

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ПОДХОДЫ ПОИСКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ СТАРЕНИЯ И ДОЛГОЛЕТИЯ¹

© 2022 г. С. С. Кунижева^{1, 2, 3, *}, В. П. Волобаев¹, М. Ю. Плотникова^{1, 2},
Д. А. Куприянова¹, И. Л. Кузнецова^{1, 3}, Т. В. Тяжелова³, Е. И. Рогаев^{1, 2, 3, 4}

¹Научно-технологический университет “Сириус”, Научный центр генетики и наук о жизни,
Краснодарский край, Сочи, 354340 Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

⁴Медицинская школа Чан Массачусетского университета, департамент психиатрии, Шрусбери, 01545 США
*e-mail: kunizheva@gmail.com

Поступила в редакцию 20.01.2022 г.

После доработки 06.07.2022 г.

Принята к публикации 07.07.2022 г.

Старение является естественным процессом угасания организма и основным аспектом, определяющим продолжительность жизни для особей, доживших до пострепродуктивного периода. Процесс старения сопровождается определенными физиологическими, иммунными и метаболическими изменениями в организме, а также развитием возрастных заболеваний. Вклад генетических факторов в продолжительность жизни человека оценивается примерно в 25–30%. Несмотря на успехи в выявлении генов и метаболических путей, которые могут участвовать в процессе увеличения продолжительности жизни у модельных организмов, остается ключевым вопрос, насколько эти данные можно экстраполировать на человека, например из-за сложности его биологических и социокультурных систем, а также из-за возможных видовых различий в продолжительности жизни и причин смертности. Новые молекулярно-генетические методы значительно расширили возможности для поиска генетических факторов продолжительности жизни человека и выявления метаболических путей старения, взаимодействия генов и факторов транскрипции, регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции и эпигенетических модификаций. В обзоре представлены последние исследования и современные стратегии для изучения генетической основы старения человека и долголетия: изучение отдельных генов-кандидатов в генетических популяционных исследованиях, вариации, выявленные методом поиска ассоциаций GWAS, иммуногенетические отличия при старении, а также геномные исследования для выявления факторов “здоровой старости”. Понимание механизмов взаимодействия факторов, влияющих на продолжительность жизни, и возможность их регуляции могут стать основой для разработки комплексных мер по достижению здорового долголетия.

Ключевые слова: старение, генетические факторы долголетия, долгожители, масштабное параллельное секвенирование, модельные организмы, иммуногенетика, GWAS.

DOI: 10.31857/S0016675822120062

В основе современного представления о процессе старения лежит гипотеза о биологической программе, основанной на утрате функциональной стабильности на молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях. Этот процесс сопровождается развитием возраст-ассоциированных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, заболевания опорно-двигательного аппарата, нейродегенеративные и онкологические.

Исследования биологии старения сосредоточены как на изучении первичных механизмов

старения и биологических факторов, определяющих продолжительность жизни, так и на определении биохимических путей и генетических детерминант старения и долголетия. Это важно для поиска мишеней терапевтической коррекции возраст-зависимых изменений (заболеваний), а также для разработки профилактических мер продления периода здоровой жизнедеятельности человека. На сегодняшний момент уже имеется информация о потенциальных терапевтических возможностях некоторых химических соединений, таких как метформин, рапамицин, ресвератрол и сенолитики, для продления здорового долголетия [1].

¹ Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0016675822120062 для авторизованных пользователей.

Предметом настоящего обзора являются современные тенденции в исследовании генетических основ старения и долголетия человека. Мы сфокусировались на работах, посвященных поиску генов-кандидатов и метаболических путей, связанных со старением и продолжительностью жизни, и выявлению генетических факторов “здоровой старости” у человека.

Отдельное внимание уделено взаимосвязи процесса старения и фенотипа долголетия с особенностями функционирования иммунной системы, что стало особенно актуально в период пандемии коронавируса COVID-19. Общеизвестно, что у лиц старших возрастных групп риск развития серьезных осложнений и смерти в результате коронавирусной инфекции значительно выше, чем у людей молодого и среднего возраста. В то же время имеются сообщения о пациентах столетнего возраста, успешно переживших инфекцию COVID-19 [2]. В связи с этим мы считаем, что будет уместно в настоящем обзоре также рассмотреть текущее состояние науки о генетических факторах функционирования иммунной системы при старении и долголетьи.

ТЕОРИИ СТАРЕНИЯ

На продолжительность жизни и старение организмов оказывают влияние множество различных факторов. Для человека вклад генетических факторов оценивается до 30% [3]. Однако эта оценка не учитывает индивидуальности ответа индивида на факторы внешней среды, а также его социального поведения и личностных характеристик, которые в некоторой степени также определяются генетическими детерминантами. Например, было показано, что братья и сестры долгожителей, преодолевших 105-летний барьер, имеют в 35 раз больше шансов дожить до 100 лет, чем в среднем по популяции [4]. Роль генетических факторов в продолжительности жизни также хорошо иллюстрируют таксоны-экстремумы по этому показателю. Для океанического моллюска *Arctica islandica* характерно исключительное долголетие (507 лет в дикой природе) [5] и наоборот продолжительность жизни у насекомых подёнок (*Ephemeroptera*) – не более 48 ч [6]. Но почему одни живые организмы живут десятилетиями, а другие считанные дни? В попытке ответить на этот вопрос сформулировано множество гипотез [7].

Молекулярно-генетическая гипотеза, согласно которой причиной старения являются изменения генетического аппарата клетки, – одна из наиболее признанных в современной науке о старении. В свете этого современные молекулярно-генетические теории предполагают два подхода к изучению проблемы старения. Один подход рассматривает возрастные изменения генома как на-

следственно запрограммированные, другой предполагает, что старение – это результат накопления случайных мутаций. Отсюда следует, что процесс старения может являться или закономерным результатом роста и развития организма (гипотеза запрограммированного старения), или следствием накопления случайных ошибок в системе хранения и передачи генетической информации (стохастическая гипотеза или “теория накопления мутаций”). Так, гипотеза запрограммированного старения предполагает, что с возрастом происходит преднамеренное ухудшение показателей организма, поскольку ограничение продолжительности жизни приводит к эволюционным преимуществам таксона, устраняя из конкуренции за пищевые и пространственные ресурсы особей, выполнивших свою репродуктивную функцию. Антагонистическая плейотропия на сегодняшний день является наиболее общепринятой теорией эволюционного происхождения старения [8].

Теория антагонистической плейотропии предполагает, что существует эволюционно закрепленный генетически детерминированный баланс между продолжительностью жизни и фертильностью. Поддержание баланса между уровнями рождаемости и смертности необходимо для предотвращения истощения пищевых ресурсов. Антагонистическая плейотропия рассматривается как эволюционная адаптация, которая защищает долгосрочные преимущества популяции/вида от потерь в результате индивидуального отбора. Долгосрочная выгода достается только группе за счет индивида, что привело к отбору группы генов, которые обеспечивают преимущества при воспроизводстве потомства в молодом возрасте и ускоряют процессы, ведущие к гибели организма [9]. К примеру, у млекопитающих активность сигнальных систем mTOR и инсулин/IGF1 крайне важна на начальных этапах развития организма, но в дальнейшем приводит к ускоренному старению [10].

Эволюционная теория старения П. Медавара (“теория накопления мутаций”) объясняет старение как случайное неадаптивное явление, которое выступает побочным продуктом естественно-го эволюционного отбора [11].

Ее смысл заключается в том, что варианты генов, которые обуславливают негативный эффект на продолжительность жизни, не влияют на здоровье индивида в репродуктивном возрасте, т.е. манифестируются только в пожилом возрасте и не подвергаются отрицательному отбору. Современные молекулярно-генетические исследования подтверждают постулаты эволюционной теории, например ген *p53*, который одновременно является и супрессором опухолевого роста, и геном клеточного старения [12].

В настоящее время становится понятно, что в классическом виде эти теории не могут быть абсо-

лютны. В ряде исследований показано, что старение может развиваться как механизм адаптации к изменяющимся условиям среды для обеспечения преимущества части популяции на различных модельных организмах [13–16]. Более того, даже в одной бактериальной линии могут одновременно проявляться как физиологическое бессмертие, так и клеточное старение [17]. Таким образом, природа старения вероятно намного сложнее чем ранее предполагалось, в связи с чем требует еще более тщательного изучения.

ОСНОВНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

К настоящему времени было идентифицировано множество процессов, приводящих к старению на клеточном уровне в тех или иных модельных системах. Среди основных механизмов выделяют: нестабильность генома, укорочение теломер, эпигенетические изменения, нарушение протеостаза, нарушение распознавания питательных веществ, митохондриальная дисфункция, накопление сенесцентных клеток, истощение пула стволовых клеток и изменение межклеточного взаимодействия [18–20]. Подробно данные о механизмах клеточного старения представлены в табл. 1 (Приложение 1).

С момента выявления и определения клеточных механизмов старения они чаще всего описывались как изолированные или отдельные. Однако появляется все больше экспериментальных данных, демонстрирующих взаимосвязь и взаимную регуляцию между большинством из этих признаков. Традиционно ключевые механизмы старения были разделены на три взаимодействующие между собой группы признаков. Первая группа — это признаки, которые, как считается, являются основными причинами повреждения клеток (к ним относятся — нестабильность генома, укорочение теломер, эпигенетические изменения, нарушение протеостаза). Вторая группа признаков — те, которые считают частью компенсаторных или антагонистических ответов на повреждение (нарушение распознавания питательных веществ, митохондриальная дисфункция, накопление сенесцентных клеток). Первоначально эти механизмы направлены на уменьшение повреждения, однако при хроническом или интенсивном воздействии приводят к повреждениям. И интегративные признаки — истощение пула стволовых клеток и изменение межклеточного взаимодействия, являющиеся финальным результатом признаков предыдущих двух групп и, в конечном итоге, ответственные за снижение функций, связанных со старением [21]. Современное представление о ключевых механизмах старения на молекулярном, клеточном, тканевом и системном уровнях подробно представлены в обзоре [20].

Однако пути старения значительно различаются среди клеток разных видов и, более того, среди различных клеток одного и того же вида. Например, фибробласты мыши экспрессируют теломеразу и имеют очень длинные теломеры, и в клеточной культуре они стареют независимо от укорочения теломер [22], а фибробласты человека “стареют” после некоторого числа клеточных делений и экспрессия теломеразы может отсрочить этот процесс [23]. В то же время “старение” клеточной культуры ткани молочной железы человека не зависит от укорочения теломер и связано с экспрессией белка p16 [18].

Оценка роли конкретных факторов, модулирующих процессы старения у человека, на которые можно будет эффективно терапевтически воздействовать для продления здорового долголетия, является одной из основных задач биологии старения, имеющей в перспективе прикладное значение. Незаменимым инструментом, позволяющим проводить исследования механизмов старения и влияющих на них факторов, являются классические модельные организмы в комбинации с организмами экстремальными по продолжительности жизни.

МОДЕЛЬНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

Для выявления генетических факторов и метаболических путей, лежащих в основе старения и долголетия, в качестве биологических моделей используется множество различных организмов. К преимуществам использования модельных животных можно отнести: короткую продолжительность жизни, возможности проводить широкий набор манипуляций на геномном уровне, а также небольшие финансовые затраты и невысокие этические требования. Исследования на таких далеких от человека модельных организмах, как дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*), нематодный червь (*Caenorhabditis elegans*), плодовая мушка (*Drosophila melanogaster*) и грызуны (мыши *Mus musculus* и крысы *Rattus norvegicus*), позволили определить консервативные генетические механизмы старения. Применение различных генетических подходов (например, индуцированный мутагенез, РНК-интерференция и др.) позволило сфокусировать исследования на определенных генах и эффективно искать ассоциации фенотип/генотип у полученных мутантов.

Список модельных организмов, которые используются для изучения генетики долголетия, за последние годы пополнился животными, которые отличаются аномальной продолжительностью жизни. Среди них бирюзовый киллифиш (*Nothobranchius furzeri*) — самое короткоживущее животное, которое можно содержать в неволе, а его старение демонстрирует многие характеристики старения млекопитающих. В природе *N. furzeri* живут не

более 1–1.5 лет, в аквариумах при правильном содержании могут доживать до трех лет, но в возрасте полутора лет становятся бесплодными. Короткая продолжительность жизни *N. furzeri* дает уникальную возможность для проведения лонгитюдных исследований позвоночных [24]. Напротив, такие виды как ночница Брандта (*Myotis brandtii*), гренландский кит (*Balaena mysticetus*) и африканский саванный слон (*Loxodonta africana*) являются видами с экстремальным увеличением продолжительности жизни, что может быть связано с уникальными вариациями генов репарации ДНК и генов системы поддержания стабильности генома.

Кроме того, активно обсуждается использование домашних пород собак (*Canisiliaris*) в качестве перспективной животной модели в генетических исследованиях старения, особенно учитывая, что у них естественным образом развивается когнитивное снижение, связанное с возрастом, с поведенческими и гистологическими характеристиками, очень похожими на человеческие [25].

Обширные генетические данные, полученные в исследованиях на различных модельных организмах, представлены в нескольких обзорных статьях [26–30]. В табл. 2 (Приложение 2) представлены последние данные по поиску генов и метаболических путей, влияющих на продолжительность жизни модельных организмов. Ограничение калорийности питания наряду со снижением активности сигнальных путей TOR, IIS и с увеличением активности сигнального пути AMPK, по-видимому, эволюционно консервативны в регуляции продолжительности жизни за счет ингибирования анаболических процессов и перепрограммирования метаболизма организмов различных видов. Инсулин/IGF-1-сигнальный путь стал первым, чья роль в регуляции продолжительности жизни была достоверно подтверждена для большинства модельных организмов. Также известно, что многие гены поддержания стабильности генома, в особенности гены репарации ДНК и противоопухолевой защиты широко представлены для разных видов организмов, что свидетельствует об эволюционном консерватизме генетических путей в процессах старения и долголетия. Однако также существуют виды, выработавшие индивидуальные механизмы продления жизни, например такие как увеличение копийности генов или уникальные мутации [27].

ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ДОЛГОЛЕТИЕ У ЧЕЛОВЕКА

Всемирная организация здравоохранения провозгласила концепцию “здорового старения” глобальным приоритетом для современного общества [31]. Эта концепция обсуждается в научных кругах начиная с середины XX в. и включает

такие понятия как высокая физическая, психологическая и социальная активность здоровых людей пожилого возраста (>60 лет) [32]. В свете этого долгожителей можно рассматривать как “золотой стандарт” здорового старения. Было высказано предположение, что геном долгожителей не содержит патологических вариантов генов со значительной пенетрантностью, либо содержит протективные аллели от различных факторов риска окружающей среды. Поэтому долгожители могут служить естественной моделью для изучения биологических аспектов успешного старения человека [33]. Ранее термин “долгожители” относили к людям старше 90 лет, но в последнее время в большинстве исследований этим термином обозначаются люди, дожившие до 100 и более лет. Доля таких людей в развитых странах в среднем составляет ~0.01–0.025% [34]. В России численность людей старше 100 лет в 2021 г. составляла 30420 человек [35]. К “супердолгожителям” относят людей, достигших возраста 110 лет и старше. Такое исключительное долголетие встречается редко и, возможно, использует биологические механизмы, которые отличаются от тех, которые участвуют в обычном старении человека [36]. Произвольное использование возрастного порога для обозначения фенотипа “долголетие” является значимой проблемой при исследовании генетики долголетия человека [37].

К особенностям фенотипа долгожителей относят следующие признаки:

1) половой дисбаланс (гендерные различия) — распространенность долголетия среди женщин выше во всем мире, при этом соотношение мужчин и женщин обычно колеблется от 1 : 4 до 1 : 7, а среди супердолгожителей в возрасте от 110 лет соотношение мужчин и женщин составляет 1 : 9 [37];

2) семейные случаи долголетия — показано, что родители, братья и сестры и потомки долгожителей демонстрируют лучшее состояние здоровья и более высокую вероятность достижения долголетия по сравнению с контрольной группой того же возраста [4, 38];

3) клинический статус долгожителей весьма неоднородный. Так, например, процент долгожителей с хорошим физическим/когнитивным статусом колеблется в разных популяциях от 12 до 22% [39, 40].

Учитывая все это, для формирования исследовательских когорт (выборки) при проведении генетических исследований важна предварительная гериатрическая оценка клинического статуса долгожителей, что снижает излишнюю гетерогенность выборки [41]. Для этих же целей также важно проводить проверку этнической однородности выборки и долгожителей, и контрольной

группы например методом анализа главных компонент.

Использование не популяционных когорт, а семейных случаев успешного старения представляет особый интерес. К таким исследованиям относят изучение близнецов-долгожителей [4, 42, 43] и изучение семейных случаев долголетия, таких, например, как международные исследования Long Life Family Study (LLFS) [44]. Использование редких крупных когорт семей долгожителей помогает улучшить структуру генетических исследований. К ним относятся коллекции “Лейденское исследование долголетия – Leiden Longevity Study”, “Генетика здорового старения – GENA)/Mark-Age”, состоящие из долгожителей возраста 85 лет и выше, их сибсов и потомков среднего возраста европейского происхождения [45, 46]. Преимущества таких исследований в том, что потомки долгожителей, представленные как отдельная группа индивидов, предрасположенных к долголетию, могут сравниваться с их пожилыми супругами (выступающими в качестве контроля) для определения возрастных фенотипов, ассоциированных с семейным долголетием. Такая структура исследуемых выборок позволяет провести на нескольких поколениях достоверный анализ молекулярных и клинических параметров, характерных для долгожителей и членов их семей пожилого, среднего и молодого возраста.

Появление Британского биобанка (UK Biobank) [47] – ресурса, содержащего широкий спектр генетической и медицинской информации о примерно 500 тыс. человек, упростило исследования взаимосвязи между генетикой и процессом старения, и/или продолжительностью жизни, благодаря унифицированной классификации фенотипов, что необходимо для получения корректных результатов с использованием метаанализа. Подробное описание классификации фенотипов в Британском биобанке представлено в работе [48].

В настоящее время продолжают исследования по поиску и анализу генетических вариантов, связанных со старением и долголетием. Технологии масштабного параллельного секвенирования (МПС) дают полную информацию о спектре однонуклеотидных замен и малых делеций/инсерций в геномах долгожителей, обеспечивая возможность детального анализа и/или комплексных подходов к изучению генетики долгожительства.

Исследования влияния генетических вариаций на общую продолжительность жизни и, в частности, здоровое долголетие человека начались главным образом с локусов и генов-кандидатов, обнаруженных в модельных организмах [49]. Использование метода широкогеномного поиска ассоциаций (GWAS) предполагало возможность выявления новых генетических детер-

минант, связанных с долголетием у человека. GWAS исследования не основываются на предварительных знаниях о каком-либо выделенном гене или локусе, а представляют собой сравнение частоты встречаемости генетических вариантов в разных группах [50]. Целый ряд таких исследований выявил совокупность полиморфных вариантов, связанных с более длительной продолжительностью жизни в различных популяциях, но большинство из них не воспроизводилось в независимых исследованиях [51–55]. На сегодняшний день только для четырех локусов было подтверждено влияние на продолжительность жизни в разных популяциях: *APOE* (*APOE/TOMM40*) [55–58], *FOXO3A* [50, 59–61], *CDKN2B-AS1* [62, 63], локус 5q33.3 [59].

В сравнительных GWAS-исследованиях долгожителей (>90 лет и старше) с контрольной группой (младше 65 лет) наиболее достоверные ассоциации с долголетием были показаны для вариантов гена *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 3/\epsilon 2$: вариант $\epsilon 4$ реже встречается у долгожителей, тогда как вариант $\epsilon 2$ присутствует чаще. Аполипопротеин E – продукт гена *APOE* участвует в транспортировке холестерина и других липидов в клетки; в головном мозге эта функция важна для поддержания и восстановления мембран нервных клеток и синапсов [63]. Полиморфизм гена *APOE* имеет высокую степень ассоциации с болезнью Альцгеймера (БА): установлено, что аллель $\epsilon 4$ является достоверным генетическим фактором риска позднего начала болезни [63–66]. Также показано, что аллель $\epsilon 4$ сопряжен с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [67]. Помимо этого в ряде исследований указывается вероятная роль гена *APOE* в процессах развития ожирения, снижения иммунитета, а также, возможно, диабета второго типа, однако эти данные еще требуют подтверждения [68]. Кроме того, некоторые исследования показали, что носители $\epsilon 4$ и $\epsilon 3$ вариантов гена *APOE в среднем обладают более высокой фертильностью по сравнению с $\epsilon 2$ -носителями. Таким образом можно предположить, что в аллельном состоянии гена *APOE* $\epsilon 4/\epsilon 3/\epsilon 2$ заложен выбор между здоровым долголетием человека и потенциальным большим количеством потомства [68]. Также было показано, что SNP (rs2075650) находится в состоянии сильного неравновесия по сцеплению (LD) с аллелем $\epsilon 4$ гена *APOE* и связан с риском поздней манифестации БА [69]. Интересно, что этот вариант находится в интроне гена *TOMM40*, который расположен примерно на 15 тпн выше *APOE* на хромосоме 19. Последующий анализ GWAS подтвердил связь аллелей $\epsilon 4$ и $\epsilon 3$ гена *APOE* с полиморфным вариантом гена *TOMM40*, поэтому в связи с долголетием рассматривают локус *APOE/TOMM40* [62].*

Ген *CDKN2B-AS1* представляет собой длинную некодирующую РНК (lncRNA), которая ре-

гулирует экспрессию гена циклин-зависимого ингибитора киназы 2A (*CDKN2A*). Оба этих гена находятся в локусе *CDKN2A/B*. Полиморфные варианты в этом локусе связаны с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [67, 70, 71].

Ген *FOXO3A* кодирует фактор транскрипции, влияющий на целый ряд процессов клеточного метаболизма, окислительно-восстановительного потенциала клеток, пролиферации клеток, репарации ДНК, аутофагии и многих других [72–75]. В частности, он действует как триггер апоптоза посредством экспрессии генов, необходимых для гибели клеток, запускает апоптоз в отсутствие факторов выживания, включая гибель нейронов при окислительном стрессе [76, 77]. В. Willcox и соавт. (2008) [60] впервые сообщили, что генетическая изменчивость гена *FOXO3A* четко коррелирует с продолжительностью жизни человека. Было проведено исследование пяти генов-кандидатов (*ADIPOQ*, *FOXO1A*, *FOXO3A*, *SIRT1* и *COQ7*) в популяции американских долгожителей мужского пола японского происхождения (средний достигнутый возраст = 97.9 по сравнению с контрольной группой = 78.5). Для трех полиморфных вариантов (rs2764264, rs13217795 и rs2802292) в гене *FOXO3A* была установлена связь с долголетием и здоровым старением. Было показано, что гомозиготный генотип по аллелю *G* варианта rs2802292 можно считать протективным при сердечно-сосудистых заболеваниях. Этот же аллель был связан с заметно более низким уровнем инсулина и индексом НОМА (оценка модели гомеостаза) в контрольной группе [60]. С. Anselmi и соавт. (2009) [74] подтвердили связь вышеупомянутых вариантов гена *FOXO3A* с экстремальной продолжительностью жизни у мужчин долгожителей Южной Италии. Но вариант rs2802288, отстоящий на 2 тпн от rs2802292, показал лучшую аллельную ассоциацию [74]. Эти же результаты были подтверждены в немецкой популяции, но ассоциация была значительно выше у долгожителей, чем у пожилых людей [61]. Кроме того, ассоциация вариантов в гене *FOXO3A* была воспроизведена как методом “случай–контроль”, так и “продольными” исследованиями в датской популяции (лица старшего возраста по сравнению с лицами среднего возраста). Среди 15 проанализированных SNP гена *FOXO3A* авторы обнаружили связь восьми SNP с продолжительностью жизни: четыре ранее зарегистрированных (rs13217795, rs2764264, rs479744 и rs9400239) и четыре новых SNP (rs12206094, rs13220810, rs7762395 и rs9486902) [75]. В работе F. Flachsbarth и соавт. [61] для трех вариантов (rs2802292, rs12206094 и rs4946935) было показано участие в аллель-специфичном ответе на клеточный стресс и индукцию аллель-специфичной экспрессии *FOXO3A*.

Тем не менее следует отметить, что вышеописанные выявленные варианты в генах-кандидатах

APOE/TOMM40, *CDKN2B-AS1* и *FOXO3A* в совокупности объясняют лишь небольшую долю наследуемости долголетия. Следовательно, необходимы новые подходы для выявления дополнительных локусов, участвующих в формировании долголетия у человека.

Примером исследований на больших хорошо структурированных когортах могут служить работы с использованием ресурса Британского биобанка. Несколькими GWAS-исследованиями использовали данные биобанка для поиска генотипов, связанных с наследуемой продолжительностью жизни, так как учитывалась и продолжительность жизни родителей, и продолжительность здоровой жизни (определяемая как количество прожитых лет в отсутствие серьезных хронических заболеваний) [76, 78]. В этих исследованиях подтвердились уже известные генетические варианты (в локусах *APOE*, *ABO*, *ZC3HC1*, *IGF2R*, *CDKN2B-AS1*, *5q33.3/EBF1* и *FOXO3*) и обнаружены новые варианты (*ATXN2/BRAP*, *FURIN/FES*, *ZW10*, *PSORS1C3* и *13q21.31*). Также были отмечены новые метаболические пути, возможно влияющие на продолжительность жизни человека: транспорт везикул, метаболизм ацилглицерина и стеролов, а также синаптическая и дендритная функции. Авторы отмечают, что идентифицированные генетические варианты, по-видимому, не лежат в основе генерализованной формы старения, независимой от болезни. То есть определенные генетические варианты, которые напрямую влияют на скорость старения человека, обнаружить не удалось. Возможно, что эффекты таких генетических вариантов были слишком малы, чтобы их можно было обнаружить в этом исследовании [54, 78].

Также в одном из недавних исследований авторы анализировали данные из Британского биобанка (UKB) и британской коллекции образцов тканей мозга (UK Brain Bank Network/UKBBN) с целью поиска ультраредких генетических вариантов (MAF < 0.2%), влияющих на продолжительность жизни (в выборке свыше 40 тыс. жителей Великобритании в возрасте от 16 до 105 лет) [79]. Был проведен анализ влияния ультраредких генетических факторов — это в основном так называемые варианты с усечением белка (Protein-truncating variants, PTV), а именно stop-gain мутации и мутации со сдвигом рамки считывания, на общую продолжительность жизни и на продолжительность здоровой жизни, т.е. период времени, прожитый до развития первого возрастного заболевания. Авторами было установлено, что мутационный груз наследуемых PTV (>6 PTV на геном) отрицательно влияет на общую продолжительность жизни и продолжительность здоровой жизни (выявлено сокращение ожидаемой продолжительности жизни в среднем на 1.3 года). В то же время влияния соматического накопления PTV на ожидаемую продолжительность жизни отме-

чено не было. Также в работе Shindyarina и соавт. [80] было выявлено, что редкие PTV-варианты могут быть связаны с развитием различных заболеваний, таких как болезни аутоиммунного спектра, рак легких и др.

Одним из вариантов современного аналитического подхода при изучении геномов долгожителей является расчет полигенного риска/балла (PRS) достижения интересующего фенотипа, в данном случае – долголетия человека. Так, в работе [76] использовали когорту здоровых долгожителей возраста более 100 лет (343) и подобранную по популяциям контрольную группу пожилых людей, состоящую из пяти когорт разного возраста ($N = 2905$). Было выбрано 330 полиморфных вариантов, на основе которых был проведен расчет PRS. Так как PRS для признака, в его простейшей форме, представляет собой взвешенную сумму генотипов для панели SNP, где “веса” представляют собой предполагаемую величину генетического эффекта, в качестве “весов” авторами были использованы различные размеры эффекта (логарифм отношения шансов [ORs]), доступные в сводной статистике GWAS по наследуемому долголетию (parental longevity) [54]. Авторы считают, что эта “панель маркеров” для расчета PRS частично способна компенсировать “маскирующий эффект” аллеля *APOE-ε4*. При аннотации 330 вариантов, включенных в этот PRS, было обнаружено, что они обогащены генами, связанными с клеточной дифференцировкой, процессами развития и клеточной реакцией на стресс.

Недостаток новых достоверных генетических ассоциаций с долголетием частично объясняется отсутствием стандартизации критериев GWAS-исследований для определения групп долгожителей и групп сравнения (контроля), что затрудняет унификацию полученных результатов. Этот “недостаток” в некоторой степени исправляется использованием крупных баз данных “генотип–фенотип”. Но до сих пор генетические исследования старения и долголетия человека не были достаточно успешны в выявлении механизмов, лежащих в основе регулирования продолжительности жизни у человека. Поэтому дополнение данных GWAS-исследований более детальной информацией о последовательности ДНК, полученной с помощью технологии полногеномного секвенирования нового поколения (NGS), и изменение статистических методов анализа представляются следующим шагом вперед на современном этапе изучения долголетия и процессов старения.

Поиск генетических факторов продолжительности жизни методом GWAS в основном проводился в соответствии с гипотезой, что вероятность долголетия зависит от ряда вариантов, имеющих относительно высокую популяционную частоту. Первые попытки поиска редких вариантов ($MAF < 5\%$),

определяющих продолжительность жизни, были предприняты в работах [35, 53] и включали дизайн исследования крайнего случая (фенотипа) [81]. Поиск ультраредких вариантов ($MAF < 0.01\%$) был предпринят в полноэкзомном исследовании для выборки 1248 человек. В результате были выявлены новые варианты в генах *FN3KRP* и *PGP* [82].

Методы ассоциации, используемые в исследованиях GWAS, не позволяют выявить значимые редкие варианты по отдельности или предоставить инструменты для измерения их сложного эффекта, называемого бременем редких вариантов (rare variant burden). Один из способов решить эту проблему – объединить несколько вариантов в одну ковариату на основе регионов, например генов. Для этого используются следующие методы, основанные на обнаружении наличия или подсчете вариантов в гене: комбинированный многомерный и коллапса (Combined Multivariate and Collapsing/CMC), метод адаптивного коллапса на основе ядра (Kernel-Based Adaptive Collapsing/KBAC) и тест ассоциации ядра оптимизированной последовательности (Optimized Sequence Kernel Association Test/SKAT-O). Основная тенденция в работах последних лет по изучению геномов долгожителей – использование комбинаторных биоинформатических анализов и усложнение дизайна эксперимента (например, использование технологии одноклочеточного секвенирования или сочетания с данными транскриптомного анализа).

Примером использования одного из таких подходов служит работа S. Shen с коллегами [83], в которой было проанализировано 19 геномов долгожителей от 100 до 116 лет. Корреляционные методы включали ассоциативный анализ, тест ассоциации ядра последовательности (SKAT-анализ) и тесты нагрузки для редких вариантов. Это исследование было проведено для вариантов с $MAF > 1\%$. Вместо контрольной выборки использовали информацию для населения Восточной Азии (208 индивидов) из базы данных “1000G”. SKAT-анализ представляет собой тест на связь между набором редких (или распространенных) вариантов и непрерывными/дихотомическими фенотипами на уровне набора SNP (например, гена или региона). Всего с помощью анализа SKAT в этой работе был выделен 41 ген, которые достоверно коррелировали с долголетием. Первые 10 генов были: *PABPC3*, *BAGE2*, *HLA-DRB1*, *PDE4DIP*, *PADI4*, *CHI3L2*, *MUC17*, *WARS*, *HLA-DRB5* и *SIRPB1*. Анализ распределения этих генов по метаболическим путям (с использованием баз данных MutsigDB, KEGG и Reactome) показал перепредставленность метаболических путей, связанных с иммунными и воспалительными ответами, такими как реакции интерферонов, антител и иммунитета [83].

Удачным примером использования синтетического подхода (использование ряда различных аналитических методов) к анализу данных служит работа Р. Garagnani с коллегами [84]. В этом исследовании были секвенированы полные геномы 81 индивида старше 104 лет (средний возраст 106.6 лет) и 36 здоровых неродственных индивидов из тех же регионов Италии (средний возраст 68.0 ± 5.9) с глубоким покрытием ($90\times$). Дополнительно ДНК 333 долгожителей (средний возраст: 100.4 ± 1.4) и 358 неродственных индивидов контрольной группы (средний возраст: 60.7 ± 7.2) использовали для типирования по 542585 генетическим маркерам с использованием чипа CoreExomeChip v1.1 Illumina (Сан-Диего, Калифорния, США). Наиболее значимым результатом авторы считают идентификацию пяти распространенных вариантов (rs7456688, rs10257700, rs10279856, rs69685881 и rs7805969) в одной и той же области, расположенной между геном *COA1* и геном *STK17A*, и выявление гена *STK17A* как нового гена-кандидата. Следует отметить, что это часто встречаемые в европейских популяциях аллели (от 30 до 60%).

Один из этих пяти вариантов, rs10279856, может играть регуляторную роль в регионе и, возможно, имеет плейотропный эффект, поскольку он является локусом количественного признака экспрессии (eQTL) для гена *STK17A* и двух других генов (*COA1* и *BLVRA*). Анализ на основе гаплотипов идентифицировал гаплотип в локусе гена *COA1* (chr7: 43720429–43756081), сильно связанный с экстремальной продолжительностью жизни (значение $p = 1.84 \times 10^{-8}$). Более того, сравнение с литературными данными [85] выявило еще один полиморфизм (rs623108) с потенциальным влиянием на экспрессию гена *STK17A*, что указывает на разные сигналы от различных полиморфных вариантов, регулирующих экспрессию генов *COA1*, *STK1A*, и *BLVRA*. При этом авторы выделяют особенности паттернов соматических мутаций у долгожителей, связывая их с более низкой мутационной нагрузкой по сравнению с контрольной группой. Суммируя, авторы определяют эффективные механизмы репарации ДНК как важнейшие составляющие здорового старения и защиты от сердечно-сосудистых заболеваний.

К настоящему времени исследования выявили до 750 генов, связанных с долголетием, которые вовлечены в различные виды жизнедеятельности, такие как рост и развитие, энергетический метаболизм, окислительный стресс, поддержание стабильности генома и когнитивных функций. В то же время только семейства генов *FOXO* показали связь с долголетием в многочисленных независимых исследованиях человека и модельных животных [56, 84, 86].

Белки семейства генов *FOXO*, которые представляют собой подсемейство транскрипцион-

ных факторов, консервативны в организмах от *Caenorhabditis elegans* до млекопитающих и во всех случаях сохраняют свою функцию регулятора передачи сигналов инсулина и инсулиноподобного фактора роста. В то же время инсулин/IGF-1-сигнальный путь также является наиболее эволюционно консервативным путем, который модулирует продолжительность жизни модельных организмов на большом эволюционном расстоянии от *Caenorhabditis elegans* до приматов [87–89]. А отличительный признак старения – “нарушение чувствительности к питательным веществам” – был первым, для которого показано влияние этого сигнального пути у животных. Ограничение в питании – это хорошо известный фактор, который, как показано, увеличивает продолжительность жизни разных видов эукариот, от дрожжей до приматов, и точный ответ на действие такого фактора регулируется несколькими сигнальными путями: инсулином, киназой TOR, AMP-киназой, сиртуинами [88, 89]. Хочется отметить, что основной препарат с геротерапевтическим эффектом – метформин – воздействует на эти сигнальные пути, обеспечивая защиту против макромолекулярного повреждения, улучшенный ответ аутофагии и уменьшение воспаления [90, 91] (рис. 1).

Другие гены-кандидаты вовлечены в процессы регуляции клеточного цикла, рост клеток и передачу сигналов, поддержание стабильности генома и пути, связанные с эндокринной системой. Кроме того, к генам-кандидатам, которые связаны с долголетием, относят гены, связанные с метаболизмом лекарственных препаратов, гены, участвующие в фолдинге, стабилизации и деградации белков, а также гены, связанные со свертыванием и регуляцией кровообращения, и т.д. В большинстве случаев эти гены или их полиморфные сайты были подтверждены в исследованиях для различных популяций, которые обнаружили определенные гены или пути, связанные с долголетием [49, 53, 86].

Несмотря на большое количество полученных данных, нельзя поставить точку в поиске генетических детерминант, определяющих здоровое долголетие. Можно предположить, что в будущих исследованиях при анализе данных необходимо будет учитывать возможное эпистатическое взаимодействие различных полиморфных вариантов. Сложные фенотипы, по определению, зависят от большого количества генетических и экологических факторов и взаимодействия между этими факторами.

ИММУНИТЕТ И ДОЛГОЖИТЕЛЬНОСТЬ

Старение – это многогранный процесс, в котором задействованы многочисленные молекулярные и клеточные механизмы в контексте различных систем органов. Важнейшим компонентом старе-

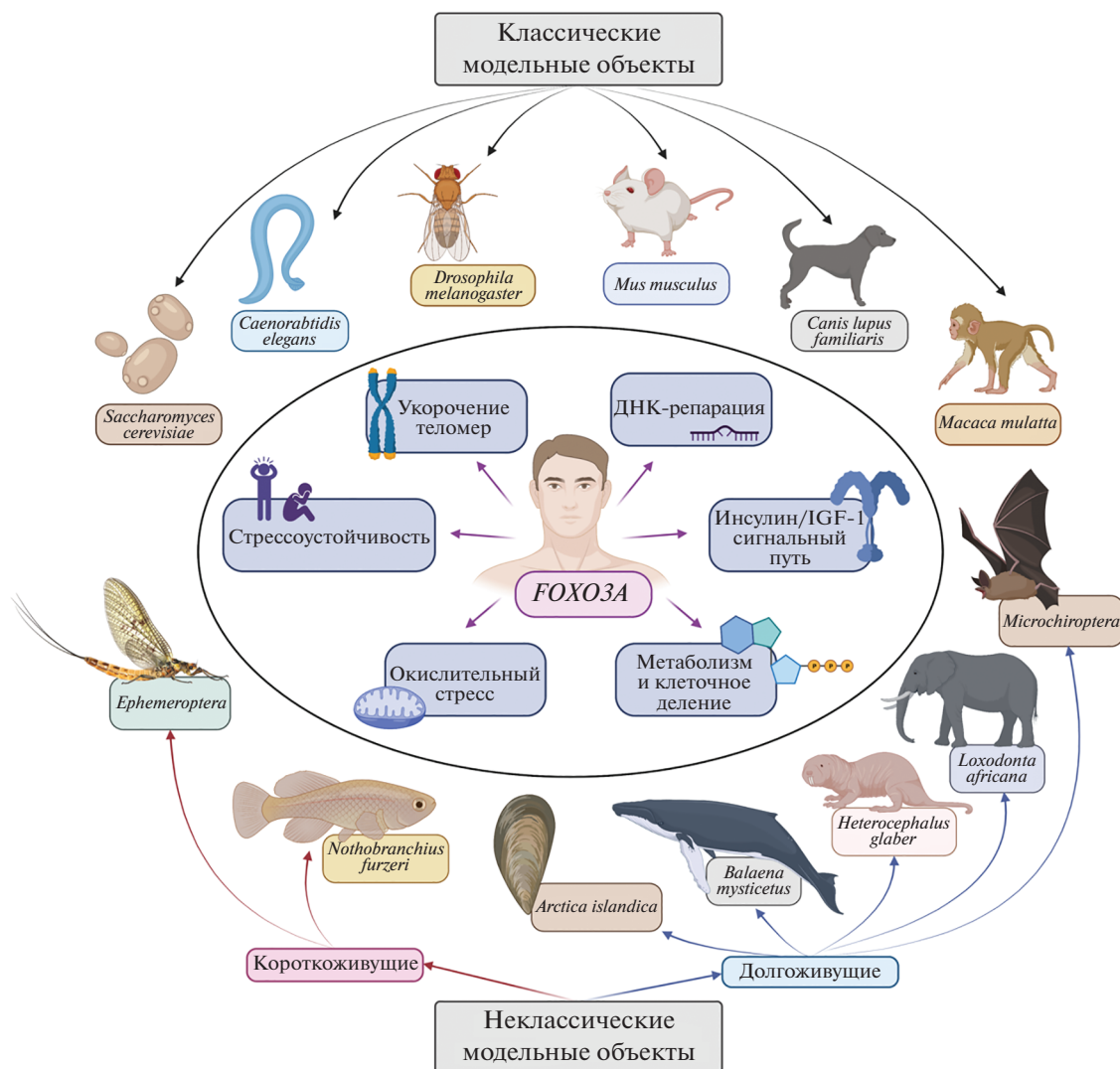


Рис. 1. Транскрипционный фактор FOXO как эволюционно консервативный регулятор сохранения равновесия, клеточного гомеостаза и стабильности генома.

ния является набор функциональных и структурных изменений в иммунной системе, которые могут проявляться как снижение способности бороться с инфекцией, снижение ответа на вакцинацию, повышенный риск метаболических и нейродегенеративных заболеваний, содержащих иммунологический компонент [92–94]. Также было показано, что ухудшение работы иммунной системы с возрастом способствует старению мозга и развитию его патологий [95]. Например, обнаружено, что возрастные изменения микроглии способствуют развитию нейродегенеративных заболеваний [96].

С современной точки зрения врожденный и адаптивный иммунитет не только зависит от старения, но и является важной частью его основных механизмов. К биомаркерам иммунного старения и патологиям, связанным с иммунным старением,

относят повышенную активность антимикробных пептидов, высокий уровень С-реактивного белка, активацию сигнальных путей TLR/NF-κB, cGAS/STING/IFN 1,3, AGEs/RAGE, активацию инфлам-масомы NLRP3, снижение уровней NK-клеток (естественные киллеры) при врожденном иммунитете, инволюцию тимуса, а также уменьшение числа наивных Т-клеток [97].

К признакам иммунного старения относят: низкий иммунный ответ из-за ограничения разнообразия Т-клеточного репертуара (TCR); накопление Т-клеток памяти в иммунном репертуаре; хроническое воспаление слабой степени, характерное при старении и называемое “inflamm-aging/возрастное воспаление”, и пока считают, что все эти изменения в основном связаны с возрастной инволюцией тимуса [98].

Инволюция тимуса – одно из критических возрастных изменений иммунной системы. Активность тимуса не прекращается полностью по крайней мере до пятидесяти лет, но генерация новых Т-клеток снижается с возрастом [94, 99]. В молодости тимус обеспечивает около 16% пула наивных Т-клеток, а остальная часть образуется в результате пролиферации [100]. У пожилых людей процент наивных Т-клеток падает ниже единицы, что заставляет иммунную систему полностью полагаться на пролиферацию уже существующих Т-клеток [94]. Таким образом, процессы уменьшения количества наивных Т-клеток и накопления дифференцированных иммунных клеток можно рассматривать как два признака старения Т-клеточной иммунной системы [92, 98].

Одним из признаков иммунного старения является постепенное увеличение циркулирующих популяций миелоидных клеток по сравнению с популяциями лимфоидных клеток [101]. В исследовании Р. Helbling и соавт. было обнаружено, что изменения в костном мозге старых мышей приводят к клональному смещению гемопоэтической стволовых клеток (ГСК) в сторону миелоидной линии. Анализ профиля транскриптом микроокружения стромы костного мозга у мышей выявил возрастную прогрессирующую гиперрегуляцию различных провоспалительных генов (включая гены *Il6* и *Il1b*) [102].

Также было обнаружено, что процессы иммунного старения связаны с изменениями в субпопуляциях миелоидных клеток, резидентных для различных тканей. Применение метода секвенирования транскриптомов отдельных клеток (scRNA-seq) выявило большую гетерогенность миелоидных клеток, присутствующих в тканях у пожилых мышей; интересно, что наиболее заметно такая гетерогенность проявлялась в ответ на воспаление [103]. Также у пожилых мышей методом scRNA-seq было обнаружено увеличение доли интерстициальных макрофагов, экспрессирующих гены хемокиновых рецепторов *Ccr2* и *Cx3cr1*, и уменьшение доли альвеолярных макрофагов [104]. В другом исследовании scRNA-seq-анализ продемонстрировал увеличение экспрессии воспалительных генов (включая экспрессию гена цитокина *Il1b*) в макрофагах, резидентных в печени (также известных как клетки Купфера) у пожилых мышей, что, вероятно, может способствовать развитию воспаления и повреждению печени [103]. Таким образом, показано, что иммунное старение у мышей связано с изменением программ транскрипции тканевых макрофагов в сторону провоспалительных фенотипов, что способствует развитию воспаления в различных тканях. Дальнейшие исследования, вероятно, будут направлены на анализ развития различных клонов макрофагов, резидентных в тканях и органах человека при старении [103, 104].

Уровень экспрессии и разнообразие В-клеточных рецепторов (BCR) также изменяются при старении [92, 105]. Неизвестно, снижается ли выработка В-клеток костным мозгом в пожилом возрасте у людей, но это явление было показано на мышах [106]. Также было показано, что как у мышей, так и у людей доля В-клеток памяти увеличивается с возрастом [107, 108].

В последнее время нашими коллегами [109] была предложена концепция выявления иммуногенетических факторов нейropsychических заболеваний, сопровождающих старение человека, с помощью глубокого анализа иммуногенетических профилей клеток адаптивной иммунной системы. Были получены иммуногенетические профили репертуара Т-клеточных рецепторов больных болезнью Альцгеймера (БА) и обнаружено, что у индивидов с БА происходят изменения ряда физико-химических свойств молекул, участвующих в Т-клеточном иммунном ответе. Полученные предварительные данные указывают на уникальность профилей репертуара Т-клеточных рецепторов у больных Альцгеймером и следовательно на их потенциальное использование в качестве биомаркеров [109]. Кроме того, были обнаружены Т-клетки со специфическими репертуарами в мозге человека; показано, что при старении в мозге происходит достоверное снижение разнообразия профилей репертуара Т-клеточных рецепторов [109].

Недавние исследования с использованием моделей трансгенных мышей показали, что иммунный ответ может иметь негативный эффект на развитие и течение болезни Альцгеймера. Авторами [110] было обнаружено, что регуляция (инактивация) В-клеток может иметь протектирующий эффект при болезни Альцгеймера на модельных мышах и положительно влиять на когнитивные функции у стареющих мышей на данной модели.

Суммируя, можно сказать, что иммунное старение человека представляет собой процесс сложного ремоделирования, при котором клонотипический иммунитет ухудшается, в то время как наследственный, врожденный иммунитет в значительной степени сохраняется [111, 112].

При этом воспаление можно рассматривать и как адаптивный процесс, поскольку оно может вызвать противовоспалительную реакцию, противодействующую возрастной провоспалительной среде. С этой точки зрения здоровые долгожители представляют собой ценную модель для изучения положительных изменений/геномных вариаций, приводящих к “аномально продуктивной” работе иммунной системы. Именно здоровые долгожители демонстрируют сложный и гетерогенный фенотип с улучшенной способностью адаптироваться и эффективным ответом иммунной системы [113].

Появляются интересные экспериментальные данные об особенностях иммунной системы долгожителей. В основном иммунофлуоресцентными и протеомными методами показано, что у долгожителей сохраняются более “молодые” иммунологические параметры и что истощение их иммунной системы менее очевидно, чем у пожилых людей [114–116]. Используя стандартные методы анализа генома здоровых долгожителей, практически невозможно получить корректные данные об особенностях иммунной системы. Прямых экспериментальных данных по анализу сложных, высоко полиморфных геномных локусов (TCR, аллотипы иммуноглобулинов, HLA), определяющих иммунитет у здоровых долгожителей, очень мало. В работе А. Пуса [117] было проведено типирование аллотипов иммуноглобулинов по маркерам IgG3 GM 23– и 23+ (замена G на A в Fc цепи $\gamma 2$) методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) для 95 долгожителей из Южной Италии. И показано, что аллотип GM3 значительно чаще представлен у долгожителей.

В работе S. Shen с коллегами [83] представлен пример использования данных секвенирования полных геномов для гаплотипирования генов главного комплекса гистосовместимости при помощи программы HLAscan. Авторы обнаружили, что ген *DRB1*, а именно гаплотипы *DRB1 * 13: 02*, *DRB1 * 14: 01* и *DRB1 * 16: 02* имеют четкую корреляцию с продолжительностью жизни, но типирование указано только до второго поля. Конечно же интересно получить данные о “предпочтительности” у долгожителей HLA-гаплотипов на аминокислотном уровне (типирование до 4-го поля). Потому что уровень типирования до второго поля определяет аминокислотные различия между HLA-белками с одним и тем же антигенным пептидом.

К. Hashimoto с коллегами [118], используя комбинацию нескольких методов (секвенирование одноклеточного транскрипта мононуклеарных клеток периферической крови для семи долгожителей, анализ одноклеточного репертуара TCR обогащения CD4+ Т-клеток для двух долгожителей), показали, что у долгожителей есть уникальные характеристики циркулирующих лимфоцитов, которые могут представлять собой важную адаптивную систему для достижения исключительного долголетия за счет поддержания иммунного ответа на инфекции и болезни. Это увеличение уровня экспрессии генов *GZMA*, *GZMB*, *GZMH*, *PRFI*, *NKG7 (TIA-1)*, *GNLY*, *CD40LG*, *KLRG1*, *KLRB1* и *ITGAL (CD11A)* и уменьшение уровня экспрессии генов *CCR7*, *CD27*, *CD28* и *IL7R*. Также авторы считают, что результаты анализа репертуара одноклеточных TCR для двух долгожителей показывают, что изменение клеточного состояния CD4+ Т-клеток, по крайней мере частично, объясняется клональной экспансией из-за повторной стимуляции тем же антигеном [118].

В работе О. Британовой с коллегами [119] было проанализировано изменение репертуара TCR β с возрастом и в частности для 23 индивидов с возрастом от 85 до 103 лет с использованием РНК, выделенной из мононуклеарных клеток периферической крови. Основными особенностями репертуара TCR β у долгожителей авторы считают сокращение гендерных различий в динамике сокращения разнообразия, которое в среднем возрасте уменьшается быстрее у мужчин, чем у женщин, и уменьшение среднего количества вирусоспецифических (цитомегаловирус и вирус Эпштейн-Барра) клонотипов у долгожителей. Это может быть результатом либо истощения клонов специфических Т-клеток, либо возрастного отбора, благоприятствующего продолжительности жизни людей с более низким бременем CMV и EBV [120], либо более низкого клонального доминирования в специфических ответах на эти патогены [119].

Как мы уже писали выше, в период пандемии коронавируса COVID-19 появились данные о том, что долгожители столетнего возраста и старше легче переживают заболевание, чем более молодые индивиды. Например, по данным Института Роберта Коха (февраль 2021 г.) среди немецких пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 в возрастной группе 80–89 лет, смертность составила 46.7%, тогда как для людей в возрасте 90 лет и старше – только 23.3% [121]. Предполагается, что легкая симптоматика течения инфекции у долгожителей может быть связана с аномальным воспалительным статусом [122–124]. В исследовании, в котором участвовали долгожители из Китая, было обнаружено, что полиморфизм SNP rs2069837 гена *IL6* был связан с экстремальным долголетием [55]. Ранее была отмечена связь полиморфных вариантов гена *IL6* (например, *IL-6174G/G*) с повышенным риском заболеваемости и смертностью в пожилом возрасте [125].

В настоящее время обсуждаются также и другие возможные причины, по которым долгожители легче переносят COVID-19:

– возможное влияние уникальных паттернов экспрессии редких вариантов генов, ассоциированных со здоровым долголетием [126], что могло бы объяснить хорошую способность иммунной системы долгожителей защищаться от SARS-CoV-2;

– возможный вклад эпигенетических изменений, влияющих на иммунный ответ и предположительно определяющих селективное преимущество для долгожителей. На особенности их эпигенетического статуса могли оказать влияние такие внешние факторы как две мировые войны, голод и пандемии гриппа [127, 128].

Пока исследователи находятся только в начале “большого пути” и мы видим только старт подобных работ, которые конечно же будут продолжаться

ся. Хотелось бы особо отметить, что многие текущие иммуногенетические исследования с участием долгожителей повторяют основные методологические ошибки, которые встречались в стартовых работах по анализу полных геномов долгожителей, среди них — анализ малой выборки, использование гетерогенной по возрасту группы (от 85 лет), игнорирование этнической гетерогенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск ключевых генов старения и долголетия, и изучение внутриклеточных сигнальных путей может стать основой для разработки методов диагностики и коррекции состояний, сопровождающих процесс старения, разработки терапевтических способов, повышающих продолжительность и качество жизни.

Многочисленные работы с использованием модельных организмов, изучение основных механизмов клеточного старения, крупномасштабные широко геномные ассоциативные исследования человека, генетические исследования долгожителей позволили выявить различные эволюционно-консервативные метаболические пути, сходные у различных видов организмов и человека, а также отдельные генетические локусы, влияющие на ключевые признаки старения человека и продолжительность жизни.

Значительное увеличение продолжительности жизни и неотвратимое демографическое старение человечества подталкивают исследователей все больше фокусироваться на поисках генетических детерминант “здорового старения” и долголетия. В связи с этим возникает необходимость в создании общедоступных высококачественных ресурсов с открытыми и интегрированными базами данных. В настоящее время уже существует несколько крупных ресурсов, содержащих базы данных генов-кандидатов и генетических вариантов, связанных с долголетием и старением человека: AgeFactDB, Digital Aging Atlas и AGEMAP и др. Можно отметить проект Human Aging Genomic Resources (HAGR), который представляет собой набор баз данных (GenAge, AnAge, GenDR, LongevityMap и DrugAge) и инструментов, призванных помочь исследователям изучать генетику старения человека с использованием современных подходов, таких как функциональная геномика, сетевой анализ, системная биология и эволюционный анализ [127, 129–131].

Однако большой объем уже накопленных данных при отсутствии хорошо конкретизированных выводов приводит к предположению, что исследование механизмов старения и долголетия необходимо проводить комбинаторно с разных точек зрения. Комплексный анализ данных “multi-omics” исследований (геномика, эпигеномика, тран-

скриптомика, протеомика, метаболомика и фармакогеномика), особенно с точностью разрешения до одной клетки, может обеспечить многомерный интегрированный профиль гетерогенного процесса старения с беспрецедентной детализацией. Потенциал полногеномных исследований для изучения генетической архитектуры “здорового старения” (или здорового долголетия) открывает новые возможности для поиска терапевтических мишеней, в том числе для фармакологической коррекции процессов старения, конечной целью которых является увеличение периода именно здоровой жизни человека.

Изучение генетических основ старения иммунитета (иммунного старения) становится особенно актуально в свете пандемии коронавируса. На наш взгляд, это будет стимулировать научные сообщества к проведению новых интересных исследований в таких направлениях, как:

- изучение молекулярных причин угасания иммунной системы с возрастом и слабой выживаемости при вирусных заболеваниях, и в то же время исследования феномена успешной выживаемости 100-летних пациентов с COVID-19 [2];

- изучение особенностей иммунной защиты при использовании различных типов вакцин у людей пожилого возраста и долгожителей.

Финансирование проекта осуществлялось из средств Научно-технологического университета “Сириус”.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Baghdadi J.D., Brook R.H., Uslan D.Z. et al.* Association of a care bundle for early sepsis management with mortality among patients with hospital-onset or community-onset sepsis // *JAMA Inter. Med.* 2020. V. 180. № 5. P. 707–716. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.0183>
2. *Kordowitzki P.* Centenarians and COVID-19: Is there a link between longevity and better immune defense? // *Gerontology.* Publ. online 2021. P. 1–2. <https://doi.org/10.1159/000518905>
3. *Shadyab A.H., LaCroix A.Z.* Genetic factors associated with longevity: A review of recent findings // *Ageing Res. Rev.* 2015. V. 19. P. 1–7. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2014.10.005>
4. *Sebastiani P., Nussbaum L., Andersen S.L. et al.* Increasing sibling relative risk of survival to older and older ages and the importance of precise definitions of “aging,” “life span,” and “longevity” // *J. Gerontolo-*

- gy. Series A. 2016. V. 71. № 3. P. 340–346.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/GLV020>
5. Gruber H., Wessels W., Boynton P. et al. Age-related cellular changes in the long-lived bivalve *A. islandica* // Age (Dordrecht, Netherlands). 2015. V. 37. № 5.
<https://doi.org/10.1007/S11357-015-9831-8>
 6. Johnson A.A., Shokhirev M.N., Shoshitaishvili B. Re-vamping the evolutionary theories of aging // Ageing Res. Rev. 2019. V. 55. P. 100947.
<https://doi.org/10.1016/J.ARR.2019.100947>
 7. Flatt T., Partridge L. Horizons in the evolution of aging // BMC Biol. 2018. V. 16(1). P. 1–13.
<https://doi.org/10.1186/S12915-018-0562-Z>
 8. Kirkwood T.B.L., Melov S. On the programmed/non-programmed nature of ageing within the life history // Current Biol. 2011. V. 21. № 18. P. R701–R707.
<https://doi.org/10.1016/J.CUB.2011.07.020>
 9. Mitteldorf J. What is antagonistic pleiotropy? // Biochemistry (Moscow). 2019. V. 84. № 12. P. 1458–1468.
<https://doi.org/10.1134/S0006297919120058>
 10. Anisimov V.N. Conservative growth hormone/IGF-1 and mTOR signaling pathways as a target for aging and cancer prevention: do we really have an antiaging drug // Interdisciplinary Topics Gerontol. 2015. V. 40. P. 177–188.
<https://doi.org/10.1159/000364982>
 11. Clark W.R. Reflections on an unsolved problem of biology: the evolution of senescence and death // Adv. Gerontol. 2004. V. 14. P. 7–20.
 12. Wu D., Prives C. Relevance of the p53-MDM2 axis to aging // Cell Death and Differentiation. 2018. V. 25. № 1. P. 169–179.
<https://doi.org/10.1038/CDD.2017.187>
 13. Shokhirev M.N., Johnson A.A. Effects of extrinsic mortality on the evolution of aging: a stochastic modeling approach // PLoS One. 2014. V. 9. № 1. P. 86602.
<https://doi.org/10.1371/J.PONE.0086602>
 14. Austad S.N., Hoffman J.M. Is antagonistic pleiotropy ubiquitous in aging biology? // Evolution, Med., Public Health. 2018. V. 2018. № 1. P. 287–294.
<https://doi.org/10.1093/EMPH/EOY033>
 15. Grandison R.C., Piper M.D.W., Partridge L. Amino-acid imbalance explains extension of lifespan by dietary restriction in *Drosophila* // Nature. 2009. V. 462. № 7276. P. 1061–1064.
<https://doi.org/10.1038/nature08619>
 16. Frenk S., Pizza G., Walker R.V., Houseley J. Aging yeast gain a competitive advantage on non-optimal carbon sources // Aging Cell. 2017. V. 16. № 3. P. 602–604.
<https://doi.org/10.1111/ACEL.12582>
 17. Proenca A.M., Rang C.U., Buetz C. et al. Age structure landscapes emerge from the equilibrium between aging and rejuvenation in bacterial populations // Nat. Communications. 2018. V. 9. № 1. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-06154-9>
 18. Stampfer M.R., la Barge M.A., Garbe J.C. An integrated human mammary epithelial cell culture system for studying carcinogenesis and aging // Cell Mol. Biol. Breast Cancer. 2013. P. 323–361.
https://doi.org/10.1007/978-1-62703-634-4_15
 19. Declerck K., Vanden Bergh W. Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging // Mechanisms Ageing and Development. 2018. V. 174. P. 18–29.
<https://doi.org/10.1016/J.MAD.2018.01.002>
 20. Proshkina E.N., Solovov I.A., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A. Key molecular mechanisms of aging, biomarkers, and potential interventions // Molekuliarnaia Biologiya. 2020. V. 54. № 6. P. 883–921.
<https://doi.org/10.31857/S0026898420060099>
 21. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // Cell. 2013. V. 153. № 6. P. 1194–1217.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.05.039>
 22. Banito A., Lowe S.W. A new development in senescence // Cell. 2013. V. 155. № 5. P. 977.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.10.050>
 23. Yamashita S., Ogawa K., Ikei T. et al. SIRT1 prevents replicative senescence of normal human umbilical cord fibroblast through potentiating the transcription of human telomerase reverse transcriptase gene // Biochem. Biophys. Res. Communications. 2012. V. 417. № 1. P. 630–634.
<https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2011.12.021>
 24. Platzer M., Englert C. *Nothobranchius furzeri*: A model for aging research and more // Trends Genet. 2016. V. 32. № 9. P. 543–552.
<https://doi.org/10.1016/J.TIG.2016.06.006>
 25. Sándor S., Kubinyi E. Genetic pathways of aging and their relevance in the dog as a natural model of human aging // Frontiers Genet. 2019. V. 10. P. 948.
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2019.00948/PDF>
 26. Taormina G., Ferrante F., Vieni S. et al. Longevity: lesson from model organisms // Genes. 2019. V. 10. № 7.
<https://doi.org/10.3390/GENES10070518>
 27. Tian X., Seluanov A., Gorbunova V. Molecular mechanisms determining lifespan in short- and long-lived species // Trends Endocrinol. Metabolism: TEM. 2017. V. 28. № 10. P. 722–734.
<https://doi.org/10.1016/J.TEM.2017.07.004>
 28. Berryman D.E., Christiansen J.S., Johannsson G. et al. Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models // Growth Hormone & IGF Res. 2008. V. 18. № 6. P. 455–471.
<https://doi.org/10.1016/J.GHIR.2008.05.005>
 29. Москалев А.А., Прошкина Е.Н., Белый А.А., Соловьев И.А. Генетика старения и долголетия // Вавил. журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20. № 4. С. 426–440.
<https://doi.org/10.18699/VJ16.171>
 30. Riera C.E., Merkwirth C., de Magalhaes Filho C.D., Dillin A. Signaling networks determining life span // Annual Review Biochem. 2016. V. 85. P. 35–64.
<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-060815-014451>
 31. Lindmeier C. “Ageing well” must be a global priority // Accessed January 17, 2022. <https://www.who.int/ru/news/item/06-11-2014-ageing-well-must-be-a-global-priority>
 32. Rowe J.W., Kahn R.L. Successful aging // Gerontologist. 1997. V. 37(4). P. 433–440.
<https://doi.org/10.1093/GERONT/37.4.433>
 33. Franceschi C., Valensin S., Bonafè M. et al. The network and the remodeling theories of aging: Historical background and new perspectives // Exp. Gerontolo-

- gy. 2000. V. 35(6–7). P. 879–896.
[https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(00\)00172-8](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(00)00172-8)
34. *Heshmati H.M.* The centenarians: An emerging population // *Update Geriatrics*. Publ. online, 2021.
<https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.96327>
 35. Информационно-аналитические материалы // Accessed January 17, 2022. <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>
 36. *Sebastiani P., Riva A., Montano M. et al.* Whole genome sequences of a male and female supercentenarian, ages greater than 114 years // *Frontiers Genet.* 2012. V. 2. P. 90.
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2011.00090>
 37. *Treaster S., Karasik D., Harris M.P.* Footprints in the sand: Deep taxonomic comparisons in vertebrate genomics to unveil the genetic programs of human longevity // *Frontiers Genet.* 2021. V. 12. P. 925.
<https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.678073/BIBTEX>
 38. *Andersen S.L., Sebastiani P., Dworkis D.A. et al.* Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span // *J. Gerontology. Series A.* 2012. V. 67. № 4. P. 395–405.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/GLR223>
 39. *Newman A.B., Glynn N.W., Taylor C.A. et al.* Health and function of participants in the long life family study: A comparison with other cohorts // *Aging.* 2011. V. 3. № 1. P. 63–76.
<https://doi.org/10.18632/AGING.100242>
 40. *Andersen-Ranberg K., Schroll M., Jeune B.* Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: A population-based study of morbidity among Danish centenarians // *J. Am. Geriatrics Soc.* 2001. V. 49. № 7. P. 900–908.
<https://doi.org/10.1046/J.1532-5415.2001.49180.X>
 41. *Gondo Y., Hirose N., Arai Y. et al.* Functional status of centenarians in Tokyo, Japan: developing better phenotypes of exceptional longevity // *J. Gerontology. Series A.* 2006. V. 61. № 3. P. 305–310.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/61.3.305>
 42. *van den Berg A.E.* From green space to green prescriptions: Challenges and opportunities for research and practice // *Frontiers Psychol.* 2017. V. 8. P. 268.
<https://doi.org/10.3389/FPSYG.2017.00268/BIBTEX>
 43. *Skytthe A., Pedersen N.L., Kaprio J. et al.* Longevity studies in genomEUtwin // *Twin Res. and Human Genet.* 2003. V. 6. № 5. P. 448–454.
<https://doi.org/10.1375/TWIN.6.5.448>
 44. *Sebastiani P., Sun F.X., Andersen S.L. et al.* Families enriched for exceptional longevity also have increased health-span: Findings from the long life family study // *Frontiers Public Health.* 2013. V. 1(SEP). P. 38.
<https://doi.org/10.3389/FPUBH.2013.00038/ABSTRACT>
 45. *Schoenmaker M., de Craen A.J.M., de Meijer P.H.E.M. et al.* Evidence of genetic enrichment for exceptional survival using a family approach: the Leiden Longevity Study // *Eur. J. Human Genet.: EJHG.* 2006. V. 14. № 1. P. 79–84.
<https://doi.org/10.1038/SJ.EJHG.5201508>
 46. *Franceschi C., Bezrukov V., Blanché H. et al.* Genetics of healthy aging in Europe: the EU-integrated project GEHA (Genetics of Healthy Aging) // *Annals N.Y. Acad. Sci.* 2007. V. 1100. P. 21–45.
<https://doi.org/10.1196/ANNALS.1395.003>
 47. UK Biobank // Accessed January 17, 2022.
<https://www.ukbiobank.ac.uk/>
 48. *Bycroft C., Freeman C., Petkova D. et al.* The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data // *Nature.* 2018. V. 562. № 7726. P. 203–209.
<https://doi.org/10.1038/S41586-018-0579-Z>
 49. *Singh P.P., Demmitt B.A., Nath R.D., Brunet A.* The genetics of aging: A vertebrate perspective // *Cell.* 2019. V. 177. № 1. P. 200–220.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.02.038>
 50. *Tam V., Patel N., Turcotte M. et al.* Benefits and limitations of genome-wide association studies // *Nat. Reviews Genet.* 2019. V. 20. № 8. P. 467–484.
<https://doi.org/10.1038/S41576-019-0127-1>
 51. *Broer L., Buchman A.S., Deelen J. et al.* GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy // *J. Gerontology. Series A. Biol.* 2015. V. 70. № 1. P. 110–118.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/GLU166>
 52. *Sebastiani P., Gurinovich A., Bae H. et al.* Four genome-wide association studies identify new extreme longevity variants // *J. Gerontology. Series A.* 2017. V. 72. № 11. P. 1453–1464.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/GLX027>
 53. *Deelen J., Evans D.S., Arking D.E. et al.* A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes // *Nat. Communications.* 2019. V. 10. № 1. P. 3669.
<https://doi.org/10.1038/S41467-019-11558-2>
 54. *Timmers P.R.H.J., Mounier N., Lall K. et al.* Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances // *eLife.* 2019. V. 8. P. 1–40.
<https://doi.org/10.7554/ELIFE.39856>
 55. *Zeng Y., Nie C., Min J. et al.* Novel loci and pathways significantly associated with longevity // *Sci. Reports.* 2016. V. 6. № 1. P. 1–13.
<https://doi.org/10.1038/srep21243>
 56. *Schächter F., Faure-Delanef L., Guénot F. et al.* Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci // *Nat. Genet.* 1994. V. 6. № 1. P. 29–32.
<https://doi.org/10.1038/NG0194-29>
 57. *Nebel A., Kleindorp R., Caliebe A. et al.* A genome-wide association study confirms APOE as the major gene influencing survival in long-lived individuals // *Mechan. Ageing and Development.* 2011. V. 132. № 6–7. P. 324–330.
<https://doi.org/10.1016/J.MAD.2011.06.008>
 58. *Sebastiani P., Solovieff N., DeWan A.T. et al.* Genetic signatures of exceptional longevity in humans // *PLoS One.* 2012. V. 7(1). P. 29848.
<https://doi.org/10.1371/J.PONE.0029848>
 59. *Fortney K., Dobriban E., Garagnani P. et al.* Genome-wide scan informed by age-related disease identifies loci for exceptional human longevity // *PLoS Genet.* 2015. V. 11. № 12. P. 1005728.
<https://doi.org/10.1371/J.PGEN.1005728>
 60. *Willcox B.J., Donlon T.A., He Q. et al.* FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 37.

- P. 13987–13992.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.0801030105>
61. *Flachsbart F., Caliebe A., Kleindorp R. et al.* Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 8. P. 2700–2705.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.0809594106>
 62. *Deelen J., Beekman M., Uh H.W. et al.* Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age // *Human Mol. Genet.* 2014. V. 23. № 16. P. 4420–4432.
<https://doi.org/10.1093/HMG/DDU139>
 63. *Grigorenko A.P., Rogaev E.I.* Molecular basics of Alzheimer's disease // *Mol. Biol. (Mosk).* 2007. V. 41. № 2. P. 331–345.
 64. *Jansen I.E., Savage J.E., Watanabe K. et al.* Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 3. P. 404–413.
<https://doi.org/10.1038/S41588-018-0311-9>
 65. *Nazarian A., Yashin A.I., Kulminski A.M.* Genome-wide analysis of genetic predisposition to Alzheimer's disease and related sex disparities // *Alzheimer's Research & Therapy.* 2019. V. 11. № 1. P. 1–21.
<https://doi.org/10.1186/S13195-018-0458-8>
 66. *Belloy M.E., Napolioni V., Greicius M.D.* A quarter century of APOE and Alzheimer's disease: Progress to date and the path forward // *Neuron.* 2019. V. 101. № 5. P. 820–838.
<https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2019.01.056/AT-TACHMENT/94962C95-67CC-4051-B978-EB6CC-1549F9F/MMC1.PDF>
 67. *Nikpay M., Goel A., Won H.H. et al.* A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 10. P. 1121–1130.
<https://doi.org/10.1038/NG.3396>
 68. *Martínez-Martínez A.B., Torres-Perez E., Devanney N. et al.* Beyond the CNS: The many peripheral roles of APOE // *Neurobiol. Disease.* 2020. V. 138. P. 104809.
<https://doi.org/10.1016/J.NBD.2020.104809>
 69. *Yu C.E., Seltman H., Peskind E.R. et al.* Comprehensive analysis of APOE and selected proximate markers for late-onset Alzheimer's disease: Patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association // *Genomics.* 2007. V. 89. № 6. P. 655–665.
<https://doi.org/10.1016/J.YGENO.2007.02.002>
 70. *Michailidou K., Lindström S., Dennis J. et al.* Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci // *Nature.* 2017. V. 551. № 7678. P. 92–94.
<https://doi.org/10.1038/NATURE24284>
 71. *Schumacher F.R., al Olama A.A., Berndt S.I. et al.* Association analyses of more than 140,000 men identify 63 new prostate cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. № 7. P. 928–936.
<https://doi.org/10.1038/S41588-018-0142-8>
 72. *Lehtinen M.K., Yuan Z., Boag P.R. et al.* A conserved MST-FOXO signaling pathway mediates oxidative-stress responses and extends life span // *Cell.* 2006. V. 125. № 5. P. 987–1001.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2006.03.046/AT-TACHMENT/AFB5FB68-86C5-49B3-A311-F9E8-A52E81DE/MMC1.PDF>
 73. *Fasano C., Disciglio V., Bertora S. et al.* FOXO3a from the nucleus to the mitochondria: A round trip in cellular stress response // *Cells.* 2019. V. 8. № 9. P. 1110.
<https://doi.org/10.3390/CELLS8091110>
 74. *Anselmi C.V., Malovini A., Roncarati R. et al.* Association of the FOXO3A locus with extreme longevity in a southern Italian centenarian study // *Rejuvenation Res.* 2009. V. 12. № 2. P. 95–103.
<https://doi.org/10.1089/REJ.2008.0827>
 75. *Soerensen M., Nygaard M., Dato S. et al.* Association study of FOXO3A SNPs and aging phenotypes in Danish oldest-old individuals // *Aging Cell.* 2015. V. 14. № 1. P. 60–66.
<https://doi.org/10.1111/ACEL.12295>
 76. *Tesi N., van der Lee S.J., Hulsman M. et al.* Polygenic risk score of longevity predicts longer survival across an age continuum // *J. Gerontology. Series A.* 2021. V. 76. № 5. P. 750–759.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAA289>
 77. *Pilling L.C., Kuo C.L., Sicinski K. et al.* Human longevity: 25 genetic loci associated in 389,166 UK biobank participants // *Aging.* 2017. V. 9. № 12. P. 2504–2520.
<https://doi.org/10.18632/AGING.101334>
 78. *Zenin A., Tsepilov Y., Sharapov S. et al.* Identification of 12 genetic loci associated with human healthspan // *Communications Biol.* 2019. V. 2. № 1. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1038/s42003-019-0290-0>
 79. *Deboever C., Tanigawa Y., Lindholm M.E. et al.* Medical relevance of protein-truncating variants across 337,205 individuals in the UK Biobank study // *Nat. Communications.* 2018. V. 9. № 1. P. 1–10.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-03910-9>
 80. *Shindyapina A.V., Zenin A.A., Tarkhov A.E. et al.* Germline burden of rare damaging variants negatively affects human healthspan and lifespan // *eLife.* 2020. V. 9. P. 53449.
<https://doi.org/10.7554/ELIFE.53449>
 81. *Ye K., Beekman M., Lameijer E.W. et al.* Aging as accelerated accumulation of somatic variants: whole-genome sequencing of centenarian and middle-aged monozygotic twin pairs // *Twin Res. Human Genet.* 2013. V. 16. № 6. P. 1026–1032.
<https://doi.org/10.1017/THG.2013.73>
 82. *Torres G.G., Nygaard M., Caliebe A. et al.* Exome-wide association study identifies FN3KRP and PGP as new candidate longevity genes // *J. Gerontology. Series A.* 2021. V. 76. № 5. P. 786–795.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAB023>
 83. *Shen S., Li C., Xiao L. et al.* Whole-genome sequencing of Chinese centenarians reveals important genetic variants in aging WGS of centenarian for genetic analysis of aging // *Hum. Genomics.* 2020. V. 14. № 1. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1186/S40246-020-00271-7/FIGURES/2>
 84. *Garagnani P., Marquis J., Delledonne M. et al.* Whole-genome sequencing analysis of semi-supercentenarians // *eLife.* 2021. V. 10. P. 57849.
<https://doi.org/10.7554/ELIFE.57849>

85. *Giuliani C., Sazzini M., Pirazzini C. et al.* Impact of demography and population dynamics on the genetic architecture of human longevity // *Aging*. 2018. V. 10. № 8. P. 1947–1963.
<https://doi.org/10.18632/AGING.101515>
86. *Melzer D., Pilling L.C., Ferrucci L.* The genetics of human ageing // *Nat. Rev. Genet.* 2019. V. 21. № 2. P. 88–101.
<https://doi.org/10.1038/s41576-019-0183-6>
87. *Kimura K.D., Tissenbaum H.A., Liu Y., Ruvkun G.* daf-2, an insulin receptor-like gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans* // *Science (N.Y.)*. 1997. V. 277. № 5328. P. 942–946.
<https://doi.org/10.1126/SCIENCE.277.5328.942>
88. *Kenyon C., Hase S.* Andragogy and heutigogy in postgraduate work // *Meeting the Challenges of Change in Postgraduate Higher Education*. London. Continuum Press, 2010.
89. *Mercken E.M., Crosby S.D., Lamming D.W. et al.* Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile // *Aging Cell*. 2013. V. 12. № 4. P. 645–651.
<https://doi.org/10.1111/ACEL.12088>
90. *Kenyon C.* The plasticity of aging: Insights from long-lived mutants // *Cell*. 2005. V. 120. № 4. P. 449–460.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2005.02.002>
91. *Gui T., Burgering B.M.T., Burgering B.M.T., Gui T.* FOXOs: masters of the equilibrium // *FEBS J. Publ. online*. 2021.
<https://doi.org/10.1111/FEBS.16221>
92. *Calabrese E.J., Agathokleous E., Kapoor R. et al.* Metformin-enhances resilience via hormesis // *Ageing Res. Rev.* 2021. V. 71.
<https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101418>
93. *Kulkarni A.S., Gubbi S., Barzilai N.* Benefits of metformin in attenuating the hallmarks of aging // *Cell Metabolism*. 2020. V. 32. № 1. P. 15–30.
<https://doi.org/10.1016/J.CMET.2020.04.001>
94. *Bulut O., Kilic G., Domínguez-Andrés J.* Immune memory in aging: A wide perspective covering microbiota, brain, metabolism, and epigenetics // *Clin. Rev. Allergy & Immunol.* 2021. V. 1. P. 1–31.
<https://doi.org/10.1007/S12016-021-08905-X>
95. *Ziv Y., Ron N., Butovsky O. et al.* Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood // *Nat. Neuroscience*. 2006. V. 9. № 2. P. 268–275.
<https://doi.org/10.1038/nn1629>
96. *Prinz M., Jung S., Priller J.* Microglia biology: One century of evolving concepts // *Cell*. 2019. V. 179. № 2. P. 292–311.
<https://doi.org/10.1016/J.CELL.2019.08.053>
97. *Moskalev A., Stambler I., Caruso C.* Innate and adaptive immunity in aging and longevity: the foundation of resilience // *Aging and Disease*. 2020. V. 11. № 6. P. 1363–1373.
<https://doi.org/10.14336/AD.2020.0603>
98. *Thomas R., Wang W., Su D.M.* Contributions of age-related thymic involution to immunosenescence and inflammaging // *Immunity & Ageing*. 2020. V. 17. № 1. P. 1–17.
<https://doi.org/10.1186/S12979-020-0173-8>
99. *Thome J.J.C., Grinshpun B., Kumar B.V. et al.* Longterm maintenance of human naive T cells through in situ homeostasis in lymphoid tissue sites // *Sci. Immunology*. 2016. V. 1. № 6. P. 6506.
<https://doi.org/10.1126/SCIIMMUNOL.AAH6506>
100. *Goronzy J.J., Weyand C.M.* Successful and maladaptive T cell aging // *Immunity*. 2017. V. 46. № 3. P. 364–378.
<https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2017.03.010>
101. *Geiger H., de Haan G., Carolina Florian M.* The ageing haematopoietic stem cell compartment // *Nat. Rev. Immunology*. 2013. V. 13. № 5. P. 376–389.
<https://doi.org/10.1038/NRI3433>
102. *Helbling P.M., Piñeiro-Yáñez E., Gerosa R. et al.* Global transcriptomic profiling of the bone marrow stromal microenvironment during postnatal development, aging, and inflammation // *Cell Reports*. 2019. V. 29. № 10. P. 3313–3330. e4.
<https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2019.11.004>
103. *Almanzar N., Antony J., Baghel A.S. et al.* A single-cell transcriptomic atlas characterizes ageing tissues in the mouse // *Nature*. 2020. V. 583. № 7817. P. 590–595.
<https://doi.org/10.1038/S41586-020-2496-1>
104. *Bian Z., Gong Y., Huang T. et al.* Deciphering human macrophage development at single-cell resolution // *Nature*. 2020. V. 582. № 7813. P. 571–576.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2316-7>
105. *Tabibian-Keissar H., Hazanov L., Schiby G. et al.* Aging affects B-cell antigen receptor repertoire diversity in primary and secondary lymphoid tissues // *Eur. J. Immunology*. 2016. V. 46. № 2. P. 480–492.
<https://doi.org/10.1002/EJI.201545586>
106. *Cancro M.P.* B cells and aging: Gauging the interplay of generative, selective, and homeostatic events // *Immunol. Reviews*. 2005. V. 205. № 1. P. 48–59.
<https://doi.org/10.1111/J.0105-2896.2005.00272.X>
107. *Williams G.T., Jolly C.J., Köhler J., Neuberger M.S.* The contribution of somatic hypermutation to the diversity of serum immunoglobulin: dramatic increase with age // *Immunity*. 2000. V. 13. № 3. P. 409–417.
[https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00040-6)
108. *Macallan D.C., Wallace D.L., Zhang V. et al.* B-cell kinetics in humans: Rapid turnover of peripheral blood memory cells // *Blood*. 2005. V. 105. № 9. P. 3633–3640.
<https://doi.org/10.1182/BLOOD-2004-09-3740>
109. *Aliseychik M., Patrikeev A., Gusev F. et al.* Dissection of the human T-cell receptor γ gene repertoire in the brain and peripheral blood identifies age- and Alzheimer's disease-associated clonotype profiles // *Frontiers Immunol.* 2020. V. 11. P. 12.
<https://doi.org/10.3389/FIMMU.2020.00012/BIBTEX>
110. *Kim K., Wang X., Ragonnaud E. et al.* Therapeutic B-cell depletion reverses progression of Alzheimer's disease // *Nat. Communications*. 2021. V. 12. № 1. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-22479-4>

111. *Elyahu Y., Hekselman I., Eizenberg-Magar I. et al.* Aging promotes reorganization of the CD4 T cell landscape toward extreme regulatory and effector phenotypes // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 8. P. 8330. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaw8330>
112. *Mogilenko D.A., Shchukina I., Artyomov M.N.* Immune ageing at single-cell resolution // *Nat. Rev. Immunology.* 2021. Publ. online. 2021. P. 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00646-4>
113. *Santoro A., Bientinesi E., Monti D.* Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? // *Ageing Res. Rev.* 2021. V. 71. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101422>
114. *Santos-Lozano A., Valenzuela P.L., Llaveró F. et al.* Successful aging: Insights from proteome analyses of healthy centenarians // *Aging.* 2020. V. 12. № 4. P. 3502–3515. <https://doi.org/10.18632/AGING.102826>
115. *Rubino G., Bulati M., Aiello A. et al.* Sicilian centenarian offspring are more resistant to immune ageing // *Aging Clin. Exp. Research.* 2018. V. 31. № 1. P. 125–133. <https://doi.org/10.1007/S40520-018-0936-7>
116. *Bucci L., Ostan R., Giampieri E. et al.* Immune parameters identify Italian centenarians with a longer five-year survival independent of their health and functional status // *Exp. Gerontology.* 2014. V. 54. P. 14–20. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2014.01.023>
117. *Puca A.A., Ferrario A., Maciag A. et al.* Association of immunoglobulin GM allotypes with longevity in long-living individuals from Southern Italy // *Immunity and Ageing.* 2018. V. 15. № 1. P. 1–6. <https://doi.org/10.1186/S12979-018-0134-7/TABLES/4>
118. *Hashimoto K., Kouno T., Ikawa T. et al.* Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. № 48. P. 24242–24251. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1907883116/-/DC-SUPPLEMENTAL>
119. *Britanova O.V., Shugay M., Merzlyak E.M. et al.* Dynamics of individual T cell repertoires: from cord blood to centenarians // *J. Immunology.* 2016. V. 196. № 12. P. 5005–5013. <https://doi.org/10.4049/JIMMUNOL.1600005/-/DC-SUPPLEMENTAL>
120. *Fulop T., Larbi A., Dupuis G. et al.* Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or Foes? // *Frontiers in Immunol.* 2018. V. 8. P. 1960. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2017.01960/BIBTEX>
121. Coronavirus – Todesfälle in Deutschland nach alter // Statista. Accessed January 17, 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1104173/umfrage/todesfaelle-aufgrund-des-coronavirus-in-deutschland-nach-geschlecht/>
122. *Franceschi C., Garagnani P., Parini P. et al.* Inflammaging: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases // *Nat. Rev. Endocrinology.* 2018. V. 14. № 10. P. 576–590. <https://doi.org/10.1038/S41574-018-0059-4>
123. *Lio D., Scola L., Giarratana R.M. et al.* SARS CoV2 infection _The longevity study perspectives // *Ageing Res. Rev.* 2021. V. 67. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101299>
124. *Abbatecola A.M., Antonelli-Incalzi R.* COVID-19 spiraling of frailty in older Italian patients // *J. Nutrition, Health & Aging.* 2020. V. 24. № 5. P. 453–455. <https://doi.org/10.1007/S12603-020-1357-9>
125. *di Bona D., Vasto S., Capurso C. et al.* Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Res. Rev.* 2009. V. 8. № 1. P. 36–42. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2008.09.001>
126. *Hook M., Roy S., Williams E.G. et al.* Genetic cartography of longevity in humans and mice: Current landscape and horizons // *Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Mol. Basis Disease.* 2018. V. 1864. № 9. P. 2718–2732. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2018.01.026>
127. *Scola L., Giarratana R.M., Torre S. et al.* On the road to accurate biomarkers for cardiometabolic diseases by integrating precision and gender medicine approaches // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 23. <https://doi.org/10.3390/IJMS20236015>
128. *Balistreri C.R.* Anti-inflamm-aging and/or anti-age-related disease emerging treatments: A historical alchemy or revolutionary effective procedures? // *Mediators Inflammation.* 2018. V. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3705389>
129. *Liu G.H., Bao Y., Qu J. et al.* Aging Atlas: A multi-omics database for aging biology // *Nucl. Acids Res.* 2021. V. 49. № 1. P. D825–D830. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKAA894>
130. *Hühne R., Thalheim T., Sühnel J.* AgeFactDB – the JenAge ageing factor database – towards data integration in ageing research // *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42. № 1. P. D892–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1073>
131. *Craig T., Smelick C., Takymy P. et al.* The digital ageing atlas: Integrating the diversity of age-related changes into a unified resource // *Nucl. Acids Res.* 2015. V. 43. № 1. P. D873–D878. <https://doi.org/10.1093/nar/gku843>
132. *Li Z., Zhang Z., Ren Y. et al.* Aging and age-related diseases: From mechanisms to therapeutic strategies // *Biogerontology.* 2021. V. 22(2). P. 165–187. <https://doi.org/10.1007/S10522-021-09910-5>
133. *Ibáñez-Cabellós J.S., Seco-Cervera M., Picher-Latorre C. et al.* Acute depletion of telomerase components DKC1 and NOP10 induces oxidative stress and disrupts ribosomal biogenesis via NPM1 and activation of the P53 pathway // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Research.* 2020. V. 1867(12). <https://doi.org/10.1016/J.BBAMCR.2020.118845>
134. *Carrillo J., González A., Manguán-García C. et al.* p53 pathway activation by telomere attrition in X-DC primary fibroblasts occurs in the absence of ribosome biogenesis failure and as a consequence of DNA damage // *Clin. Transl. Oncol.* 2014. V. 16(6). P. 529–538. <https://doi.org/10.1007/S12094-013-1112-3>

135. Forsberg K.J., Reyes A., Wang B. et al. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens // *Science*. 2012. V. 337(6098). P. 1107–1111. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1220761/SUPPL_FILE/FORSBERG-SOM.REVISION.1.PDF
136. Faggioli F., Wang T., Vijg J., Montagna C. Chromosome-specific accumulation of aneuploidy in the aging mouse brain // *Human Mol. Genet.* 2012. V. 21(24). P. 5246–5253. <https://doi.org/10.1093/HMG/DDS375>
137. Laurie C.C., Laurie C.A., Rice K. et al. Detectable clonal mosaicism from birth to old age and its relationship to cancer // *Nat. Genet.* 2012. V. 44(6). P. 642–650. <https://doi.org/10.1038/ng.2271>
138. Goulielmaki E., Ioannidou A., Tsekrekou M. et al. Tissue-infiltrating macrophages mediate an exosome-based metabolic reprogramming upon DNA damage // *Nat. Communications*. 2020. V. 11(1). P. 1–18. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13894-9>
139. Kim H.N., Chang J., Shao L. et al. DNA damage and senescence in osteoprogenitors expressing *Osx1* may cause their decrease with age // *Aging Cell*. 2017. V. 16(4). P. 693–703. <https://doi.org/10.1111/ACEL.12597>
140. Shanbhag N.M., Evans M.D., Mao W. et al. Early neuronal accumulation of DNA double strand breaks in Alzheimer's disease // *Acta Neuropathol. Communications*. 2019. V. 7(1). P. 1–18. <https://doi.org/10.1186/S40478-019-0723-5>
141. Milholland B., Dong X., Zhang L. et al. Differences between germline and somatic mutation rates in humans and mice // *Nat. Communications*. 2017. V. 8(1). P. 1–8. <https://doi.org/10.1038/ncomms15183>
142. Vijg J., Suh Y. Genome instability and aging // *Annual Rev. Physiology*. 2013. V. 75. P. 645–668. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PHYSIOL-030212-183715>
143. Yu G., Hyun S. Proteostasis-associated aging: lessons from a *Drosophila* model // *Genes & Genomics*. 2021. V. 43(1). <https://doi.org/10.1007/S13258-020-01012-9>
144. Goodell M.A., Rando T.A. Stem cells and healthy aging // *Science (N.Y.)*. 2015. V. 350(6265). P. 1199–1204. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAB3388>
145. Sturm Á., Ivics Z., Vellai T. The mechanism of ageing: Primary role of transposable elements in genome disintegration // *Cell. Mol. Life Sciences: CMLS*. 2015. V. 72(10). P. 1839–1847. <https://doi.org/10.1007/S00018-015-1896-0>
146. Pomatto L.C.D., Davies K.J.A. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing // *Free Radical Biol. & Med.* 2018. V. 124. P. 420–430. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2018.06.016>
147. Saul D., Kosinsky R.L. Epigenetics of aging and aging-associated diseases // *Intern. J. Mol. Sciences*. 2021. V. 22(1). P. 1–25. <https://doi.org/10.3390/IJMS22010401>
148. di Micco R., Krizhanovsky V., Baker D., d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities // *Nat. Rev. Mol. Cell Biology*. 2020. V. 22(2). P. 75–95. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00314-w>
149. Salminen A., Kauppinen A., Hiltunen M., Kaarniranta K. Krebs cycle intermediates regulate DNA and histone methylation: epigenetic impact on the aging process // *Ageing Res. Rev.* 2014. V. 16(1). P. 45–65. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2014.05.004>
150. Fontana L., Partridge L., Longo V.D. Extending healthy life span—from yeast to humans // *Science (N.Y.)*. 2010. V. 328(5976). P. 321–326. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1172539>
151. Raucci A., Vinci M.C., Rysz J. et al. Ageing, age-related cardiovascular risk and the beneficial role of natural components intake // *Intern. J. Mol. Sciences*. 2021. V. 23(1). P. 183. <https://doi.org/10.3390/IJMS23010183>
152. Fernandes S.A., Demetriades C. The multifaceted role of nutrient sensing and mTORC1 signaling in physiology and aging // *Frontiers Aging*. 2021. V. 2. P. 38. <https://doi.org/10.3389/FRAGI.2021.707372>
153. González A., Hall M.N., Lin S.C., Hardie D.G. AMPK and TOR: The yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control // *Cell Metabolism*. 2020. V. 31(3). P. 472–492. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2020.01.015>
154. Pignatti C., D'adamo S., Stefanelli C. et al. Nutrients and pathways that regulate health span and life span // *Geriatrics (Basel, Switzerland)*. 2020. V. 5(4). P. 1–28. <https://doi.org/10.3390/GERIATRICS5040095>
155. Johnson S.C. Nutrient sensing, signaling and ageing: The role of IGF-1 and mTOR in ageing and age-related disease // *Sub-cell. Biochemistry*. 2018. V. 90. P. 49–97. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2835-0_3
156. Deprez M.A., Eskes E., Winderickx J., Wilms T. The TORC1-Sch9 pathway as a crucial mediator of chronological lifespan in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *FEMS Yeast Research*. 2018. V. 18(5). P. 48. <https://doi.org/10.1093/FEMSYR/FOY048>
157. Kumar S., Dietrich N., Kornfeld K. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor extends *Caenorhabditis elegans* life span // *PLoS Genetics*. 2016. V. 12(2). P. e1005866. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1005866>
158. Müthel S., Tursun B. Epigenetic chaperoning of aging // *Aging*. 2020. V. 12(2). P. 1044–1046. <https://doi.org/10.18632/AGING.102808>
159. Mitchell S.J., Scheibye-Knudsen M., Longo D.L., de Cabo R. Animal models of aging research: Implications for human aging and age-related diseases // *Annual Rev. Animal Biosciences*. 2015. V. 3. P. 283–303. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-ANIMAL-022114-110829>

Current Trends and Approaches in Search of Genetic Determinants of Aging and Longevity

S. S. Kunizheva^{a, b, c, *}, V. P. Volobaev^a, M. Yu. Plotnikova^{a, b}, D. A. Kupriyanova^a,
I. L. Kuznetsova^{a, c}, T. V. Tyazhelova^c, and E. I. Rogaev^{a, b, c, d}

^a*Sirius University of Science and Technology, Center for Genetics and Life Science, Sochi, 354340 Russia*

^b*Moscow State University, Moscow, 119234 Russia*

^c*Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

^d*UMass Chan Medical School, Department of Psychiatry, Shrewsbury, MA 01545 USA*

**e-mail: kunizheva@gmail.com*

Aging is a natural process of extinction of the organism and the main aspect determining the life expectancy for individuals who have survived to the post-productive period. Aging is accompanied by a host of physiological, immune and metabolic changes in the body, as well as the development of age-related diseases. It is estimated that about 25–30 percent of the variation in human lifespan is determined by genetics. Extensive research in model organisms has identified a few genes and conserved genetic pathways that affect longevity. The key question remains to what extent these data can be extrapolated for humans. New genetic technology have significantly expanded the possibilities for searching for genetic factors of human life expectancy, metabolic pathways of aging, interaction of genes and transcription factors, regulation of gene expression at the level of transcription and epigenetic modifications. The present review provides an overview of the modern research and current strategies for genetic basis of human aging and longevity: by both candidate-gene studies and GWAS approaches, some of the immunogenetics aspects of aging, as well as genomic studies to identify factors of “healthy aging”. Understanding the genetic mechanisms that underlie aging and the possibility of their regulation will serve as the basis for the development of comprehensive measures to achieve healthy longevity.

Keywords: aging, genetic factors of longevity, centenarians, NGS, model organisms, immunogenetics, GWAS.