксидації, поширення неферментних реакцій накопичення вторинних метаболітів. Ймовірно, однонаправленість дії GPO і GST зумовлює обернений зв'язок між їх активністю.

Важливим доказом високого рівня активності детоксикації ксенобіотиків у довгожителів є наявність двох значних позитивних кореляцій між GPO та ступенем конденсації хроматину в епітеліоцитах СОРП і ЛПК. Збільшення в ядрах цих клітин еухроматинових фракцій може зумовлювати активацію транскрипції та, відповідно, наступних етапів реалізації спадкової інформації, зокрема, синтезу поліпептиду ферменту GPO.

Відомо, що окиснювальна деструкція білків – одна з важливих причин інактивзації ферментів, зміни структурної організації білків при стані окиснювального стресу. Тому відсутність значних кореляцій між ОМБ, ферментами глутатіонової системи та цитоморфометричними і денситометричними показниками, на противагу до таких у контрольній групі (11 кореляцій), опосередковано вказує на високий рівень ендогенних антиоксидантів у довгожителів. Заслугує на увагу обернений взаємозв'язок між ОМБ₅₃₀ і максимальною оптичною щільністю ядер СОРП довгожителів. Переважання нейтральних фракцій ОМБ може спостерігатися в білках цитоплазми і клітинної мембрани. Змінені інтегральні або периферійні білки, які формують структуру останньої, не дають змоги фракціям конденсованого хроматину з'єднуватися з цитоломою. Тому гетерохроматин локалізується окремими грудками в каріоплазмі, що збільшує показник максимальної оптичної щільності ядра.

Порівняльний аналіз взаємозв'язків між 29 показниками осіб двох досліджуваних груп показав, що у довгожителів кількість кореляцій помірної сили ($r = 0,30-0,49$) була меншою (34), ніж у людей контрольної групи (51). Визначальною особливістю якості зв'язків у довгожителів була участь ферментів глутатіонової системи у 44,12 % різних кореляцій. Натомість у людей групи порівняння виявлена тільки

одна кореляція серед усіх (1,96 %), що мала відношення до GRO – між активністю GRO та OMB_{356} .

Потребують детального пояснення типи взаємозв'язків між ферментами глутатіонової системи та цитоморфометричними і цитогенетичними показниками. Збільшення периметру ядер за рахунок інвагацій каріолеми, посилення оптичної щільності ядер може бути відображенням гетерохроматизації. Це не сприяє синтезу поліпептидів і, відповідно, ферментів GPO і GST, на що вказують від'ємні кореляції між зазначеними показниками. Однак, регуляція експресії генів GPO може бути забезпечена за рахунок оптимального контролю сайтів X-хромосоми, що засвідчено позитивним взаємозв'язком ($r=0,30-0,49$). Встановлено також позитивний взаємозв'язок між активністю GPO та здатністю акроцентричних хромосом утворювати асоціації. Відомо, що найбільш інформативним цитогенетичним показником імунореактивності лімфоцитів у різних фазах всіх видів імунної відповіді в організмі людини на момент дослідження є частота ААХ. Це зумовлено тим, що важлива функція акроцентричних хромосом полягає в утворенні ядерця. В останньому відбувається синтез рРНК, з якої в цитоплазмі формуються рибосоми. Окрім того, з активністю ядерця пов'язані транспорт різних видів РНК з ядра в цитоплазму. Тобто, активність біосинтетичних процесів у клітині безпосередньо залежить від функції ядерцевих організаторів. Можна припустити, що частота ААХ у лімфоцитах відображає функціональний стан клітини в передуючій інтерфазі. При цьому, за нашими даними, цей показник досягав максимуму у людей зрілого віку і знижувався в похилому віці. Оскільки в довгожителів імовірність утворення ААХ більша, ніж у людей групи порівняння, активність біосинтетичних процесів ферменту ГП також вища. Цей факт може бути ще одним доказом функціональної активності ферментів глутатіонової системи як складової ендogenous антиоксидантного захисту в довгожителів.

Цитогенетичними маркерами достатньої продукції GRD і GST є встановлені позитивна кореляція між активністю GRD та IX і, відповідно, від'ємна кореляція між GST і максимальною оптичною щільністю ядра. Гетерохроматизація асоціюється зі зниженням здатності деспіралізації ДНК та першого етапу експресії генів. Саме з таких позицій можна розглядати обернені взаємозв'язки між максимальною оптичною щільністю та IX, позитивні – між діапазоном оптичної щільності та IX різних соматичних клітин. Варто зазначити про узгодженість деконденсації хроматину з показником CX у лімфоцитах, нейтрофілах і епітеліоцитах СОРП, що засвідчили чотири позитивні кореляції. Такої універсальної оптимально-адекватної взаємодії між активністю еухроматину та регулярною функцією X-хромосоми не виявлено в осіб контрольної групи. У людей, в родах яких не було довгожителів, між вищезазначеними показниками спостерігалися від'ємні кореляції. Водночас 17 взаємозв'язків зареєстровано між OMB і денситометричними, цитогенетичними індексами.

Чим більше з'являлося OMB , тим більш вираженими були зміни структури хроматину, ядер. Поява МЯ в лімфоцитах, епітеліоцитах СОРП також залежала від активності OMB_{370} та OMB_{430} відповідно. При цьому достатньої кількості GRD і GPO, які попереджають накопичення гідроперексидів (а GST ще й відновлює останні), у людей контрольної групи не встановлено.

Отже, окиснювальна деструкція білків – одна з можливих причин інкактивації ферментів глутатіонової системи, яка належать до ендogenous чинників антиоксидантних систем. Окисні модифікації білків зумовлюють зміни структури та функції клітинних компонентів, що демонструють зростання частоти МЯ, патологічних ядер, максимальної оптичної щільності ядер, гетерохроматизації. Такі процеси супроводжуються дисрегуляторним впливом гетеропікнотичної X-хромосоми у людей похилого віку.

У довгожителів достовірно переважала активність ферментів глутатіонової системи. Глутатіон трансфераза знешкоджує сполуки майже всіх класів: різні токсичні речовини, канцерогени, мутагени, цитостатики, пестициди, фарби, ліки тощо. Речовини, з'єднані з GST, поступово інактивуються і виводяться, не пошкоджуючи клітину. Глутатіон редуктаза необхідна для відновлення окиснювального глутатіону, а разом із GPO підтримує певний рівень відновленого глутатіону.

На відміну від людей похилого віку, у довгожителів активність GST не знижена. Можна припустити, що саме тому в соматичних клітинах довгожителів спостерігалася невелика кількість змінених мітохондрій, елементів комплексу Гольджі та ендоплазматичної сітки. Пошкодженню цих органел запобігала GST, що значно збільшувало стійкість клітин і цілого організму. Сумісно ферменти глутатіонової системи попереджають подальше прогресування пероксидації, накопичення вторинних метаболітів.

Оскільки абсолютна більшість досліджуваних параметрів не відповідала нормальному типу розподілу даних, то для їх обробки та подальшого аналізу використовували методи не параметричної статистики. Результати порівняльного аналізу досліджуваних кількісних факторів у групі довгожителів та контрольній представлені у таблиці 1.

За результатами порівняльного аналізу достовірності різниці даних у групах порівняння відібрані ті, які суттєво відрізняються, для подальшого кореляційно-регресійного факторного аналізу.

Враховуючи, що у дослідженні аналізувалось значна кількість показників, для вибору найвагоміших чинників довголіття застосували методіку множинного факторного аналізу. За його результатами (табл. 2), виділено два основних результуючих фактори – 356 і мінімальна оптична щільність ядер. Навколо встановлених результуючих факторів сформовані два кластери факторіальних показників, підтвержені евклідовими відстанями (рис.1).

Таблиця 1

Порівняльний аналіз кількісних факторів у досліджуваній та порівняльній групах

Показники досліджуваної групи	Lower (нижня межа)	Upper (верхня межа)	Std.Dev. (стандартне квадратичне відхилення)	Standard (норма)	P
GPO	0,1800	0,4500	0,17514	0,022610	0,297726
GRD	0,1400	0,2550	0,11467	0,014804	0,000000
GST	0,1250	0,3350	0,28549	0,036857	0,005690
ОМБ 356	0,8753	1,3240	0,35711	0,046103	0,000001
ОМБ 370	0,8319	1,2240	0,29982	0,038706	0,000004
ОМБ 430	0,4153	0,5636	0,11600	0,014975	0,556227
ОМБ 530	0,1472	0,1961	0,04631	0,005979	0,356559
периметр ядра	54,9950	66,0100	9,18649	1,185970	0,002454
площа ядра	233,7800	260,8450	19,08202	2,463478	0,000000
мін оптична щільність	52,0000	58,6000	4,13136	0,533356	0,000000
макс оптична щільність	106,7500	125,9000	25,53359	3,296372	0,000000
діапазон мінливості	54,5500	61,9500	6,16986	0,796525	0,000000
відношення ядер	0,5800	0,9200	0,25061	0,032353	0,585556
відсоток ААХ	79,4500	102,5000	14,34641	1,852114	0,331567
середнє значення ААХ	1,1850	1,8115	0,54548	0,070422	0,012131
середня кількість АХ	2,6600	3,1800	0,34176	0,044120	0,000033
ІХ епітеліоцити	0,6050	0,8550	0,18501	0,023885	0,122493
ЯІ епітеліоцити	3,3950	3,8450	0,33924	0,043796	0,000000
СХ епітеліоцити	12,5500	14,5000	1,38153	0,178354	0,000037
МЗЯ епітеліоцити	4,7850	5,6550	0,62337	0,080476	0,000000
ІХ нейтрофіли	0,7850	1,1200	0,31373	0,040503	0,000179
ЯІ нейтрофіли	3,6700	5,4400	0,85190	0,109980	0,000012
СХ нейтрофіли	15,2450	16,1250	0,57699	0,074489	0,000000
МЗЯ нейтрофіли	3,7150	4,8400	0,77752	0,100378	0,000000
ІХ лімфоцити	0,6400	0,8550	0,18240	0,023548	0,003541
ЯІ лімфоцити	3,7150	5,0650	0,78837	0,101778	0,000000
СХ лімфоцити	13,5000	15,5400	1,42134	0,183494	0,000000
МЗЯ лімфоцити	3,5100	3,8800	0,25319	0,032686	0,000000
МЯ	1,0300	1,7050	0,39390	0,050853	0,000233
Показники групи порівняння					
GPO	0,2500	0,4250	0,15550	0,024587	
GRD	0,0305	0,0900	0,04447	0,007031	
GST	0,2100	0,4400	0,16967	0,026828	
ОМБ 356	1,0540	2,1000	0,74816	0,118294	
ОМБ 370	0,9682	1,8605	0,65596	0,103717	
ОМБ 430	0,2397	0,6381	0,24995	0,039520	
ОМБ 530	0,1487	0,2191	0,05590	0,008839	
периметр ядра	59,5400	73,1650	8,94381	1,414141	
площа ядра	272,9100	322,1900	28,26447	4,469006	
мін оптична щільність	58,0500	60,9500	3,20696	0,507065	
макс оптична щільність	90,9000	105,7000	10,55662	1,669148	
діапазон мінливості	34,9500	44,0500	6,23921	0,986506	
відношення ядер	0,5250	1,1100	0,32765	0,051806	
відсоток ААХ	85,9500	99,6000	9,33253	1,475602	
середнє значення ААХ	1,5050	1,9950	0,44296	0,070038	
середня кількість АХ	2,8800	3,6550	0,42475	0,067159	
ІХ епітеліоцити	0,6000	1,0500	0,27870	0,044067	
ЯІ епітеліоцити	3,7000	5,4200	0,85065	0,134500	
СХ епітеліоцити	13,5950	15,9700	1,44940	0,229170	
МЗЯ епітеліоцити	6,0800	6,8000	0,48988	0,077456	
ІХ нейтрофіли	1,0450	1,2450	0,21606	0,034162	
ЯІ нейтрофіли	5,2650	5,8150	0,55895	0,088378	
СХ нейтрофіли	16,2300	17,2850	0,67510	0,106743	
МЗЯ нейтрофіли	5,0250	5,8400	0,57343	0,090667	
ІХ лімфоцити	0,7400	1,0150	0,16154	0,025542	
ЯІ лімфоцити	5,0250	5,7650	0,61070	0,096561	
СХ лімфоцити	15,4450	16,5250	0,79602	0,125862	
МЗЯ лімфоцити	4,9300	5,8100	0,65163	0,103032	
МЯ	1,4100	1,8850	0,45613	0,072120	

Таблиця 2

Результати множинного факторного аналізу

Показники досліджуваної групи	Factor	Factor
GRD	-0,123717	-0,286848
GST	-0,621130	-0,362833
ОМБ 356	0,715128	-0,164055
ОМБ 370	0,689375	-0,165945
периметр ядра	-0,293044	-0,020527
площа ядра	-0,016728	-0,091849
мін оптична щільність	0,240581	-0,744166
мах оптична щільність	0,127250	0,486871
діапазон мінливості	0,620475	0,039202
середнє значення ААХ	-0,534022	-0,147272
середня кількість АХ	-0,249803	0,064917
ЯІ епітеліоцити	0,107894	-0,486489
СХ епітеліоцити	-0,141299	0,045917
МЗЯ епітеліоцити	-0,236572	-0,587422
ІХ нейтрофіли	-0,347177	-0,400113
ЯІ нейтрофіли	-0,344123	-0,077899
СХ нейтрофіли	0,447005	-0,117839
МЗЯ нейтрофіли	-0,248836	-0,038659
ІХ лімфоцити	0,582627	-0,035099
ЯІ лімфоцити	-0,258119	0,435592
СХ лімфоцити	0,475194	-0,305158
МЗЯ лімфоцити	-0,114294	-0,288962
МЯ	-0,145307	-0,246719
Expl.Var	3,534877	2,289352
Prp.Totl	0,153690	0,099537

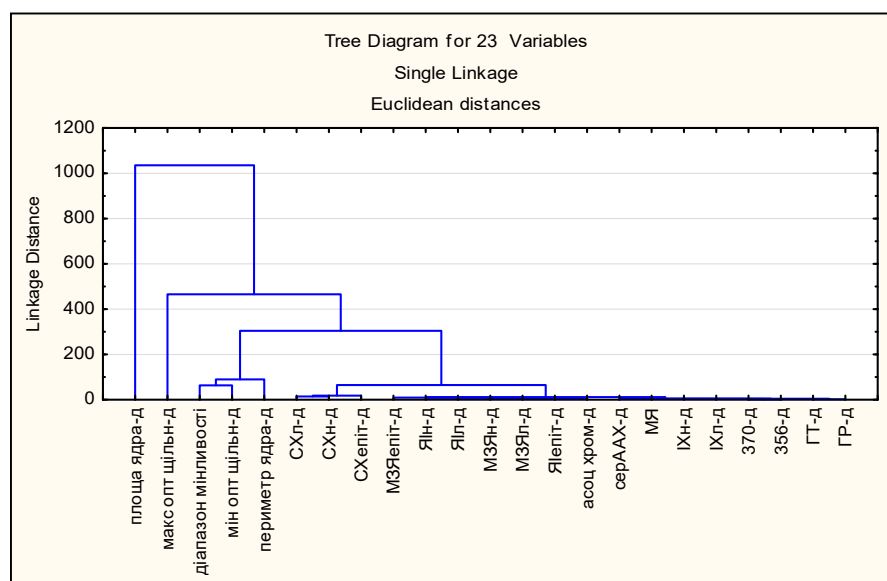


Рис. 1. Евклідові відстані між досліджуваними факторами довголіття.

З метою встановлення найвагоміших взаємозв'язків всередині двох кластерів застосовано методику множинного кореляційно-регресійного аналізу.

Шляхом поступового вилучення несуттєвих взаємозв'язків отримали дві математичні моделі (1, 2). Перша з них:

$$Y_1 = -0,270 + 0,974 * X_1 + 0,570 * X_2, \quad (1)$$

де Y_1 – ОМБ 356, X_1 – ОМБ 370, X_2 – діапазон мінливості ядер епітеліоцитів СОРП.

При цьому, коефіцієнт множинної кореляції дорівнював $R = 0,990$; коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,980$, тобто розглянуті два чинники; коефіцієнт поєднаної детермінації $\text{adj } R^2 = 0,979$; $p < 0,001$.

Отримані результати свідчать, що між X_1 і X_2 з одного боку, та Y_1 – з іншого, наявний сильний достовірний взаємозв'язок, математичною моделлю якого є отримане рівняння множинної регресії. В цілому, обидва чинники впливають на результуючу ознаку на 97,9%, а поєднаний їх вплив – на 97,9%.

Друге рівняння множинної регресії для фактора 2:

$$Y_2 = 40,126 + 0,578 * X_3 - 0,230 * X_4, \quad (2)$$

де Y_2 – мінімальна оптична щільність ядер епітеліоцитів СОРП, X_3 – МЗЯ епітеліоцитів СОРП, X_4 – МЗЯ нейтрофілів.

Для цього рівняння коефіцієнт множинної кореляції дорівнював $R = 0,618$; коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,382$, тобто розглянуті два чинники; коефіцієнт поєднаної детермінації $\text{adj } R^2 = 0,360$; $p < 0,001$.

Отримані результати свідчать, що між X_3 і X_4 та Y_2 існує середньої сили достовірний взаємозв'язок. При цьому, обидва чинники впливають на результуючу ознаку на 38,2%, а поєднаний їх вплив становить 36,0%.

Тобто взаємозв'язки у другій моделі значно слабші, ніж у першій.

Висновки. Таким чином встановлені взаємозв'язки між деякими цитогенетичними показниками довгожителів Прикарпаття, які дали змогу сформулювати дві математичні моделі рівнянь множинної регресії (за діапазоном мінливості ядер СОРП, мінімальною оптичною щільністю, МЗЯ епітеліоцитів СОРП та МЗЯ нейтрофілів та ОМБ).

References:

1. Sydorenko A, Endrius H. OON vozghlavliaet prohrammu yssledovanyi starenia v 21-M stolety. Uspekhy herontolohy. 2000;3(4):269-70.
2. Alydzhanova XH, Kaurov BA, Artemeva OV. Dolhozhytelstvo: sotsyalnye, klynicheskyye y nekotorye metabolicheskyye aspekty. Uspekhy herntolohyy. 2010; 23(4):611–20.
3. Anysymov VN. Molekuliarnyye y fyziolohicheskyye mekhanizmy starenia. Sankt Peterburh: Nauka; 2003. 468s.
4. Beekman M, Nederstigt C, Suchiman H. Genome-wide association study (GWAS)-identified disease risk alleles do not compromise human longevity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107:18046-9.

5. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. Aging Dis. 2015; 6:109-20.

6. Babich PN, Gubenko AV, Lapach SN. Primenenie sovremennykh statisticheskikh metodov v praktike klinicheskikh issledovaniy. Soobschenie vtoree. Primenenie kriteriya hi-kvadrat. Ukr. med.chasopis. 2003; 32(4):138-44.

7. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem Excel. Kyiv: MORION, 2000. P.408.

8. Kozovyi RV. Doslidzhennya strukturno-funktsionalnoho stanu spadkovoho aparatu dovozhyteliv z riznykh ekolohichnykh rayoniv Ivano-Frankivskoi oblasti. Halytskyi likarskyi visnyk. 2013; 20(3):26-9.

9. Christensen L, Brasch-Andersen C, Bathum L. A longitudinal study of the effect of GSTT1 and GSTM1 gene copy number on survival. Mechanism of Aging and Development. 2006; 127:597-9.

10. Kozovyi RV, Erstenyuk HM. Pokaznyky okysnyvalnoi modyfikatsii bilkiv syrovatky krovi u dovozhyteliv Prykarpattia. Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2013; 17(4):76-8.

УДК 311.21+314.118

ВЫЯВЛЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ МЕЖДУ КАЧЕСТВЕННЫМИ И КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДОЛГОЖИТЕЛЕЙ

Р.В. Козовой

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики, г. Ивано-Франковск, Украина, ORCID ID: 0000-0002-1806-9773, e-mail: ruslan_kozoviy@ukr.net

Резюме. Увеличение продолжительности жизни населения планеты закономерно вызывает рост возраст-зависимой патологии. Изучение первичных механизмов старения организма и популяции позволит расширить объем предиктивных мероприятий, направленных на сохранение здоровья. С целью исследования взаимосвязей экзогенных и эндогенных факторов, их влияния на формирование продолжительности жизни проведено комплексное исследование 486 долгожителей и 297 человек группы сравнения, которые длительное время проживали на территории Ивано-Франковской области. После предварительного проведенного комплексного исследования (эпидемиологическим, общеклиническими, клинико-генеалогическим, цитогенетическим, морфоденситометрическим, электронномикроскопическим, молекулярно-генетическим, биохимическим методами), полученные результаты сравнили в двух исследуемых группах. Нами использован математический метод соотношения шансов (Odds Ratio (OR)) и метод парной корреляции Пирсона с помощью приложения Statistica. По результатам сравнительного анализа достоверности разницы данных в группах сравнения

отобраны те, которые существенно отличаются, для дальнейшего корреляционно-регрессионного факторного анализа. Путем постепенного изъятия несущественных взаимосвязей получили две математические модели. Таким образом, установлены взаимосвязи между некоторыми цитогенетическими показателями долгожителей Прикарпатья, которые позволили сформировать две математические модели уравнений множественной регрессии (за диапазоном изменчивости ядер слизистой оболочки ротовой полости, минимальной оптической плотностью, микроядрами эпителиоцитов слизистой оболочки ротовой полости, морфологически измененными ядрами нейтрофилов и окислительными модификациями белков).

Ключевые слова: долголетие, экзогенные факторы, состояние здоровья, продолжительность жизни.

UDC 311.21+314.118

**DETERMINATION OF MATHEMATICAL
RELATION BETWEEN QUALITATIVE AND
QUANTITATIVE INDICES IN THE CONDUCTED
LONGEVITY RESEARCH**

R.V. Kozoviy

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Medical
Biology and Medical Genetics Department,
Ivano-Frankivsk, Ukraine,
ORCID ID: 0000-0002-1806-9773,
e-mail: ruslan_kozoviy@ukr.net*

Abstract. Nowadays, the problem of complex action of environmental factors on living organisms is in the focus of modern medical genetics research. Different kinds of organisms have roughly the same set of reactions to the effects of mutagens. The increasing of mutagenic load to the level capable to double the frequency of mutations in a human being can lead to significant changes in the body system. This is especially true for old people, since aging enlarges the intensity of the mutation process through degradation of reparative systems, increasing sensitivity to the action of negative factors, resulting in a more rapid decreasing of vitality.

Aging inheres most of all living organisms and takes all levels of living being organization: from molecular to organismal genetics. According to the modern

concepts of cell theory of aging, the most important factors are the accumulation of cellular disorders, weakening mechanisms of surviving and cell and tissues' recovering. The most common among them there are spontaneous mutations in somatic cells, including structural aberrations of chromosomes. In multivariate aging the latter play significant role. Studying various cytogenetic and molecular genetic disorders in most cases the frequency of their occurrence increasing with age was found. Chromosomal aberrations, micronuclei, the losing of telomeric repeats, mutations in glycophorin locus, DNA's breakings, and so on. The above-mentioned research confirms the important role of genetic factors in the development of such a multifactorial trait, as life expectancy. In order to study the relationship between exogenous and endogenous factors for life expectancy, a comprehensive study of 486 long-living people and 297 individuals of control group was conducted in Ivano-Frankivsk region. After the preliminary complex study (epidemiological, general clinical, clinical-genealogical, cytogenetic, morphodensitometric, electron-microscopic, molecular-genetic, biochemical methods), the obtained results were compared in the two studied groups by correlation and multifactorial analysis. We used the Odds Ratio (OR) mathematical odds ratio method and Pearson's paired correlation method using Statistica. According to the results of the comparative analysis of the significance of the difference in the data in the comparison groups, those that differ significantly are selected for further correlation-regression factor analysis. By gradually removing the irrelevant relationships, two mathematical models were obtained. Found, that the biggest chance to reach longevity have people, that lived in favorable environmental conditions or people, that have high level of xenobiotics detoxification enzymes. Reliable significance on formation livelong and active life had compliance of naturally biorhythms, restrict diet, physical activity, absence of professional hazard and bad habits. In this way the relationships between some cytogenetic indicators of long-livers in the Precarpathian region were established, which made it possible to form two mathematical models of equations of multiple regression (the range of variability of the nuclei of the mucous membrane of the oral cavity, the minimum optical density, micronuclei of the oral mucosa epitheliocytes, morphologically altered neutrophil nuclei and oxidative modifications of proteins).

Keywords: longevity, exogenous factors, health status, life expectancy.

Стаття надійшла в редакцію 21.10.2019 р.