

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.07.132-134>

Генетические предикторы долголетия и выживаемости при физиологическом и патологическом старении

Эрдман В.В.^{1,2}, Туктарова И.А.¹, Петинцева А.А.¹, Тимашева Я.Р.^{1,2}, Насибуллин Т.Р.¹

- 1 – Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук 450054, г. Уфа, Проспект Октября, д. 71
- 2 – ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Увеличение продолжительности жизни при физиологическом старении и в условиях развития возрастных патологий обусловлено специфическими адаптивными механизмами, в том числе генетическим профилем индивида. С целью исследования молекулярно-генетических механизмов долголетия на выборке из 3265 неродственных лиц в возрасте 18–114 лет, жителей Республики Башкортостан, проведен анализ выживаемости на фоне развития патологий возраста и при здоровом старении. В качестве предикторов выбраны полиморфные варианты тридцати генов клеточного гомеостаза. Идентифицированы маркеры выживаемости и возрастной адаптации в условиях развития сердечно-сосудистых заболеваний (*PON1* rs662, *NFE2L2* rs6721961, *AKT1* rs3803304, *HIF1A* rs11549465, *TEAD1* Ya5ac2013), цереброваскулярных патологий (*PON1* rs662, *SEMA6A* Yb8NBC597, *GPX1* rs1050450), онкологических заболеваний (*MTHFR* rs1801133, *SOD1* rs2070424, *CAT* rs1001179), сахарного диабета и полиморбидного статуса (*SIRT1* rs3758391, *LAMA2* Ya5-MLS19). Генетическими предикторами выживаемости при физиологическом старении оказались ДНК-локусы *NFE2L2* rs6721961, *KEAP1* rs1048290, *AKT1* rs3803304. Таким образом, гены, вовлеченные в редокс-регуляцию, антиоксидантную защиту липидов, клеточную пролиферацию и активность, аутофагию и апоптоз, ассоциированы с выживаемостью и достижением долголетия.

Ключевые слова: долголетие, старение, выживаемость, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Эрдман В.В., Туктарова И.А., Петинцева А.А., Тимашева Я.Р., Насибуллин Т.Р. Генетические предикторы долголетия и выживаемости при физиологическом и патологическом старении. *Медицинская генетика* 2025; 24(7): 132–134.

Автор для корреспонденции: Эрдман Вера Викторовна; e-mail: danivera@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Грант № 24-25-00179, <https://rscf.ru/project/24-25-00179/>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2025

Принята: 30.07.2025

Genetic markers of longevity and survival in physiological and pathological aging

Erdman V.V.^{1,2}, Tuktarova I.A.¹, Petintseva A.A.¹, Timasheva Y.R.^{1,2}, Nasibullin T.R.¹

- 1 – Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences 71, October prospect, Ufa, 450054, Russian Federation
- 2 – Bashkir State Medical University 3, Lenina st., Ufa, 450008, Russian Federation

Increased life expectancy during physiological aging and in age-related pathologies development is due to specific adaptive mechanisms, including individual genetic profile. With the aim to investigate the molecular-genetic bases of longevity, the sample of 3265 unrelated individuals aged 18–114 years from of the Republic of Bashkortostan, the survival under pathologies conditions and in healthy aging was analyzed. Polymorphic variants of thirty genes of cellular homeostasis were selected as the predictors. Markers of survival and age-related adaptation to cardiovascular diseases (*PON1* rs662, *NFE2L2* rs6721961, *AKT1* rs3803304, *HIF1A* rs11549465, *TEAD1* Ya5ac2013), cerebrovascular pathologies (*PON1* rs662, *SEMA6A* Yb8NBC597, *GPX1* rs1050450), cancer (*MTHFR* rs1801133, *SOD1* rs2070424, *CAT* rs1001179), diabetes mellitus and multimorbidity (*SIRT1* rs3758391, *LAMA2* Ya5-MLS19) were identified. The genetic predictors of survival in physiological aging were *NFE2L2* rs6721961, *KEAP1* rs1048290, and *AKT1* rs3803304. Thus, genes involved in redox regulation, antioxidant protection of lipids, cell proliferation and activity, autophagy and apoptosis are associated with survival and longevity.

Keywords: longevity, aging, survival, genetic polymorphism.

For citation: Erdman V.V., Tuktarova I.A., Petintseva A.A., Timasheva Y.R., Nasibullin T.R. Genetic markers of longevity and survival in physiological and pathological aging. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(7): 132–134. (In Russ.)

Corresponding author: Vera V. Erdman; e-mail: danivera@mail.ru

Funding. This study was supported by the Russian Science Foundation (Grant no. 24-25-00179, <https://rscf.ru/project/24-25-00179/>).

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 15.07.2025

Accepted: 30.07.2025

Введение

Увеличение продолжительности жизни приводит к перераспределению объема возрастных групп в пользу пожилого населения и глобальному старению человеческой популяции. Для людей преклонного возраста характерен особый физиологический статус и, следовательно, специфический спектр возрастных заболеваний [1]. Таким образом, огромный слой населения мира нуждается в разработке специальных подходов к лечению и профилактике возрастзависимых патологий. Достижение долголетия на фоне развития возрастных патологий предполагает существование адаптивных молекулярных механизмов, способствующих гомеостазу в условиях старческого фенотипа [2].

Цель: исследование роли полиморфных вариантов ключевых генов клеточного гомеостаза в выживаемости и долголетию в условиях физиологического и патологического старения.

Методы

Выборка сформирована из 3265 неродственных лиц в возрасте от 18 до 114 лет, проживающих в Республике Башкортостан. О 1656 лицах старше 45 лет получены данные о смертности, выживаемости и окончательных диагнозах, что позволило стратифицировать умерших по подгруппам на основе подтвержденных клинических фенотипов смертности. В группах, дифференцированных по возрасту и клиническому статусу, методами аллель-специфичной ПЦР и ПЦР-РВ с использованием TaqMan-зондов изучены функциональные полиморфные локусы 30 генов, контролирующих аутофагию, апоптоз, энергетический метаболизм, стабильность молекулы ДНК, эпигенетические процессы, которые в совокупности формируют клеточный гомеостаз. Статистическая обработка данных проводилась в программах IBM SPSS Statistics (v.22.0, Chicago, IL, USA), APSampler (v.3.6.0, <http://apsampler.sourceforge.net>, [3]) и R (пакет «SNPassoc», <https://cran.r-project.org/>, [4]). Ассоциации SNP и их комбинаций с возрастными заболеваниями и долголетием анализировались с помощью логистической регрессии с построением моделей наследования и методом Монте-Карло с цепями Маркова. Анализ выживаемости проводился с использованием регрессии пропорциональных рисков Кокса.

Результаты и обсуждение

Идентифицированы генетические маркеры, которые могут иметь значение для адаптации организма к определенному патологическому фенотипу на поздних стадиях развития. Для выживаемости при сердечно-сосудистых заболеваниях оказались значимыми маркеры в генах *PON1* (rs662*AA, HR=1,43, p=0,002), *NFE2L2* (rs6721961*TG, HR=1,59, p=0,006), *AKT1* (rs3803304*GC, HR=1,23, p=0,034), *HIF1A* (rs11549465*TT, HR=7,5 p=0,006) и *TEAD1* (Ya5ac2013*II, HR=0,57, p=0,016), которые связаны с регулированием редокс-гомеостаза клетки, защитой от окисления липидов, а также контролируют основные сигнальные пути клеточного выживания [5-7]. В генах *PON1*, *SEMA6A* и *GPX1*, связанных с метаболизмом глутатиона, функционированием компонентов крови, развитием нервной системы [7-9], установлены ассоциации с выживаемостью при цереброваскулярных патологиях вариантов rs662*AG (HR=1,76, p=0,027), Yb8NBC597*ID (HR=0,54, p=0,016), rs1050450*TT (HR=0,58, p=0,04). Полиморфные локусы в генах антиоксидантной защиты *MTHFR* (rs1801133*TT, HR=1,91, p=0,036), *CAT* (rs1001179*TT, HR=2,83, p=0,031) и *SOD1* (rs2070424*AG, HR=1,58, p=0,018) оказались маркерами риска смертности при онкологических заболеваниях. В условиях развития сахарного диабета и полиморбидного статуса значимыми маркерами адаптации и выживаемости оказались *SIRT1* rs3758391*TT (HR=0,4, p=5,8E-03) и *LAMA2* Ya5-MLS19*ID (HR=0,36, p=0,03), что может свидетельствовать о критической роли системы контроля эпигенетической регуляции, а также структурного состояния и межклеточного сигналинга для выживаемости при полиорганных патологиях [10, 11]. Генетическими предикторами снижения шансов выживаемости при физиологическом старении оказались ДНК-локусы в генах *NFE2L2* (rs6721961*TT), *KEAP1* (rs1048290*G), *AKT1* (rs3803304*C) (HR = 2,8, p = 0,023), которые являются ключевыми компонентами сигнальных каскадов, контролирующих клеточный гомеостаз [5, 12].

Выводы

Полиморфные варианты генов, вовлеченных в редокс-регуляцию, антиоксидантную защиту липидов, клеточную пролиферацию и активность, аутофагию и апоптоз, ассоциированы с выживаемостью в преклонном возрасте в условиях различных клинических фенотипов, со здоровым старением и долголетием.

Литература/References

1. Naghavi M., Ong K., Aali A., et al. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* (London, England). 2024;403(10440):2100-32.
2. Smulders L., Deelen J. Genetics of human longevity: From variants to genes to pathways. *Journal of internal medicine*. 2024;295(4):416-35.
3. Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics*. 2005;171(4):2113-21.
4. González J.R., Armengol L., Solé X., et al. SNPAssoc: an R package to perform whole genome association studies. *Bioinformatics* (Oxford, England). 2007;23(5):644-5.
5. Shliapina V.L., Yurtaeva S.V., Rubtsova M.P., Dontsova O.A. At the Crossroads: Mechanisms of Apoptosis and Autophagy in Cell Life and Death. *Acta naturae*. 2021;13(2):106-15.
6. Xiao J.L., Liu H.Y., Sun C.C., Tang C.F. Regulation of Keap1-Nrf2 signaling in health and diseases. *Molecular biology reports*. 2024;51(1):809.
7. Supuran C.T. *Paraoxonases. Metalloenzymes*: Elsevier; 2024. p. 93-9.
8. Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Role of glutathione, glutathione transferase, and glutaredoxin in regulation of redox-dependent processes. *Biochemistry (Moscow)*. 2014;79(13):299-348.
9. Fard D., Tamagnone L. Semaphorins in health and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2021;57:1562-1583.
10. Rogina B., Tissenbaum H.A. SIRT1, resveratrol and aging. *Front Genet*. 2024;15:1393181.
11. Yurchenco P.D., Kulczyk A.W. Polymerizing laminins in development, health, and disease. *The Journal of biological chemistry*. 2024;300(7):107429.
12. Taguchi K., Yamamoto M. The KEAP1-NRF2 System in Cancer. *Frontiers in oncology*. 2017;7:85.