

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 585:[612.67+612.681]



Генетика здорового старения и долголетия

Е. В. Павлова¹, А. М. Ерина¹, О. П. Ротарь¹,
А. А. Костарева¹, Н. Н. Артемов^{1, 2}, А. О. Конради^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Национальный
исследовательский университет ИТМО»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Ерина Анастасия Максимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702–37–55.
E-mail: Erina_AM@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
26.01.24 и принята к печати 12.03.24.

Резюме

С ростом продолжительности жизни происходит увеличение количества пожилых людей среди населения, поэтому важной задачей для российского здравоохранения является обеспечение здорового старения. Помочь в изучении факторов и причин, способствующих долгой жизни без развития или с более поздним развитием возраст-ассоциированных заболеваний, может обследование группы долгожителей. Во многом большая продолжительность жизни и лучшее здоровье таких людей генетически обусловлены. При этом на долголетие, как на сложный признак, влияет множество генетических полиморфизмов, зачастую с малым индивидуальным эффектом. Выявление наследственных детерминант и путей их воздействия на механизмы старения является необходимым для определения основ здорового долголетия и поиска протекторных механизмов и мишеней, при помощи которых возможно предотвратить возникновение или замедлить прогрессирование возрастных заболеваний.

Патология сердечно-сосудистой системы наиболее значима из ассоциированных со старением болезней, поскольку является ведущей причиной смертности по данным мировой статистики. Таким образом, сердечно-сосудистое старение — важный фактор, определяющий продолжительность жизни человека.

В данной статье рассматриваются методологические аспекты исследований с участием долгожителей, а также дан обзор генов, влияющих как на продолжительность жизни и долголетие, так и на развитие и течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: генетика, долголетие, долгожители, здоровое старение, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Павлова Е. В., Ерина А. М., Ротарь О. П., Костарева А. А., Артемов Н. Н., Конради А. О. Генетика здорового старения и долголетия. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):6–20. doi:10.18705/1607-419X-2024-2407. EDN: ANTZEG

Genetics of healthy aging and longevity

E. V. Pavlova¹, A. M. Erina¹, O. P. Rotar¹,
A. A. Kostareva¹, M. N. Artemov^{1, 2}, A. O. Konradi^{1, 2}

¹Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

²Saint Petersburg National Research University
of Information Technologies, Mechanics and Optics,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anastasia M. Erina,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
Russia, 197341.
Phone: 8 (812) 702-37-55.
E-mail: Erina_AM@almazovcentre.ru

Received 26 January 2024;
accepted 12 March 2024.

Abstract

With the increase in life expectancy, there is an increase in the number of elderly people among the population, therefore, an important task for Russian health care is to ensure healthy aging. An examination of a group of centenarians can help in studying the factors and causes that contribute to a long life without development or with the later development of age-associated diseases. In many ways, the long life expectancy and better health of such people are genetically determined. At the same time, longevity, as a complex sign, is influenced by many genetic polymorphisms, often with a small individual effect. Identification of hereditary determinants and their effects on the mechanisms of aging is necessary to identify the foundations of healthy longevity and to find protector mechanisms and targets by which it is possible to prevent the occurrence or slow the progression of age-related diseases.

The pathology of the cardiovascular system is the most significant of the diseases associated with aging, since it is the leading cause of mortality according to world statistics. Thus, cardiovascular aging is an important factor in determining a person's life expectancy.

This article examines the methodological aspects of studies involving centenarians, and also provides an overview of genes that affect both life expectancy and longevity, as well as the development and course of cardiovascular diseases.

Key words: genetics, longevity, centenarians, healthy aging, cardiovascular diseases

For citation: Pavlova EV., Erina AM., Rotar OP., Kostareva AA., Artemov NN., Konradi AO. Genetics of healthy aging and longevity. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(1):6-20. doi:10.18705/1607-419X-2024-2407. EDN: ANTZEG

Введение

Достижения современной медицины и социальной политики привели к увеличению продолжительности жизни людей во всем мире¹. Так как с возрастом происходит рост числа ассоциированных со старением заболеваний (сердечно-сосудистых (ССЗ), онкологических, нейродегенеративных, сахарного диабета 2-го типа (СД2), заболеваний опорно-двигательного аппарата), увеличение количества людей, нуждающихся в медицинской помощи, мо-

жет стать значительной проблемой для здравоохранения². Поэтому обеспечение здорового старения населения является глобальным приоритетом, обозначенным ВОЗ².

Согласно современным представлениям, старение связано с утратой функциональной стабильности на всех уровнях (молекулярном, клеточном, тканевом, органном), что проявляется развитием возраст-ассоциированных заболеваний [1, 2]. В целом биологический процесс старения является об-

¹ World Health Statistics 2023: A visual summary. <https://www.who.int/data/stories/world-health-statistics-2023-a-visual-summary/> (дата обращения: 27.12.2023).

² Lindmeier C. "Ageing well" must be a global priority. <https://www.who.int/news/item/06-11-2014-ageing-well-must-be-a-global-priority> (дата обращения: 30.01.2023).

щим и наиболее значимым фактором риска связанной с возрастом патологии [3, 4]. Предполагается, что именно генетические факторы лежат в основе этого и определяют продолжительность жизни, тогда как окружающая среда оказывает модулирующее влияние [2, 5, 6]. Вместе с тем индивидуальная вариативность продолжительности жизни и состояния здоровья обуславливается сложными, нелинейными взаимодействиями множества генетических и средовых факторов, влияющих на особенности метаболизма и жизнедеятельности [7, 8].

Идентификация генетических детерминант и определение механизмов их влияния — необходимое звено в процессе изучения патогенеза старения и феномена долголетия. Понимание этого является ключом к поиску протекторных механизмов и мишеней для разработки вмешательств, направленных на замедление и предотвращение возрастных заболеваний и самого процесса старения [1, 7, 8].

В общей популяции роль генетических факторов возрастает по мере увеличения возраста [9, 10]. Так как в течение первых восьмидесяти лет здоровый образ жизни оказывает более сильное влияние на здоровье и продолжительность жизни, чем генетика [11], для изучения генетических аспектов старения используют группу долгожителей — людей с увеличенной продолжительностью жизни (приемлемым считается 10% выживших в своей возрастной когорте [12]). Для них также характерна меньшая распространенность или значительно более позднее начало большинства возраст-ассоциированных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и онкологических [13]. В среднем у долгожителей выявляется на три хронических заболевания меньше, чем у умерших в возрасте 80–89 лет [14], а к возрасту выживания 110 лет возрастные заболевания приходятся лишь на последние 5 лет жизни [14]. Для онкологических заболеваний, хотя и имеются расхождения в оценках заболеваемости раком среди долгожителей, заметно явное снижение распространенности рака как причины смерти: от 20–25% среди не долгоживущих людей до 4% среди долгожителей [16]. Это свидетельствует о том, что даже при возникновении онкологического заболевания у людей, предрасположенных к долголетию, оно зачастую не приводит к смерти и характерен благоприятный прогноз.

Именно фенотип исключительного долголетия, а не продолжительность жизни характеризуется высокой наследуемостью [9, 10, 12]. В то время как в общей популяции влияние генетического компонента на продолжительность жизни составляет около 25% [12, 17], у долгожителей оно достигает 33% у женщин и 48% у мужчин. Таким образом, хо-

тя изменчивость средней продолжительности жизни объясняется совокупным влиянием факторов окружающей среды и генетики, исключительное долголетие в большей степени является результатом генетических факторов [15]. Это подтверждается и тем, что родственники долгожителей имеют лучшее здоровье по сравнению со сверстниками [18] и увеличенную продолжительность жизни [12]. Можно сделать вывод, что в геноме долгожителей (и их родственников, но в меньшей степени) нет патологических вариантов, связанных с заболеваниями, либо присутствуют протективные аллели, обеспечивающие защиту от основных механизмов старения или резистентность к негативному воздействию генетических и средовых факторов. Поэтому исследование группы долгожителей позволяет изучить биологические аспекты замедленного старения человека и выявить связанные с этим генетические детерминанты [19, 6].

Методология исследований феномена долголетия

Исследуемые фенотипы, связанные с процессом старения, включают продолжительность жизни (возраст на момент смерти), долголетие (достижение возраста 90 лет и старше на момент исследования) и здоровое старение (сочетание пожилого возраста (старше 65 лет) и отсутствия определенных заболеваний, инвалидности и/или наличие желательных характеристик, таких как сохранность когнитивных функций или мобильность). Исследования долголетия в основном сосредоточены на долгожителях, так как одним из преимуществ таких исследований является простота определения фенотипа, тогда как здоровое старение может иметь различные параметры. Основное различие между исследованиями долголетия и здорового старения заключается в том, что первые фокусируются на продолжительности жизни, а вторые — на продолжительности относительного здоровья [20]. Однако, как уже отмечалось, эти признаки тесно связаны между собой [14, 15]. Кроме того, имеется сильная генетическая ассоциация между долголетием и продолжительностью здоровья, а также продолжительностью жизни отца и матери [21].

Исследования здорового старения и долголетия могут быть как ретроспективными, так и проспективными. Исследование «случай-контроль» представляет собой ретроспективный анализ двух разных групп (людей с изучаемым фенотипическим признаком и без него) с целью оценки наличия существенных различий в распространенности аллеля генетического варианта между группами [8]. Обычно сравнивают долгожителей с контрольной

группой из более молодых людей, поскольку образцы ДНК идеальной группы сравнения (умершие люди, родившиеся в тот же временной период, что и долгожители) недоступны, хотя в этом случае и неизбежно потенциальное искажающее действие факторов окружающей среды, поскольку группы случая и контроля жили в разное время и вели разный образ жизни [20].

Альтернативный подход заключается в сравнении потомков долгожителей (которые, как предполагается, унаследовали некоторые факторы долголетия) с контрольной группой того же возраста без долгоживущих родителей (их супругами или случайной контрольной популяцией) [20].

Еще одним методом является исследование долгоживущих семей, включающее долгожителей (братьев и сестер) и их потомков среднего возраста. Контролем являются (подходящие по возрасту) случайные люди из общей популяции либо супруги потомков долгожителей. Из-за общего генетического фона среди членов семьи такие исследования обогащены характерными семейными вариантами долголетия и позволяют выявлять защитные аллели и связанные с ними биологические признаки здорового старения и фенотипы долголетия [8]. Эти исследования обычно имеют небольшой размер выборки, так как сложно сформировать многочисленную группу из долгоживущих семей [22].

Проспективные исследования проводятся среди когорт лиц старшего (> 85 лет) или среднего возраста (> 55 лет) с периодом наблюдения около 10–30 лет. Такие исследования обычно используют для получения дополнительных доказательств причинно-следственной связи для генетических детерминант, выявленных ранее. Их основным недостатком является то, что количество лиц, которые станут долгожителями, статистически очень мало [22].

Существуют различные подходы для определения наличия генетических ассоциаций. Подход с использованием генов-кандидатов рассматривает генетические вариации в пределах предварительно определенных генов, отобранных на основе их предполагаемой значимости для рассматриваемого фенотипа. Полногеномное ассоциативное исследование (GWAS) подразумевает отсутствие гипотез и исследование всех или почти всех генов, так как позволяет проанализировать один миллион или более равномерно распределенных по всему геному однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). Со статистической точки зрения, большое количество сравнений требует корректировки для множественного тестирования, что означает повышение порога значимости ($p = 5 \times 10^{-8}$), чтобы избежать ложнополо-

жительных результатов. Достоверность также подтверждается воспроизведением (репликацией) результатов в других выборках. Альтернативой GWAS может стать секвенирование нового поколения (NGS). Однако для достижения адекватной статистической мощности таким исследованиям требуются очень большие группы участников из-за огромного количества генетических вариантов и редких вариантов [8].

Для характеристики размера ассоциаций используется отношение шансов (ОШ), которое представляет собой отношение двух вероятностей: вероятности случая для лиц, у которых есть определенный аллель, и вероятности случая для лиц, у которых его нет [8].

Отсутствие общепринятого фенотипа и стандартов для определения групп случая и контроля затрудняет интерпретацию и сравнение результатов разных исследований. Вместе с тем именно объединение данных крупных исследований может решить проблему отсутствия достоверных результатов, возникающую при малом размере выборки, редкости вариантов или малой индивидуальной величине эффекта. При объединении результатов, полученных в различных популяциях, возможно идентифицировать важные для долголетия и здорового старения гены и пути, если они являются общими для исследованных популяций. Однако при этом утрачивается «экологическая» составляющая, так как генетические детерминанты долголетия конкретной популяции зависят от ее экологической истории. Считается, что специфичные для данной популяции гены играют большую роль в достижении долголетия, чем гены, общие для разных популяций, так как взаимодействия генов и окружающей среды специфичны для популяций из-за изменчивости экологических и культурных контекстов (например, диета и образ жизни) [8].

Для подтверждения того, что определенная вариативность генома влияет на связанный с долголетием признак, также проводятся функциональные геномные исследования не только на человеке, но и на животных и клеточных моделях [23]. Модели позволяют как выявлять и исследовать определенные гены-кандидаты, так и устанавливать ассоциации фенотипа и генотипа. Основные преимущества таких исследований — короткая продолжительность жизни животных и возможность генетических манипуляций, а также меньшие этические ограничения [1].

Связь долголетия и ССЗ

Из ассоциированных со старением заболеваний наиболее распространена и значима группа ССЗ, ко-

торая является ведущей причиной смерти во всем мире³. Среди долгожителей также чаще всего встречаются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, хотя и относительно реже, чем у более молодых людей, и с более благоприятным течением [14, 24–26]. Вместе с тем показано, что существует перекрест между локусами, связанными с заболеваниями, и локусами, связанными с долголетием. Притом, что аллели, повышающие риск болезней, реже встречаются среди долгожителей по сравнению с населением в целом [3]. Для возраст-ассоциированных ССЗ в нескольких исследованиях установлено наличие генетических корреляций с увеличенной продолжительностью жизни [3, 27, 28]. Таким образом, сердечно-сосудистое старение является важным фактором, определяющим продолжительность жизни человека, а гены, для которых доказано влияние на продолжительность жизни и долголетие вследствие восприимчивости к ССЗ, опосредуют эту связь.

Общие генетические маркеры старения и ССЗ

1. Гены, влияющие на чувствительность клетки далее остается к питательным веществам и стрессу

Ген *FOXO3* кодирует транскрипционный фактор forkhead box protein O3 (FoxO3), который, реагируя на внутриклеточные условия и стрессовые стимулы, контролирует экспрессию сети генов, регулирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, аутофагию и метаболизм, и таким образом ответственен за онкосупрессию, чувствительность к нутриентам и устойчивость к стрессу. Влияя на несколько гомеостатических генов сигнального пути инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), FoxO3 играет роль «привратника», уравнивая реакцию клеток на окислительный стресс и доступность питательных веществ [7, 8].

Инсулин и инсулиноподобные факторы роста реализуют свое действие в основном посредством нижележащих киназных путей PI3K/ATK и Ras/MAP. Через PI3K и ATK этот путь активирует пути NF-κB, участвующий в иммунно-воспалительных процессах, и mTOR, который играет центральную роль в регуляции метаболизма, интегрируя сигналы окружающей среды, включая инсулин и ИФР-1, уровень аминокислот и глюкозы, энергетический статус клеток и уровень кислорода, влияя на синтез белка и клеточный рост [29]. Активация путей инсулина/ИФР-1 и mTOR питательными веществами, такими как углеводы или белки, характеризуется

воспалением и митохондриальной дисфункцией с усилением окислительного стресса и снижением аутофагии, что приводит к старению. В свою очередь, низкое содержание животного белка и ограничение калорийности (низкий гликемический индекс) пищи модулируют пути инсулина/ИФР-1 и mTOR с подавлением сигналов, которые приводят к ингибированию FOXO, тем самым благоприятствуя транскрипции гомеостатических генов, влияющих на выживание и долголетие. Эти эффекты также достигаются наличием специфических SNP в генах, участвующих в указанных сигнальных путях. Различные генетические варианты, которые ослабляют интенсивность передачи сигналов на разных уровнях, способствуют увеличению продолжительности жизни [30].

У человека связь SNP *FOXO3* с предрасположенностью к долголетию впервые была подтверждена у американских мужчин японского происхождения (исследование «случай-контроль»; долгожители: 95 лет и старше, $n = 213$, средний возраст 97,9 года; контрольная группа: умершие до 81 года, $n = 402$, средний возраст 78,5 года) для варианта rs2802292 (находится в неравновесном сцеплении с rs2764264 и rs13217795): для гомозигот по минорным аллелям (*G/G*) по сравнению с гомозиготами по основным аллелям (*T/T*) между случаями долголетия и контролем ОШ [95% ДИ] составило 2,75 [1,51; 5,02], $p = 0,0007$, а для гетерозигот и гомозигот по основным аллелям ОШ [95% ДИ] было 1,91 [1,34; 2,72], $p = 0,0003$ [31]. В дальнейшем связь данного SNP с долгой продолжительностью жизни была подтверждена у мужчин из Южной Италии [32]. А в немецкой популяции (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 1031$, 95–110 лет, 25,9% мужчин, 74,1% женщин; контрольная группа: $n = 731$, 60–75 лет) связь с долголетием была установлена для rs9400239, который высоко сцеплен с rs2764264 и rs13217795, описанными у мужчин японского происхождения (LD структура *FOXO3* сопоставима у европейцев и японцев), и для rs3800231 [33], который также ассоциирован с долгой продолжительностью жизни в российской популяции ($n = 1508$, 654 мужчины и 854 женщины, возраст от 21 до 109 лет, среди них 204 долгожители, 33 мужчины и 171 женщина) у лиц татарской этнической принадлежности (генотип *G/G*: ОШ [95% ДИ] = 1,008 [1,003; 1,012], $p = 0,0001$) [34].

В то же время среди пожилых американцев (17-летнее проспективное когортное исследование: мужчины японского происхождения: $n = 3584$, исходный возраст $77,7 \pm 4,6$ года; белые мужчины и женщины: $n = 1595$, $73,8 \pm 2,9$ года; чернокожие мужчины и женщины: $n = 1056$, $73,4 \pm 2,9$ года)

³ ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 27.12.2023).

носительство аллеля *G* rs2802292 было ассоциировано со снижением риска смерти от всех причин (ОР [95 % ДИ]: 0,90 [0,84; 0,95], $p = 0,001$). В основном это обусловлено снижением риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС): ОР [95 % ДИ]: 0,74 [0,64; 0,86], $p = 0,00004$; отдельно для мужчин японского происхождения: ОР [95 % ДИ]: 0,75 [0,63; 0,90], $p = 0,001$; для белых мужчин и женщин: ОР [95 % ДИ]: 0,76 [0,58; 0,98], $p = 0,036$; для чернокожих: ОР [95 % ДИ]: 0,61 [0,35; 1,04], $p = 0,068$. Влияние отсутствия аллеля *G* у мужчин японского происхождения было эквивалентно увеличению риска смерти при выкуривании пачки сигарет в день в течение 25 лет, у чернокожих мужчин и женщин — повышению систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст., а у белых мужчин и женщин — повышению уровня глюкозы в крови натощак на 1,1 ммоль/л [35]. Неблагоприятный генотип *T/T* вносил 15, 9 и 3 % в риск смертности от ИБС у американцев японского происхождения, белых и чернокожих соответственно и был одним из трех основных факторов, способствующих смертности от ИБС [36].

Кроме того, при рассмотрении когорты пожилых американских мужчин японского происхождения, из которых 2512 с кардиометаболическими заболеваниями (артериальная гипертензия (АГ), СД2 и ИБС) и 1072 без таковых (контроль), средний возраст на момент смерти составил $88,6 \pm 6,1$ года для лиц с хотя бы одним из этих заболеваний и $89,5 \pm 6,0$ лет для контрольной группы ($p < 0,0001$). В группе мужчин с кардиометаболическими заболеваниями носительство аллеля *G* rs2802292 ассоциировано со статистически значимым увеличением продолжительности жизни на 19 %, и она становилась такой же, как при отсутствии этих болезней. В то же время среди мужчин без кардиометаболических заболеваний не было выявлено связи носительства аллеля *G* *FOXO3* с продолжительностью жизни ($p = 0,97$) [37].

Вместе с тем, поскольку *FOXO3* является онко-супрессором [39], возможно его влияние на продолжительность жизни за счет защиты от онкологических заболеваний. Снижение активности *FOXO3* наблюдается при различных видах рака [39–41], однако данные о связи между полиморфизмами зародышевой линии и предрасположенностью к раку ограничены. Среди пациентов с гамартомными полипозными синдромами (генетически обусловленные наследственные заболевания с высоким риском развития рака различной локализации) риск злокачественных новообразований значительно выше у носителей генотипа *TT* rs2802292 по сравнению с пациентами, имеющими хотя бы один защитный аллель *G*

(ОШ [95 % ДИ]: 2,53 [1,01; 6,34], $p = 0,048$) [42], в общей же популяции эта связь имеет пограничную значимость ($p = 0,075$) [29]. Для другого связанного с долголетием SNP (rs4946936) [43] генотип *CC* по сравнению с генотипом *TT* значительно повышает риск развития колоректального рака (ОШ [95 % ДИ]: 1,40 [1,05; 1,87], $p = 0,02$) [44], а также наблюдается погранично значимая связь аллеля *C* с карциномой щитовидной железы (ОШ [95 % ДИ]: 1,28 [0,99; 1,66], $p = 0,08$) [45].

Однако при оценке смертности, а не заболеваемости для аллеля *G* rs2802292, связь которого с долголетием последовательно воспроизводится во многих популяциях по всему миру, показано отсутствие значимого защитного эффекта в отношении любых других причин смерти (в том числе рака), кроме ИБС [35]. Поэтому можно предположить, что увеличение продолжительности жизни, обусловленное генотипом *FOXO3*, в основном происходит посредством защиты от смертности, связанной с ССЗ.

На молекулярном уровне установлено, что последовательность из 90 пар нуклеотидов вокруг rs2802292 обладает энхансерными (стимулирующими транскрипцию) функциями, а аллель *G* создает новый сайт связывания для транскрипционного фактора (HSF1), который индуцирует экспрессию *FOXO3* в ответ на различные стрессовые стимулы. При помощи исследований на клеточных моделях доказано, что описанная регуляторная область участвует в клеточном ответе на стресс и влияет на выживаемость клеточных культур [46].

В другом исследовании идентифицирован «гаплотип долголетия» из 13 регуляторных вариантов *FOXO3*, которые наследуются сцепленно и работают согласованно. В дополнение к своей роли транскрипционного фактора, регулирующего экспрессию генов в масштабах всего генома, *FOXO3* может регулировать соседние гены благодаря его центральному расположению в конформации хроматина посредством топологически связанных доменов. Это позволило предположить, что интерактом *FOXO3* представляет собой домен хроматина, являющийся центром старения [47].

Вместе с тем для достижения долголетия, по видимому, необходим определенный оптимальный диапазон активности сигнального пути инсулина/ИФР-1. Об этом свидетельствует исследование, где с долголетием в немецкой популяции (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 594$, 95–110 лет, соотношение мужчин и женщин 1:3, контрольная группа: $n = 918$, 60–75 лет) были связаны rs4946935 (*A/G*) и rs12206094 (*C/T*) (ОШ [95 % ДИ]: 1,35 [1,147; 1,577], $p = 0,0003$ и ОШ [95 % ДИ]: 1,31 [1,116; 1,529], $p = 0,001$ соответственно). Также бы-

ло обнаружено значимое отрицательное взаимодействие благоприятных (минорных) аллелей данных SNP (генотипическая модель: $p = 0,0011$, аллельная модель: $p = 0,000018$): быть гомозиготным по благоприятному аллелю одного SNP и по неблагоприятному аллелю другого SNP было более выгодно, чем быть гетерозиготным или даже гомозиготным по благоприятному аллелю обоих SNP. То, что данные минорные аллели связаны с более высокой экспрессией *FOXO3*, приводя к угнетению сигнального пути инсулина/ИФР-1, было подтверждено на клеточных моделях. В этом случае негативное взаимодействие минорных аллелей может объясняться тем, что из-за их комбинированного действия на путь инсулина/ИФР-1 его активность может быть слишком низкой [48].

Ген *SIRT1* кодирует белок сиртуин 1, который представляет собой гистондеацетилазу, принадлежащую к семейству сиртуинов — классу (НАД⁺)-зависимых ферментов с множественными метаболическими функциями. *SIRT1* участвует в различных биологических процессах, включая репарацию ДНК, воспаление, аутофагию, посредством модулирования структуры хроматина и экспрессии генов-мишеней, а также взаимодействия с p53, NF-κB и транскрипционными факторами FOXO, через индукцию которых влияет на митохондриальную продукцию активных форм кислорода и способствует экспрессии антиоксидантов [49].

На сегодняшний день связь *SIRT1* со старением и долголетием описана у человека и других млекопитающих и в значительной степени связана с модуляцией восприятия питательных веществ. Повышение экспрессии *SIRT1* может являться основным во влиянии ограничения калорийности на увеличение продолжительности жизни, поскольку генетическая делеция *SIRT1* снижает его преимущества в мышечных моделях [49].

Старение связано со значительным снижением активности и экспрессии *SIRT1* в некоторых органах и тканях, включая сердечно-сосудистую систему. Показана защитная роль *SIRT1* в отношении целостности и функции эндотелия, главным образом за счет повышенной биодоступности оксида азота (NO). Также *SIRT1* противодействует прогрессированию атеросклеротических поражений посредством влияния на окисление липопротеинов, инфильтрацию субэндотелиальных воспалительных клеток, старение эндотелиальных клеток-предшественников, пролиферацию неинтимы и дестабилизацию атеросклеротических бляшек. Кроме того, *SIRT1* обладает гипогликемическим действием, поскольку способствует секреции инсулина и периферическому использованию глюкозы.

При этом, что инсулинорезистентность и СД2 являются основными детерминантами ССЗ, способность *SIRT1* снижать уровень глюкозы также способствует его защитной функции. Более того, *SIRT1* препятствует апоптозу кардиомиоцитов, увеличивает сократимость миокарда и устойчивость к ишемическому/реперфузионному повреждению [49].

В геномных исследованиях *SIRT1* (rs7069102, rs12413112, rs1467568, rs3758391) ассоциирован с ССЗ, возникшими в результате атеросклероза (которые, по-видимому, связаны со снижением *SIRT1* в тканях и парадоксальным увеличением в плазме, что требует дальнейшего исследования для выяснения лежащих в основе молекулярных механизмов) [49]. Также для одного SNP *SIRT1* (rs3758391) выявлен значимый защитный эффект гомозиготности по минорным аллелям в отношении риска смертности (ОШ [95% ДИ]: 0,716 [0,517; 0,992]) среди пожилых мужчин (но не у женщин) китайской популяции (10-летнее проспективное когортное исследование, $n = 3166$, исходный средний возраст 85 лет, 53% женщины, зарегистрировано 1968 летальных исходов) [50].

2. Гены, связанные с липидным обменом

Ген *APOE*, расположенный на хромосоме 19, кодирует белок аполипопротеин Е (АпоЕ). Он преимущественно продуцируется гепатоцитами, макрофагами, астроцитами и участвует в транспорте липидов. Этот белок содержит сайт связывания рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и является основным аполипопротеином, обнаруживаемым в плазме и представленным в остатках хиломикрон, липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинах промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеинах высокой плотности (ЛПВП), так как опосредует их рецепторопосредованное поглощение из кровотока. АпоЕ также участвует в сборке и секреции ЛПОНП гепатоцитами. Кроме того, он присутствует в центральной нервной системе, где играет важную роль в транспорте холестерина и клеточных репаративных процессах [51]. Также, помимо роли в метаболизме липидов, *APOE* участвует в воспалительном и иммунном ответе, пролиферации клеток и ангиогенезе [52]. Нарушение этих функций потенциально приводит к образованию и прогрессированию опухолей [53].

Аллели *APOE* определяются комбинациями генотипов двух SNP: rs429358 (T/C) и rs7412 (C/T). Различия в них приводят к замене аминокислот в белке в позициях 112 и 158 [7]. Соответственно, АпоЕ имеет три изоформы: АпоЕ2 (Cys 112, Cys 158), АпоЕ3 (Cys 112, Arg 158) и АпоЕ4 (Arg 112,

Arg 158), которые отличаются своими функциональными свойствами [51].

APOE $\epsilon 3$ — наиболее распространенный, «нейтральный» аллель, в то время как для вариантов $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ показана ассоциация со сниженным ($\epsilon 2$) или повышенным ($\epsilon 4$) риском ряда заболеваний: ИБС и дислипидемией, ожирением, возрастной дегенерацией желтого пятна, болезнью Альцгеймера [17]. Вместе с тем данные о связи *APOE* с онкологическими заболеваниями неоднозначны как относительно значимости ассоциаций, так и относительно эффекта аллелей. По данным одного из исследований, наличие аллеля $\epsilon 2$ повышает риск возникновения рака в общей популяции (контрольной группе, представленной супругами долгожителей и их потомков; ОШ [95 % ДИ]: 1,44 [1,03; 2,03], $p = 3,6E-02$), но не у долгожителей (ОШ [95 % ДИ]: 0,90 [0,72; 1,13], $p = 3,7E-01$) и их потомков (ОШ [95 % ДИ]: 0,98 [0,76; 1,25], $p = 8,4E-01$), что может объясняться наличием в геноме двух последних других онкопротекторных факторов [54]. Вместе с тем аллель $\epsilon 4$ связан со снижением риска смерти от рака у женщин 50 лет и старше [55]. Однако не во всех исследованиях подтверждается наличие статистически значимой ассоциации аллелей и генотипов *APOE* с риском развития рака [56]. Противоречивость результатов, возможно, является следствием, в том числе, и объединения биологически различных злокачественных новообразований под одним фенотипом рака. Например, хотя наличие аллеля $\epsilon 4$ повышает риск рака молочной железы, а $\epsilon 2$ наоборот снижает [57, 58], в развитии плоскоклеточного рака гортани и аллели $\epsilon 2$, и $\epsilon 4$ играют защитную роль, тогда как генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$ увеличивает риск [59]. Различная направленность эффекта аллелей *APOE* в отношении онкологических и хронических возрастных заболеваний может указывать на наличие генетического компромисса в предрасположенности к ним при старении [60], тогда как влияние на продолжительность жизни является результирующим и включает сочетание риска и защитных эффектов. Это потенциально ограничивает рассмотрение данного гена в качестве цели для вмешательства против возрастных заболеваний и процесса старения.

Аллель $\epsilon 4$ связан со снижением шансов достижения долголетия и повышенным риском смерти, а наличие аллеля $\epsilon 2$, наоборот, с увеличением вероятности стать долгожителем и уменьшением риска смерти. Стоит заметить, что величина эффекта аллеля $\epsilon 4$ существенна ($> 80\%$ увеличение риска смертности), в то время как аллель $\epsilon 2$ связан лишь со скромным снижением риска смерти на 6 %, который уменьшается до 2 % в конце жизни и не до-

стигает статистической значимости (т.е. эффект не сохраняется в более экстремальных возрастах) [61].

Хотя влияние аллелей *APOE* на долголетие доказано и воспроизведено в различных популяциях [3, 27, 61, 62], в том числе российской [26, 63], непосредственный механизм этого пока неясен. Вероятно, влияние *APOE* на долголетие опосредовано регуляцией липидного профиля крови, поскольку связь между *APOE* $\epsilon 2$ и большей продолжительностью жизни сохраняется независимо от наличия болезни Альцгеймера, как при анализе данных пациентов (проспективное исследование людей с болезнью Альцгеймера и без нее (на основании клинических и невропатологических данных) и известным генотипом *APOE*, $n = 3528$, 26–109 лет, средний возраст 78 лет, 45,8 % женщин, 58,0 % с установленным диагнозом болезни Альцгеймера), так и на моделях животных без болезни Альцгеймера (мышинные модели, в которых не наблюдается отложения бета-амилоида и тау-белка вследствие отсутствия гиперэкспрессии мутантного гена *APP* или *MAPT*; $n = 118$; 4 когорты: с заменой гена *ApoE* мыши человеческими аллелями ($\epsilon 2$: $n = 29$, $\epsilon 3$: $n = 27$, $\epsilon 4$: $n = 34$) и с нокаутом *ApoE* ($n = 28$)) [64].

$\epsilon 4$ является аллелем риска для более высоких уровней общего холестерина (ОХ), ЛПНП и аполипопротеина В (апоВ) в крови, а клинически связан с повышенным риском ИБС и более высоким пульсовым давлением. У носителей аллеля $\epsilon 2$, наоборот, наблюдаются более низкие уровни ОХ, ЛПНП и апоВ, ниже систолическое АД и пульсовое давление, меньше риск ИБС [63, 65, 66].

Величина влияния аллелей $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ на долголетие зависит от этнической принадлежности (генетической характеристики), а также от страны проживания, что свидетельствует о наличии факторов окружающей среды, которые модифицируют генетические эффекты *APOE*. Например, при рассмотрении лиц с южно-итальянским генетическим происхождением ($n = 1309$), проживающих в США и в Италии, шансы на долголетие у носителей аллеля $\epsilon 4$ различались в зависимости от места жительства (США — ОР [95 % ДИ]: 0,29 [0,04; 0,80], $p = 0,009$; Италия — ОР [95 % ДИ]: 1,21, [0,79; 1,85], $p = 0,38$). Не было выявленного значимого неблагоприятного воздействия *APOE* $\epsilon 4$ на живущих на юге Италии. Предположительным внешним фактором, который связан с проживанием в этой области и смягчает негативное воздействие аллеля $\epsilon 4$, является средиземноморская диета [62].

Наблюдаемые различия в риске, связанном с генотипом *APOE*, между людьми разного происхождения и связь с факторами окружающей среды и образа жизни представляют интерес для выявления

потенциальных вмешательств, которые могут ослабить негативные эффекты генетической предрасположенности у носителей *APOE ε4*. Например, множество исследований свидетельствует о защитной роли омега-3 жирных кислот и физической активности у носителей аллеля *ε4*. В клинической практике таким пациентам необходимо акцентировать внимание на соблюдении данных аспектов здорового образа жизни [51].

Ген *LPA* кодирует аполипопротеин (а). Этот белок соединяется с ЛПНП, образуя один из классов липопротеинов плазмы крови — липопротеина (а) (ЛП(а)). ЛП(а) не взаимодействует с рецепторами ЛПНП гепатоцитов и не захватывается печенью, а его уровень в плазме варьирует у разных людей и генетически обусловлен. Предложено несколько патогенетических механизмов для объяснения негативного влияния повышенных уровней ЛП(а). ЛП(а) является важным переносчиком в кровотоке окисленных фосфолипидов, которые обладают провоспалительным эффектом. Они способствуют хемотаксису макрофагов, а поглощение окисленных фосфолипидов артериальной стенкой приводит к некрозу. Кроме того, окисленные фосфолипиды обладают прокальцифицирующими свойствами [67]. Клинически варианты в локусе гена *LPA* ассоциированы с ИБС [68], кальцификацией митрального и аортального клапанов и стенозом аортального клапана [69]. Кроме того, для повышенных уровней ЛП(а) ($\geq 0,5$ г/л) установлено статистически значимое повышение риска смерти от ССЗ — ОР [95% ДИ]: 1,54 [1,37; 1,72] (проспективное исследование с периодом наблюдения около 20 лет, $n = 18\,720$, 45–79 лет, 5686 умерли (2412 от ССЗ) во время наблюдения) [67].

LDLR кодирует рецептор ЛПНП, который является основным рецептором клеточной поверхности, ответственным за их поглощение [7].

LPL кодирует фермент липопротеинлипазу — триглицеридлипазу на поверхности эндотелия сосудов, которая прежде всего отвечает за клиренс триглицеридов из крови [7].

Поскольку, по данным GWAS, локусы *LPA*, *LDLR*, *LPL* достоверно связаны с продолжительностью жизни родителей [70,67,66], а для *LPA* также определено наличие ассоциации с продолжительностью здоровья [67], относительно этих генов также предполагается наличие влияния на продолжительность жизни за счет повышенного риска ССЗ. В то же время при анализе связи непосредственно с фенотипом долголетия выявлена только номинально значимая ассоциация ($p < 0,05$) для вариантов в локусах *LPA* и *LDLR* [27]. Вместе с тем среди жителей Москвы и Московской области (177 долгожителей,

средний возраст 91,8 года; контрольная группа: 262 пожилых человека, средний возраст 72,4 года) показано увеличение распространенности в группе долгожителей генотипа Н–Н– (HindIII полиморфизм, rs320) гена *LPL* (ОШ [95% ДИ]: 2,14 [0,35; 3,24], $p = 0,0009$), который связан с повышением функциональной активности соответствующего фермента, что препятствует развитию дислипидемии и, следовательно, атеросклеротическому повреждению сосудов [26]. Противоположный же генотип (Н+Н+) ассоциирован с гипертриглицеридемией ($p < 0,0004$) и СД2 ($p < 0,0003$) [26].

Ген *APOC3* кодирует аполипопротеин С3, который является основным компонентом ЛПОНП и остатков хиломикронов, а также входит в состав ЛПВП. Аполипопротеин С3 ингибирует активность липопротеинлипазы, что замедляет выведение триглицеридов из плазмы. Среди евреев-ашкеназов (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 213$, 56 мужчин и 157 женщин, 95–107 лет, средний возраст 98,2 года; их потомство: $n = 216$, 94 мужчин и 122 женщины, 51–89 лет, средний возраст 68,3 года; контрольная группа: $n = 258$, из которых 183 выборка общего населения (средний возраст 71,3 года, 57% женщин), 75 супруги потомства (средний возраст 70,2 года, 53% женщин)) вариант этого гена (гомозиготность по аллелю –641С, rs2542052), приводящий к более низким уровням аполипопротеина С3 в сыворотке, связан с благоприятным липидным профилем, защитным эффектом от ССЗ и долголетием [71]. Аналогично, в популяции амишей ($n = 809$, 20–80 лет, средний возраст 43,7 лет) гетерозиготное носительство нулевой мутации R19X (rs76353203), приводящее к снижению экспрессии гена *APOC3* вдвое, ассоциировано с более низкими уровнями триглицеридов и ЛПНП, более высокими уровнями ЛПВП, а также кардиопротекторным действием [72].

CETP кодирует белок, переносящий эфиры холестерина. Он осуществляет обмен триглицеридов и эфиров холестерина между частицами липопротеинов, влияя на уровни ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП. В отношении долголетия результаты исследований для этого гена противоречивы. Однако в некоторых популяциях, например, евреев-ашкеназов (исследование «случай-контроль»; долгожители: $n = 213$, средний возраст 98,2 года; их потомство: $n = 216$, средний возраст 68,3 года; контрольная группа того же возраста: $n = 258$) и китайцев острова Хайнань (долгожители: $n = 276$, 33 мужчин и 246 женщин, 100–105 лет, средний возраст 102 года; контрольная группа: $n = 301$, 165 мужчин и 136 женщин, 58–70 лет, средний возраст 62,8 года), установлена связь полиморфизмов I405V (rs5882) и TaqIB

(rs708272) с долголетием [73, 74]. В российской популяции также аллель *B2* гена *CETP* (полиморфизм TaqIB), обуславливающий антиатерогенное действие, встречается среди долгожителей чаще по сравнению с группой пожилых пациентов (0,57 против 0,45, $p < 0,004$). В то же время распространенность аллеля *B1*, который ассоциирован с высокой функциональной активностью фермента и низким уровнем ЛПВП, наоборот, в 2 раза ниже (0,15 против 0,32, $p < 0,0001$) [26].

Ген *APOC1* кодирует белок аполипопротеин C1 (АпоС1), который участвует в транспорте и метаболизме липидов. АпоС1 связывается с хиломикронами, ЛПОНП и ЛПВП, обмениваясь между классами липопротеинов. Он действует на рецепторы липопротеинов, ингибируя связывание, опосредованное АпоЕ и модулируя активность ферментов (подавляет активность липопротеинлипазы, печеночной липазы, фосфолипазы А2, белка-переносчика эфиров холестерина (CETP), и активирует лецитин-холестеролацилтрансферазу). Контролируя таким образом уровни липидов в плазме, АпоС1 напрямую связан с физиологией сердечно-сосудистой системы, а также оказывает влияние на воспаление и иммунитет, СД2, рак, когнитивные функции [75].

3. Гены, связанные с функцией митохондрий

Ген *ТОММ40* кодирует белок наружной мембраны митохондрий (ТОМ40). Он является основным структурным компонентом канала, осуществляющего доставку белков в митохондрии, и необходим для реализации их функций, включая энергетический обмен, клеточный апоптоз, синтез липидов и клеточный гомеостаз. SNP в *ТОММ40* потенциально могут быть связаны с митохондриальной дисфункцией [76].

Связь вариантов *ТОММ40* с долголетием выявлена по результатам нескольких GWAS в разных популяциях [3, 15, 76, 77]. Наиболее часто идентифицируемый и изученный вариант, rs2075650, не тесно связан ($R^2 < 0,5$) с SNP, определяющими патогенный аллель *APOE* $\epsilon 4$. Мажорный аллель rs2075650-*A* предрасполагает к увеличению продолжительности жизни, тогда как минорный аллель *G* ассоциирован с различными патологическими изменениями: ослаблением когнитивных функций, снижением индекса массы тела, изменением воспалительных сетей и повышенной уязвимостью к сосудистым факторам риска (курение, употребление алкоголя, отсутствие физической активности, ожирение, дислипидемия, СД2, АГ) [76].

Гены *APOE*, *ТОММ40* и *APOC1* расположены в одном локусе *19q13.32*. Данный кластер имеет сложную регуляторную структуру с множеством

энхансеров и оказывает влияние на метаболизм липидов, иммунитет и когнитивное здоровье [78].

Анализ сложных гаплотипов, состоящих из комбинаций генотипов rs429358 (*APOE*), rs2075650 (*ТОММ40*) и rs12721046 (*APOC1*), в исследовании «случай-контроль» со случаями 85 лет и старше ($n = 4770$) и контролем моложе 65 лет ($n = 205202$) показал, что неблагоприятное влияние аллеля $\epsilon 4$ на выживаемость до более старшего возраста модулируется наличием минорных аллелей rs2075650 и/или rs12721046 (шансы дожить до 85 лет и старше уменьшались на 26,5% по сравнению с носителями $\epsilon 4$, у которых не было минорных аллелей ни одного из этих SNP, $p = 1,48 \times 10^{-2}$). Вероятно, данное воздействие опосредовано механизмами, связанными с липидным обменом и иммунитетом [78].

4. Гены, влияющие на регуляцию клеточного цикла

Локус *9p21* также связан и со старением, и с ССЗ. Здесь расположены гены *CDKN2A* и *CDKN2B*, кодирующие ингибиторы циклинзависимых киназ 2A и 2B соответственно, которые являются основными супрессорами клеточного цикла, а также ген *ANRIL* (*CDKN2B-AS1*), который транскрибирует длинную некодирующую РНК. *ANRIL* выполняет несколько функций, включая подавление транскрипции генов в локусе и отдаленных генов, а также участвует в регуляции экспрессии нескольких микроРНК и действует как губка для микроРНК, инактивируя их. Действие *ANRIL* приводит к индукции остановки клеточного цикла, экспрессии ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP) и клеточному старению [7].

Локус *9p21* ассоциирован с продолжительностью жизни родителей (rs1333049, rs8042849, rs1556516) [27, 66, 70] и долголетием в независимых популяциях (rs4977756) [3]. Он также связан с предрасположенностью к ИБС, СД2 и онкологическим заболеваниям [3]. Однако варианты локуса *9p21*, влияющие на продолжительность жизни, преимущественно связаны с ССЗ (ИБС, заболевания периферических артерий), а не с риском развития рака или СД2 [79]. В GWAS для ССЗ этот локус демонстрирует самую сильную связь среди всех локусов в геноме, причем каждая копия аллеля риска увеличивает вероятность возникновения ИБС на 20–30% [80]. Это позволяет предположить, что ассоциация с долголетием может быть вторичной. В российской популяции связь локуса *9p21* (rs1333049) с ИБС подтверждается (у носителей аллеля *CC* ОР [95% ДИ] для инфаркта миокарда составляет 1,9 [1,3; 2,9], $p = 0,002$) [81, 82] и вместе с тем прослеживается динамика снижения распространенности неблагоприятного генотипа (*CC*)

в ряду: пациенты с инфарктом миокарда ($n = 200$, 45–69 лет), контрольная группа ($n = 320$, 45–69 лет), долгожители ($n = 85$, 90–105 лет), что свидетельствует о выбывании с возрастом носителей аллеля риска из популяции [81].

5. Гены, связанные с передачей воспалительных сигналов

Ассоциация с долголетием в разных популяциях также выявлена для локуса *SH2B3/ATXN2* (rs3184504) [3,66]. Кодируемый *SH2B3* белок является негативным регулятором передачи сигналов цитокинов, а *ATXN2* кодирует атаксин-2, участвующий в эндоцитозе, передаче сигналов mTOR, митохондриальной функции и рибосомной трансляции [7]. Варианты в этом локусе связаны с широким спектром заболеваний, включая ИБС, СД2, аутоиммунные и онкологические заболевания [3, 83]. Ведущий SNP GWAS (rs3184504) является миссенс-мутацией в *SH2B3*, а также связан с вариациями экспрессии *SH2B3*: защитный *G*-аллель связан с более низкой экспрессией *SH2B3* в периферической крови. Это согласуется с тем, что мутации потери функции в его ортологе (*Lnk*) у дрозофилы приводят к увеличению продолжительности жизни [3]. При этом аллель rs3184504, ассоциированный с долголетием, снижает риск ИСБ (ОШ [95%ДИ]: 0,95 [0,93; 0,96]), но также связан с более высоким уровнем заболеваемости раком (ОШ [95% ДИ]: 1,03 [1,02; 1,04]) [84]. Это свидетельствует, как и в случае с *APOE*, что влияние вариантов данного локуса на продолжительность жизни является компромиссом.

Заключение

На долголетие, как на сложный признак, влияет большое количество аллелей с малым индивидуальным эффектом, поэтому описанные гены и полиморфизмы обуславливают лишь небольшую часть влияния генетики на биологические механизмы, связанные со старением, поддержанием здоровья и возникновением возраст-ассоциированных заболеваний. Тем не менее они демонстрируют существование, в том числе и на генетическом уровне, тесной взаимосвязи старения с развитием ССЗ. Изучение генетических детерминант для понимания механизмов сердечно-сосудистого старения является неотъемлемым компонентом определения основ здорового долголетия.

Финансирование / Funding

Работа выполнена инициативно за счет собственных средств ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России». / The work was supported by the own funds of Almazov National Medical Research Centre.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Кунижева С. С., Волобаев В. П., Плотникова М. Ю., Куприянова Д. А., Кузнецова И. Л., Тяжелова Т. В. и др. Современные тенденции и подходы поиска генетических детерминант старения и долголетия. Генетика. 2022;58(12):1367–1385. doi:10.31857/S0016675822120062 [Kunizheva SS, Volobaev VP, Plotnikova MY, Kupriyanova DA, Kuznetsova IL, Tyazhelova TV et al. Current Trends and Approaches to the Search for Genetic Determinants of Aging and Longevity. Genetika = Russ J Genet. 2022;58(12):1367–1385. doi:10.1134/S1022795422120067. In Russian].
2. Монахова М. А., Акимова Н. И., Кокаева З. Г. Генетические и эпигенетические механизмы старения. Бюллетень Московского общества испытателей природы. Отдел биологический. 2018;123(2):3–13 [Monakhova MA, Akimova NI, Kokaeva ZG. Genetic and epigenetic mechanisms of aging. Bulletin of Moscow Society of Naturalists. Biological series. 2018;123(2):3–13. In Russian].
3. Fortney K, Dobriban E, Garagnani P, Pirazzini C, Monti D, Mari D et al. Genome-wide scan informed by age-related disease identifies loci for exceptional human longevity. PLoS Genet. 2015;11(12):e1005728. doi:10.1371/journal.pgen.1005728
4. Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Каштанова Д. А., Бойцов С. А. Изучение долголетия: Современный статус проблемы и перспективы. Часть 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(3):75–80. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-75-80 [Kotovskaya YuV, Tkacheva ON, Runikhina NK, Kashtanova DA, Boytsov SA. The study of longevity: Recent updates and further direction. Part 1. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(3):75–80. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-75-80. In Russian].
5. Мустафина О. Е., Сомова Р. Ш. Некоторые итоги молекулярно-генетических исследований старения и долголетия. Успехи геронтологии. 2015;28(1):11–26 [Mustafina OE, Somova RSh. Some results of molecular genetic researches of aging and longevity. Adv Gerontol. 2015;28(1):11–26. In Russian].
6. Малыгина Н. А. О генетических аспектах старения, возрастной патологии и долголетия. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2011;(6):71–75 [Malygina NA. Genetics of ageing, age-related diseases and longevity. Bulletin of Russian State Medical University. 2011;(6):71–75. In Russian].
7. Marian AJ. Genetic basis of cardiovascular aging is at the core of human longevity. J Cardiovasc Aging. 2022;2(2):25. doi:10.20517/jca.2022.06
8. Caruso C, Ligotti ME, Accardi G, Aiello A, Duro G, Galimberti D et al. How important are genes to achieve longevity? Int J Mol Sci. 2022;23(10):5635. doi:10.3390/ijms23105635
9. Hjelmborg JV, Iachine I, Skytthe A, Vaupel JW, McGue M, Koskenvuo M et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. Hum Genet. 2006;119(3):312–21. doi:10.1007/s00439-006-0144-y
10. Montesanto A, Latorre V, Giordano M, Martino C, Domma F, Passarino G. The genetic component of human longevity: analysis of the survival advantage of parents and siblings of Italian nonagenarians. Eur J Hum Genet. 2011;19(8):882–6. doi:10.1038/ejhg.2011.40
11. Fraser GE, Shavlik DJ. Ten years of life: Is it a matter of choice? Arch Intern Med. 2001;161(13):1645–52. doi:10.1001/archinte.161.13.1645

12. van den Berg N, Rodríguez-Gironde M, van Dijk IK, Mourits RJ, Mandemakers K, Janssens AAPO et al. Longevity defined as top 10 % survivors and beyond is transmitted as a quantitative genetic trait. *Nat Commun.* 2019;10(1):35. doi:10.1038/s41467-018-07925-0
13. Ismail K, Nussbaum L, Sebastiani P, Andersen S, Perls T, Barzilai N et al. Compression of morbidity is observed across cohorts with exceptional longevity. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1583–91. doi:10.1111/jgs.14222
14. Clerencia-Sierra M, Ioakeim-Skoufa I, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Aza-Pascual-Salcedo M, Gimeno-Miguel MMA et al. Do centenarians die healthier than younger elders? A comparative epidemiological study in Spain. *J Clin Med.* 2020;9(5):1563. doi:10.3390/jcm9051563
15. Sebastiani P, Perls TT. The genetics of extreme longevity: lessons from the new England centenarian study. *Front Genet.* 2012;3:277. doi:10.3389/fgene.2012.00277
16. Pavlidis N, Stanta G, Audisio RA. Cancer prevalence and mortality in centenarians: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;83(1):145–52. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.09.007
17. Yashin AI, Wu D, Arbeev KG, Ukraintseva SV. Joint influence of small-effect genetic variants on human longevity. *Aging (Albany NY).* 2010;2(9):612–20. doi:10.18632/aging.100191
18. Zeng Y, Chen H, Shi X, Yin Z, Yang Z, Gu J et al. Health consequences of familial longevity influence among the Chinese elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(4):473–82. doi:10.1093/gerona/gls203
19. Franceschi C, Valensin S, Bonafè M, Paolisso G, Yashin AI, Monti D et al. The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives. *Exp Gerontol.* 2000;35(6–7):879–96. doi:10.1016/s0531-5565(00)00172-8
20. Brooks-Wilson AR. Genetics of healthy aging and longevity. *Hum Genet.* 2013;132(12):1323–38. doi:10.1007/s00439-013-1342-z
21. Timmers PR, Tiys ES, Sakaue S, Akiyama M, Kiiskinen TT, Zhou W et al. Mendelian randomization of genetically independent aging phenotypes identifies LPA and VCAM1 as biological targets for human aging. *Nat. Aging.* 2022;2:19–30. doi:10.1038/s43587-021-00159-8
22. Deelen J, Beekman M, Capri M, Franceschi C, Slagboom PE. Identifying the genomic determinants of aging and longevity in human population studies: progress and challenges. *Bioessays.* 2013;35(4):386–96. doi:10.1002/bies.201200148
23. Eline Slagboom P, van den Berg N, Deelen J. Phenome and genome based studies into human ageing and longevity: An overview. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(9 Pt A):2742–2751. doi:10.1016/j.bbadis.2017.09.017
24. Gimeno-Miguel A, Clerencia-Sierra M, Ioakeim I, Poblador-Plou B, Aza-Pascual-Salcedo M, González-Rubio F et al. Health of Spanish centenarians: a cross-sectional study based on electronic health records. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):226. doi:10.1186/s12877-019-1235-7
25. Ерусланова К. А., Лузина А. В., Онучина Ю. С., Остапенко В. С., Шарашкина Н. В., Алимова Е. Р. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы сверхдолгожителей Москвы: распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1S):4028. doi:10.15829/1560-4071-2021-4028 [Eruslanova KA, Luzina AV, Onuchina YuS, Ostapenko VS, Sharashkina NV, Alimova ER et al. Cardiovascular system status of long-livers in Moscow: the prevalence of cardiovascular diseases and their risk factors. *Russ J Cardiol.* 2021;26(1S):4028. doi:10.15829/1560-4071-2021-4028. In Russian].
26. Артемьева О. В., Костомарова И. В., Серова Л. Д. Клинико-генетическая характеристика долгожителей Московского региона. *Успехи геронтологии.* 2013;26(3):451–7. [Artemyeva OV, Kostomarov IV, Serova LD. Clinical and genetic characteristics of long-livers in Moscow region. *Adv Gerontol.* 2013;26(3):451–7. In Russian].
27. Deelen J, Evans DS, Arking DE, Tesi N, Nygaard M, Liu X et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. *Nat Commun.* 2019;10(1):3669. doi:10.1038/s41467-019-11558-2
28. Hu D, Li Y, Zhang D, Ding J, Song Z, Min J et al. Genetic trade-offs between complex diseases and longevity. *Aging Cell.* 2022;21(7):e13654. doi:10.1111/accel.13654
29. Siddle K. Signalling by insulin and IGF receptors: supporting acts and new players. *J Mol Endocrinol.* 2011;47(1):R1–10. doi:10.1530/JME-11-0022
30. Aiello A, Accardi G, Candore G, Gambino CM, Mirisola M, Taormina G et al. Nutrient sensing pathways as therapeutic targets for healthy ageing. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21(4):371–380. doi:10.1080/14728222.2017.1294684
31. Willcox BJ, Donlon TA, He Q, Chen R, Grove JS, Yano K et al. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(37):13987–92. doi:10.1073/pnas.0801030105
32. Anselmi CV, Malovini A, Roncarati R, Novelli V, Villa F, Condorelli G et al. Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study. *Rejuvenation Res.* 2009;12(2):95–104. doi:10.1089/rej.2008.0827
33. Flachsbarth F, Caliebe A, Kleindorff R, Blanché H, von Eller-Eberstein H, Nikolaus S et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(8):2700–5. doi:10.1073/pnas.0809594106
34. Эрджман В. В., Насибуллин Т. Р., Туктарова И. А., Сомова Р. Ш., Мустафина О. Е. Анализ ассоциаций аллелей генов FOXO1A и FOXO3A с долголетием человека. *Генетика.* 2016;52(4):474–81. doi:10.7868/S001667581602003X [Erdman VV, Nasibullin TR, Tuktarova IA, Somova RSh, Mustafina OE. Analysis of FOXO1A and FOXO3A gene allele association with human longevity. *Genetika = Russ J Genet.* 2016;52(4):474–81. doi:10.7868/S001667581602003X. In Russian].
35. Willcox BJ, Tranah GJ, Chen R, Morris BJ, Masaki KH, He Q et al. The FoxO3 gene and cause-specific mortality. *Aging Cell.* 2016;15(4):617–24. doi:10.1111/accel.12452
36. Willcox BJ, Morris BJ, Tranah GJ, Chen R, Masaki KH, He Q et al. Longevity-associated FOXO3 genotype and its impact on coronary artery disease mortality in Japanese, whites, and blacks: a prospective study of three American populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(5):724–728. doi:10.1093/gerona/glw196
37. Chen R, Morris BJ, Donlon TA, Masaki KH, Willcox DC, Davy PMC et al. FOXO3 longevity genotype mitigates the increased mortality risk in men with a cardiometabolic disease. *Aging (Albany NY).* 2020;12(23):23509–23524. doi:10.18632/aging.202175
38. Yang JY, Hung MC. A new fork for clinical application: targeting forkhead transcription factors in cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):752–7. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0124
39. Mikse OR, Blake DC Jr, Jones NR, Sun YW, Amin S, Gallagher CJ et al. FOXO3 encodes a carcinogen-activated transcription factor frequently deleted in early-stage lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2010;70(15):6205–15. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-4008
40. Yang JY, Zong CS, Xia W, Yamaguchi H, Ding Q, Xie X et al. ERK promotes tumorigenesis by inhibiting FOXO3a via MDM2-mediated degradation. *Nat Cell Biol.* 2008;10(2):138–48. doi:10.1038/ncb1676
41. Hu MC, Lee DF, Xia W, Golfman LS, Ou-Yang F, Yang JY et al. IkappaB kinase promotes tumorigenesis through inhibition

- of forkhead FOXO3a. *Cell*. 2004;117(2):225–37. doi:10.1016/s0092-8674(04)00302-2
42. Forte G, Grossi V, Celestini V, Lucisano G, Scardapane M, Varvara D et al. Characterization of the rs2802292 SNP identifies FOXO3A as a modifier locus predicting cancer risk in patients with PJS and PHTS hamartomatous polyposis syndromes. *BMC Cancer*. 2014;14:661. doi:10.1186/1471-2407-14-661
43. Li Y, Wang WJ, Cao H, Lu J, Wu C, Hu FY et al. Genetic association of FOXO1A and FOXO3A with longevity trait in Han Chinese populations. *Hum Mol Genet*. 2009;18(24):4897–904. doi:10.1093/hmg/ddp459
44. Uroog L, Rahmani AH, Alsahli MA, Almatroodi SA, Wani RA, Rizvi MMA. Genetic profile of FOXO3 single nucleotide polymorphism in colorectal cancer patients. *Oncology*. 2023. doi:10.1159/000533729
45. Roehlen N, Doering C, Hansmann ML, Gruenwald F, Vorlaender C, Bechstein WO et al. Vitamin D, FOXO3a, and Sirtuin1 in Hashimoto's Thyroiditis and differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:527. doi:10.3389/fendo.2018.00527
46. Grossi V, Forte G, Sanese P, Peserico A, Tezil T, Lepore Signorile M et al. The longevity SNP rs2802292 uncovered: HSF1 activates stress-dependent expression of FOXO3 through an intronic enhancer. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(11):5587–5600. doi:10.1093/nar/gky331
47. Donlon TA, Morris BJ, Chen R, Masaki KH, Allsopp RC, Willcox DC et al. FOXO3 longevity interactome on chromosome 6. *Aging Cell*. 2017;16(5):1016–1025. doi:10.1111/ace.12625
48. Flachsbart F, Dose J, Gentschew L, Geismann C, Caliebe A, Knecht C et al. Identification and characterization of two functional variants in the human longevity gene FOXO3. *Nat Commun*. 2017;8(1):2063. doi:10.1038/s41467-017-02183-y
49. Ministrini S, Puspitasari YM, Beer G, Liberale L, Montecucco F, Camici GG. Sirtuin 1 in endothelial dysfunction and cardiovascular aging. *Front Physiol*. 2021;12:733696. doi:10.3389/fphys.2021.733696
50. Ji JS, Liu L, Shu C, Yan LL, Zeng Y. Sex difference and interaction of SIRT1 and FOXO3 candidate longevity genes on life expectancy: a 10-year prospective longitudinal cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(8):1557–1563. doi:10.1093/gerona/glab378
51. Bos MM, Noordam R, Blauw GJ, Slagboom PE, Rensen PCN, van Heemst D. The ApoE ε4 Isoform: Can the Risk of Diseases be Reduced by Environmental Factors? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(1):99–107. doi:10.1093/gerona/gly226
52. Vogel T, Guo NH, Guy R, Drezlich N, Krutzsch HC, Blake DA et al. Apolipoprotein E: a potent inhibitor of endothelial and tumor cell proliferation. *J Cell Biochem*. 1994;54(3):299–308. doi:10.1002/jcb.240540306
53. Zhao Z, Zou S, Guan X, Wang M, Jiang Z, Liu Z et al. Apolipoprotein E overexpression is associated with tumor progression and poor survival in colorectal cancer. *Front Genet*. 2018;9:650. doi:10.3389/fgene.2018.00650
54. Kulminski AM, Raghavachari N, Arbeev KG, Culminskaya I, Arbeeva L, Wu D et al. Protective role of the apolipoprotein E2 allele in age-related disease traits and survival: evidence from the Long Life Family Study. *Biogerontology*. 2016;17(5–6):893–905. doi:10.1007/s10522-016-9659-3
55. Ajnakina O, Shamsutdinova D, Stahl D, Steptoe A. Polygenic propensity for longevity, APOE-ε4 status, dementia diagnosis, and risk for cause-specific mortality: a large population-based longitudinal study of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(11):1973–1982. doi:10.1093/gerona/glad168
56. Anand R, Prakash SS, Veeramnikandan R, Kirubakaran R. Association between apolipoprotein E genotype and cancer susceptibility: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(7):1075–85. doi:10.1007/s00432-014-1634-2
57. Cibeira GH, Giacomazzi J, Aguiar E, Schneider S, Ettrich B, DE Souza CI et al. Apolipoprotein E genetic polymorphism, serum lipoprotein levels and breast cancer risk: A case-control study. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(6):1009–1015. doi:10.3892/mco.2014.369
58. Liu YL, Zhang HM, Pan HM, Bao YH, Xue J, Wang TC et al. The relationship between apolipoprotein E gene ε2/ε3/ε4 polymorphism and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:1241–9. doi:10.2147/OTT.S94228
59. Liutkeviciene R, Auzelyte J, Liutkevicius V, Vilkeviciute A, Gedvilaite G, Vaiciulis P et al. The role of ApoE serum levels and ApoE gene polymorphisms in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Biomolecules*. 2022;12(8):1013. doi:10.3390/biom12081013
60. Campisi J. Aging, tumor suppression and cancer: high wire-act! *Mech Ageing Dev*. 2005;126(1):51–8. doi:10.1016/j.mad.2004.09.024
61. Sebastiani P, Gurinovich A, Nygaard M, Sasaki T, Sweigart B, Bac H et al. APOE alleles and extreme human longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(1):44–51. doi:10.1093/gerona/gly174
62. Gurinovich A, Andersen SL, Puca A, Atzmon G, Barzilai N, Sebastiani P. Varying effects of APOE alleles on extreme longevity in European ethnicities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(Suppl_1): S45–S51. doi:10.1093/gerona/glz179
63. Воевода М. И., Степанов В. А., Ромашенко А. Г., Максимов В. Н. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина Е). *Бюллетень СО РАМН*. 2006;2:64–72. [Voevoda MI, Stepanov VA, Romashchenko AG, Maksimov VN. Apolipoprotein E polymorphism in Siberia populations and its association with pathology. *Sibirskij Nauchnyj Medicinskij Zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal*. 2006;2:64–72. In Russian].
64. Shinohara M, Kanekiyo T, Tachibana M, Kurti A, Shinohara M, Fu Y et al. APOE2 is associated with longevity independent of Alzheimer's disease. *Elife*. 2020;9: e62199. doi:10.7554/eLife.62199
65. Li M, Zhao JV, Kwok MK, Schooling CM. Age and sex specific effects of APOE genotypes on ischemic heart disease and its risk factors in the UK Biobank. *Sci Rep*. 2021;11(1):9229. doi:10.1038/s41598-021-88256-x
66. Joshi PK, Pirastu N, Kentistou KA, Fischer K, Hofer E, Schraut KE et al. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. *Nat Commun*. 2017;8(1):910. doi:10.1038/s41467-017-00934-5
67. Arsenault BJ, Pelletier W, Kaiser Y, Perrot N, Couture C, Khaw KT et al. Association of long-term exposure to elevated lipoprotein(a) levels with parental life span, chronic disease-free survival, and mortality risk: a mendelian randomization analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2): e200129. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0129
68. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47(10):1121–1130. doi:10.1038/ng.3396
69. Kaltoft M, Sigvardsen PE, Afzal S, Langsted A, Fuchs A, Kühl JT et al. Elevated lipoprotein(a) in mitral and aortic valve calcification and disease: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022;349:166–174. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.029
70. Wright KM, Rand KA, Kermany A, Noto K, Curtis D, Garrigan D et al. A prospective analysis of genetic variants

associated with human lifespan. *G3 (Bethesda)*. 2019;9(9):2863–2878. doi:10.1534/g3.119.400448

71. Atzmon G, Rincon M, Schechter CB, Shuldiner AR, Lipton RB, Bergman A et al. Lipoprotein genotype and conserved pathway for exceptional longevity in humans. *PLoS Biol*. 2006;4(4):e113. doi:10.1371/journal.pbio.0040113

72. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, Horenstein RB et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science*. 2008;322(5908):1702–5. doi:10.1126/science.1161524

73. Barzilai N, Atzmon G, Schechter C, Schaefer EJ, Cupples AL, Lipton R et al. Unique lipoprotein phenotype and genotype associated with exceptional longevity. *JAMA*. 2003;290(15):2030–40. doi:10.1001/jama.290.15.2030

74. Zhang YX, Su Y, Tang L, Yang ZX, Zhou DF, Qiu YM et al. CETP polymorphisms confer genetic contribution to centenarians of Hainan, south of China. *Asian Pac J Trop Med*. 2016;9(9):872–876. doi:10.1016/j.apjtm.2016.07.009

75. Fuor EV, Gafencu AV. Apolipoprotein C1: its pleiotropic effects in lipid metabolism and beyond. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):5939. doi:10.3390/ijms20235939

76. Chen S, Sarasua SM, Davis NJ, DeLuca JM, Boccuto L, Thielke SM et al. TOMM40 genetic variants associated with healthy aging and longevity: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):667. doi:10.1186/s12877-022-03337-4

77. Liu X, Song Z, Li Y, Yao Y, Fang M, Bai C et al. Integrated genetic analyses revealed novel human longevity loci and reduced risks of multiple diseases in a cohort study of 15,651 Chinese individuals. *Aging Cell*. 2021;20(3):e13323. doi:10.1111/accel.13323

78. Kulminski AM, Jain-Washburn E, Philipp I, He L, Loika Y, Loiko E et al. APOE ε4 allele and TOMM40-APOC1 variants jointly contribute to survival to older ages. *Aging Cell*. 2022;21(12):e13730. doi:10.1111/accel.13730

79. Pilling LC, Kuo CL, Sicinski K, Tamosauskaite J, Kuchel GA, Harries LW et al. Human longevity: 25 genetic loci associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(12):2504–2520. doi:10.18632/aging.101334

80. Samani NJ, Schunkert H. Chromosome 9p21 and cardiovascular disease: the story unfolds. *Circ Cardiovasc Genet*. 2008;1(2):81–4. doi:10.1161/CIRCGENETICS.108.832527

81. Максимов В. Н., Орлов П. С., Иванова А. А., Ложкина Н. Г., Куимов А. Д., Савченко С. В. и др. Комплексный подход при оценке информативности в российской популяции генетических маркеров, ассоциированных с инфарктом миокарда и его факторами риска. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(10):33–41. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-33-41 [Maksimov VN, Orlov PS, Ivanova AA, Lozhkina NG, Kuimov AD, Savchenko SV et al. Complex evaluation of the significance of populational genetic markers associated with myocardial infarction and risk factors. *Russ J Cardiol*. 2017;(10):33–41. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-33-41. In Russian].

82. Шестерня П. А., Шульман В. А., Никулина С. Ю., Сергеева А. С., Демкина А. И., Максимов В. Н. и др. Использование генетических маркеров ишемической болезни сердца в клинической практике: реальность или отдаленная перспектива? *Российский кардиологический журнал*. 2014;(10):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-7-12 [Shesternya PA, Nikulina SYu, Shulman VA, Sergeeva AS, Demkina AI, Maksimov VN et al. Clinical significance of coronary artery disease genetic markers: Reality or far future? *Russ J Cardiol*. 2014;(10):7–12. doi:10.15829/1560-4071-2014-10-7-12. In Russian].

83. Dabrowska A, Kumar J, Rallis C. Nutrient-response pathways in healthspan and lifespan regulation. *Cells*. 2022;11(9):1568. doi:10.3390/cells11091568

84. Kuo CL, Joaquim M, Kuchel GA, Ferrucci L, Harries LW, Pilling LC et al. The longevity-associated SH2B3 (LNK) genetic variant: selected aging phenotypes in 379,758 subjects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Sep 16;75(9):1656–1662. doi:10.1093/gerona/glz191

Информация об авторах

Павлова Екатерина Вадимовна — ординатор по специальности «Лабораторная генетика», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0006-8769-4229, e-mail: ms.ekaterina.p@gmail.com;

Ерина Анастасия Максимовна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0648-3421, e-mail: erina_anastasia@mail.ru;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов, заведующая научно-исследовательской лабораторией популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Артемов Никита Николаевич — кандидат химических наук, профессор педиатрии, руководитель научно-исследовательской лаборатории популяционной генетики научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент Института прикладных компьютерных наук ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующая кафедрой организации, управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель международной лаборатории «Системы поддержки принятия решений в медицине», директор Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО НИУ ИТМО, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.

Author information

Ekatrina V. Pavlova, MD, Resident Specialty “Laboratory Genetics”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0006-8769-4229, e-mail: ms.ekaterina.p@gmail.com;

Anastasia M. Erina, MD, Researcher, Research Laboratory of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0648-3421, e-mail: erina_anastasia@mail.ru;

Oksana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Diseases, Institute of Heart and Blood Vessels, Head, Research Laboratory

of Population Genetics of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5530-9772, e-mail: rotar.oxana@gmail.com;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Nikita N. Artemov, Candidate of Chemical Sciences, Professor of Pediatrics, Head, Research Laboratory of Population Genetics, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-class Scientific Center “Center for Personalized Medicine”, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor, Institute of Applied Computer Sciences, ITMO University, ORCID: 0000-0001-5282-8764, e-mail: artomov@broadinstitute.org;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Organization, Management and Economics of Healthcare of the Institute of Medical Education, Deputy Director General for Scientific Work, Almazov National Medical Research Centre, Head, International Laboratory “Decision Support Systems in Medicine”, Director, Institute of Translational Medicine, ITMO University, ORCID: 0000-0001-8169-7812, e-mail: konradi@almazovcentre.ru.