DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov687046 EDN: FGUXGG

Связь генетического полиморфизма с кардиометаболическими факторами риска и фенотипическим возрастом у лиц без клинически значимой патологии

Я.И. Ашихмин[1,2], Н.В. Самбурова[3], Е.В. Зятенкова[4,5], Е.А. Трофимов[6], А.В. Тишков[7], А.К. Ратникова[1,8]

[1] Health Care Resort «Первая Линия», Санкт-Петербург, Россия;
[2] Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва, Россия;
[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[4] Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия;
[5] Российский университет медицины, Москва, Россия;
[6] Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;
[7] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
[8] Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. На фоне существенных достижений в лечении и профилактике различных болезней направление «Медицина для здоровых» в настоящее время не удовлетворяет в должной мере общественный запрос на активное долголетие. Развивающиеся системы оценки возраста (эпигенетические, биохимические и другие «часы») позволяют подступиться к оценке биологического возраста, что является важнейшим шагом на пути поиска технологий, позволяющих замедлить старение.

Цель — выявить взаимосвязи между клиническими характеристиками, фенотипическим возрастом и генетическими факторами в когорте людей без клинически значимой патологии, ведущих здоровый образ жизни.

Методы. Выполнено одноцентровое одномоментное исследование. Проведен ретроспективный анализ результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования участников программ оздоровления на базе курорта превентивной медицины «Первая Линия». Генетический полиморфизм определяли с применением технологии коммерчески разработанных биочипов. Анализировали полиморфизм генов (222 однонуклеотидных варианта), по опубликованным научным данным, потенциально связанный с кардиометаболическими рисками.

Результаты. В когорте из 29 пациентов в возрасте от 27 до 68 лет выявлены 14 однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с изменениями систолического (rs6920220 гена *TNFAIP3*, rs1137101 гена *LEPR*) и диастолического (rs1137101 гена *LEPR*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs12255372 гена *TCF7L2*) артериального давления, дислипидемией (rs266729 гена *ADIPOQ*, rs1045642 гена *ABCB1*, rs1815739 гена *ACTN3*), повышением массы тела (rs4961 гена *ADD1*), а также со снижением фенотипического возраста (rs17553719 гена *AQP3*, rs1801197 гена *CALCR*, rs2470152 гена *CYP19A1*, rs1800955 гена *DRD4*, rs17782313 гена *MC4R*). Большая часть таких ассоциаций ранее не изучена, либо встречается в единичных публикациях.

Заключение. Оценка влияния широкого спектра однонуклеотидных вариантов — перспективное направление для выбора эффективных стратегий продления жизни в отсутствие заболеваний. Успешность новых технологий и методов, позволяющих замедлить старение, во многом зависит от реализации мультидисциплинарного подхода, совмещающего различные сферы: клиническую, генетическую, мультиомиксную (в том числе метаболомную), микробиомную, иммунную, психологическую и др.

Ключевые слова: активное долголетие; микробиом; кардиометаболическое здоровье; фенотипический возраст; генетический полиморфизм.

Как цитировать
Ашихмин Я.И., Самбурова Н.В., Зятенкова Е.В., Трофимов Е.А., Тишков А.В., Ратникова А.К. Связь генетического полиморфизма с кардиометаболическими факторами риска и фенотипическим возрастом у лиц без клинически значимой патологии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2025. Т. 17. № 2. С. 97–106. DOI: 10.17816/mechnikov687046 EDN: FGUXGG

Рукопись получена: 08.06.2025 **Рукопись одобрена:** 27.06.2025 **Опубликована online:** 30.06.2025

ЭКО • ВЕКТОР
Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/mechnikov687046 EDN: FGUXGG

Analysis of Genetic Polymorphism Associations With Cardiometabolic Risk Factors and Phenotypic Age in Individuals Without Significant Pathology

Yaroslav I. Ashikhmin[1,2], Natalia V. Samburova[3], Elena V. Zyatenkova[4,5], Evgeniy A. Trofimov[6], Artem V. Tishkov[7], Anna K. Ratnikova[1,8]

[1] "Pervaya Liniya" (First Line) Health Care Resort, Saint Petersburg, Russia;
[2] Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia;
[3] Sechenov First Moscow State Medical Univesity, Moscow, Russia;
[4] National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;
[5] Russian University of Medicine, Moscow, Russia
[6] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[7] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[8] Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Against the background of significant achievements in the treatment and prevention of various diseases, the direction of "medicine for the healthy" currently does not adequately meet the public demand for active longevity. Developing age assessment systems (epigenetic, biochemical and other "clocks") allow us to get closer to the assessment of biological age, which is an important step towards finding technologies that can slow down aging.

AIM: To identify the relationship between clinical characteristics, phenotypic age and genetic factors in a cohort of people without clinically significant pathology who lead a healthy lifestyle.

METHODS: A single-center, cross-sectional study was conducted. A retrospective analysis of clinical, laboratory and instrumental examination results of participants in wellness programs at the "First Line" preventive medicine resort was performed. Genetic polymorphism was determined using commercially developed biochip technology. Gene polymorphisms (222 single nucleotide variants) potentially associated with cardiometabolic risks according to published scientific data were analyzed.

RESULTS: In a cohort of 29 patients aged 27 to 68 years, 14 single nucleotide variants were identified, associated with changes in systolic (rs6920220 of the *TNFAIP3* gene, rs1137101 of the *LEPR* gene) and diastolic (rs1137101 of the *LEPR* gene, rs7903146 of the *TCF7L2* gene, rs12255372 of the *TCF7L2* gene) blood pressure, dyslipidemia (rs266729 of the *ADIPOQ* gene, rs1045642 of the *ABCB1* gene, rs1815739 of the *ACTN3* gene), increased body weight (rs4961 of the *ADD1* gene), as well as with decreased phenotypic age (rs17553719 of the *AQP3* gene, rs1801197 of the *CALCR* gene, rs2470152 of the *CYP19A1* gene, rs1800955 of the *DRD4* gene, rs17782313 of the *MC4R* gene). Most of these associations have not been previously studied or have been reported in only a few publications.

CONCLUSION: The assessment of the influence of a wide range of genetic polymorphisms seems to be a promising direction for the future choice of effective strategies for prolonging life in the absence of diseases. The success of new technologies and methods to slow down aging largely depends on the introduction of a multidisciplinary approach that combines various fields: clinical, genetic, "multi-omic" (including metabolomic), microbiomic, immune, psychological and others.

Keywords: active longevity; microbiome; cardiometabolic health; phenotypic age; genetic polymorphism.

To cite this article
Ashikhmin YaI, Samburova NV, Zyatenkova EV, Trofimov EA, Tishkov AV, Ratnikova AK. Analysis of Genetic Polymorphism Associations With Cardiometabolic Risk Factors and Phenotypic Age in Individuals Without Significant Pathology. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2025;17(2):97–106. DOI: 10.17816/mechnikov687046 EDN: FGUXGG

Submitted: 08.06.2025 **Accepted:** 27.06.2025 **Published online:** 30.06.2025

ECO • VECTOR
The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ОБОСНОВАНИЕ

Задача продления жизни в условиях отсутствия болезней (или их управляемого течения и достижения активного долголетия) сегодня имеет первостепенное значение для человечества. Если в предыдущие десятилетия инструменты доказательной медицины применяли в основном для определения тактики лечения различных болезней, то сегодня все больше исследований посвящено сохранению и улучшению уровня здоровья у людей без серьезных заболеваний. Так, недавно в авторитетном журнале JACC [1] вышел обзор возможностей использования для этих целей различных биологически активных добавок.

По мнению ряда авторов, ключевые роли в сохранении активного долголетия играют [2]:

- генетические факторы;
- раннее выявление и контроль факторов риска развития различных заболеваний (в первую очередь, сердечно-сосудистых);
- здоровое питание (в первую очередь, средиземноморская диета) и, как одно из следствий, «здоровая» микробиота;
- высокая физическая активность;
- активная сексуальная жизнь [3];
- отсутствие вредных привычек и экологичная обстановка, в том числе чистота воздуха;
- окружающая среда и регион проживания;
- социальные связи, высокий социально-экономический статус;
- ментальное благополучие и способность сопротивляться стрессу (resiliency), оптимизм, наличие дела или цели в жизни.

Кроме того, важное значение для долгожительства имеет женский пол.

Оценка стратегий продления жизни с помощью клинических исследований сильно затруднена ввиду необходимости длительного периода наблюдений. В связи с этим ученым приходится использовать суррогатные маркеры, отражающие уровни общего здоровья и степень контроля различных факторов риска. Новые возможности открывает методология оценки биологического возраста. В настоящий момент она не совершенна (погрешность составляет около 4 лет). Определять возраст помогают различные биологические «часы»: микробиомные [4], биохимические (по системе PhenoAge и протеомные [5]) и эпигенетические (например, С. Хорвата и Г. Ханнума), а также основанные на данных магнитно-резонансной томографии всего тела [6]. Снижение фенотипического/эпигенетического возраста на фоне тех или иных интервенций потенциально может транслироваться в увеличение продолжительности жизни.

В большинстве работ по изучению взаимосвязи указанных выше факторов с долголетием учтена лишь одна характеристика (влияние на продолжительность жизни либо генетических факторов, либо цели в жизни, либо др.). Комплексный анализ воздействия нескольких факторов на активное долголетие практически не проводили.

Цель — проанализировать генетические факторы, соотнесенные с клиническими характеристиками и фенотипическим возрастом в когорте людей, ведущих здоровый образ жизни, а также выявить ранее неизвестные взаимосвязи между клиническими характеристиками и генетическими факторами.

МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое одномоментное исследование. Проведен ретроспективный анализ результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования участников программ оздоровления на базе курорта превентивной медицины «Первая Линия». Критериями включения в исследование были удовлетворительное состояние обследуемого, отсутствие клинически-значимых, острых инфекционных заболеваний и обострения хронической болезни. Анализировали:

- клинические характеристики, включая индекс массы тела, уровень артериального давления (АД), наличие вредных привычек, семейный анамнез и др.;
- спектр лабораторных параметров, в том числе индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), показатели липидного спектра, уровни витаминов B_6, B_9, B_{12}, D(25)OH[1], гомоцистеина, С-реактивного белка, активность трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, скорость клубочковой фильтрации, уровни электролитов, ферритина, тиреотропного гормона, кортизола, адренокортикотропного гормона, тестостерона, пролактина, фибриногена, а также клинические анализы крови, мочи и кала;
- результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости, почек, сердца, щитовидной железы, брахиоцефальных артерий.

На основании данных клинического и биохимического анализов крови с помощью системы PhenoAge [7] по стандартной методике рассчитывали фенотипический возраст.

Генетический полиморфизм определяли с применением технологии коммерчески разработанных биочипов. Анализировали полиморфизм генов (222 однонуклеотидных варианта), по опубликованным научным данным, потенциально связанный с кардиометаболическими рисками (Приложение 1, DOI: 10.17816/mechnikov687046-4358221).

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета программ R 4.4.0 (Bell Laboratories, Новая Зеландия и США) При описании исходных данных количественные показатели приводили в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q_1; Q_3]).

[1] Метаболит витамина D.

Качественные данные описывали в виде количества пациентов с полученным значением и доли этого значения в общем количестве пациентов в процентах. Различия между двумя выборками по количественным значениям определяли при помощи критерия Манна–Уитни. Для поиска различий в выборках по качественным переменным применяли точный критерий Фишера. Критический уровень значимости при проверке гипотез принимали равным 0,05. При множественных сравнениях значимость определяли методом Холма–Бонферрони. Для выявления взаимосвязи генетического полиморфизма с кардиометаболическими факторами риска и фенотипическим возрастом использовали корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции Спирмена. Соответствие выборочного распределения генотипов проверяли равновесием Харди–Вайнберга.

Таблица 1. Генетический полиморфизм, коррелирующий с фенотипическим возрастом и параметрами, значимыми для сохранения активного долголетия
Table 1. Genetic polymorphism correlating with phenotypic age and parameters significant for maintaining active longevity

Параметр	Ген	Полиморфизм	
Фенотипический возраст	*AQP3*	rs17553719	T>C
	CALCR	rs1801197	A>G
	DRD4	rs1800955	T>C
	MC4R	rs17782313	T>C
	CYP19A1	rs2470152	A>G
Систолическое артериальное давление	*TNFAIP3*	rs6920220	G>A
	LEPR	rs1137101	A>G
Диастолическое артериальное давление	*LEPR*	rs1137101	A>G
	TCF7L2	rs7903146	C>T
	TCF7L2	rs12255372	G>T
Индекс массы тела	*ADD1*	rs4961	G>T
Холестерин липопротеинов низкой плотности	*ADIPOQ*	rs266729	C>G
Холестерин липопротеинов высокой плотности	*ACTN3*	rs1815739	C>T
	ABCB1	rs1045642	G>A

Таблица 2. Взаимосвязь генетического полиморфизма и фенотипического возраста
Table 2. The relationship of genetic polymorphism and phenotypic age

Генетический полиморфизм (количество пациентов)		Фенотипический возраст, *Me* [Q_1; Q_3], лет	Уровень *p*
AQP3 rs17553719	T/C (*n*=4)	50,7 [48,8; 52,9]	0,023
	T/T (*n*=7)	40,8 [39,3; 43,2]	
CALCR rs1801197	A/A (*n*=5)	51,0 [49,4; 52,0]	0.045
	A/G (*n*=6)	41,6 [39,3; 43,6]	
CYP19A1 rs2470152	A/A (*n*=2)	41,1 [40,5; 41,8]	0,037; 0,066 между A/A и A/G
	A/G (*n*=6)	50,2 [45,4; 51,8]	0,643 между A/A и G/G
	G/G (*n*=4)	39,8 [34,7; 42,4]	0,066 между A/G и G/G
DRD4 rs1800955	T/C (*n*=5)	40,8 [39,8; 42,5]	0,034
	T/T (*n*=7)	49,4 [45,6; 51,5]	
MC4R rs17782313	T/C (*n*=3)	52,0 [51,5; 53,7]	0,012
	T/T (*n*=9)	42,5 [39,8; 44,0]	

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучены показатели 29 пациентов (15 женщин и 14 мужчин) в возрасте от 27 до 68 лет (средний возраст — 48±10,5 года). Среднее значение индекса массы тела составило 26±4,2 кг/м^2, систолического АД (САД) — 115±9 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — 72,5±7,8 мм рт. ст., общего холестерина — 5,4±1,12 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — 3,54±0,92 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — 1,5+0,58 ммоль/л, триглицеридов — 1,27±0,63 ммоль/л, глюкозы — 5,11±0,69 ммоль/л, инсулина — 12±8,1 мкЕд/мл, HOMA-IR — 2,83±1,98. Медиана уровня С-реактивного белка составляла 1,05 [0,59–1,50] мг/л, средняя толщина комплекса интима–медиа — 0,724±0,255 мм. Вредные привычки (курение сигарет) отмечены у 6 (20,7%) обследованных. Средний фенотипический возраст (оцененный по системе PhenoAge) составил 41,8±9,6 года.

Анализ полученных данных позволил выявить корреляционные связи между рядом однонуклеотидных вариантов генов и значимыми в аспекте поддержания высокого уровня здоровья параметрами и биомаркерами, отражающими кардиометаболическое состояние и фенотипический возраст.

Выделено 14 однонуклеотидные вариантов, ассоциированных с изменениями АД, дислипидемией, повышением массы тела, а также со снижением фенотипического возраста (табл. 1). Большая часть таких связей ранее не изучена или встречается в единичных публикациях.

Фенотипический возраст и ассоциированный с ним полиморфизм генов

Анализ показал, что с фенотипическим возрастом (оцененным по системе PhenoAge) связаны пять однонуклеотидных вариантов генов: rs17553719 гена *AQP3*, rs1801197 AgtG гена *CALCR*, rs2470152 AgtG гена *CYP19A1*, rs1800955 TgtC гена *DRD4*, rs17782313 TgtC гена *MC4R* (табл. 2).

Обнаружена связь фенотипического возраста с однонуклеотидным вариантом rs17553719 T>C гена *AQP3*. При данном полиморфизме аминокислота лейцин (L) в положении 277 белка водного канала аквапорина-3 (AQP3) заменяется на пролин (P). Медиана фенотипического возраста составила 50,7 [48,8; 52,9] года при наличии генотипа T/T и 40,8 [39,3; 43,2] года — при генотипе T/C (*p*=0,023).

Другим генетическим полиморфизмом, показавшим влияние на фенотипический возраст, стал rs1801197 гена

CALCR, кодирующий рецептор кальцитонина. Фенотипический возраст при генотипе A/A составил 51 год, что было статистически значимо выше (p=0,045) в сравнении с показателем при генотипе A/G (41,6 года).

Однонуклеотидный вариант rs2470152 гена *CYP19A1* отвечает за детоксикационную функцию ароматазы (CYP19A1). Принято считать, что аллель G полиморфизма rs700518 A>G гена *CYP19A1* связан с повышенной активностью CYP19A1 и более высокими уровнями эстрогенов, что может влиять на продолжительность жизни. В исследуемой группе пациенты с генотипом A/G показали медиану фенотипического возраста 50,2 года, при генотипе G/G — 39,8 года, при A/A — 41,1 года (p=0,037).

Полиморфизм rs1800955 T>C гена дофаминового рецептора D4 (*DRD4*) приводит к замене аминокислоты валина (V) на аланин (A) в положении 7. DRD4 играет важную роль в регуляции внимания, вознаграждения и мотивации, являясь одним из пяти подтипов дофаминовых рецепторов. В исследовании установлено, что фенотипический возраст был статистически значимо ниже у пациентов с генотипом T/C полиморфизма rs1800955 гена *DRD4*, чем у лиц с генотипом T/T (p=0,034).

При полиморфизме гена *MC4R* rs17782313 T>C аминокислота изолейцина (I) заменяется на треонин (T) в положении 251 меланокортинового рецептора (MC4R). Как представлено в табл. 2, носительство канонического аллеля T/T в полиморфизме rs17782313 гена *MC4R* ассоциировано со снижением фенотипического возраста на 9,5 года (p=0,012).

Уровень артериального давления и генетический полиморфизм

Связь с САД определена у полиморфизма rs6920220 гена *TNFAIP3* (G>A). Медиана САД у носителей его гетерозиготного варианта (G/A) составила 130 [120; 130] мм рт. ст., что было статистически значимо выше, чем у носителей гомозиготного полиморфизма дикого типа G/G (115 [111; 119] мм рт. ст.), разница — 15 мм рт. ст. (p=0,025) (табл. 3) Пациенты с гомозиготным вариантом по минорному аллелю в выборке не идентифицированы.

Статистическая значимость различий по САД между подгруппами пациентов с разными генотипами свидетельствует о статистически значимой связи САД с однонуклеотидным вариантом rs6920220 гена *TNFAIP3*.

Другим генетическим полиморфизмом, связанным с уровнем АД, был rs1137101 гена рецептора лептина (*LEPR*). Его генотип G/G ассоциирован с более высокими значениями как САД, так и ДАД (табл. 3 и 4) — p=0,040 и p=0,027 соответственно.

С уровнем ДАД показали также ассоциацию однонуклеотидные варианты rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*. Ген *TCF7L2* кодирует транскрипционный фактор, являющийся компонентом Wnt-сигнального каскада. Более высоким в пределах референсных значений уровень ДАД (80 мм рт. ст.) был у носителей гетерозиготных вариантов полиморфизма (T/C) — p=0,009 и p=0,041 соответственно (табл. 4).

Таблица 3. Взаимосвязь генетического полиморфизма и уровня систолического артериального давления
Table 3. The relationship of genetic polymorphism and systolic blood pressure

Генетический полиморфизм (количество пациентов)		Систолическое артериальное давление, *Me* [Q_1; Q_3], мм рт. ст.	Уровень *p*	
TNFAIP3 rs6920220	G/A (n=5)	130 [120; 130]	0,025	
	G/G (n=4)	115 [111; 119]		
LEPR rs1137101	A/A (n=4)	120 [120; 121]	0,040	0,059 между A/A и A/G
	A/G (n=3)	110 [110; 112]		0,225 между A/A и G/G
	G/G (n=4)	130 [126; 130]		0,059 между A/G и G/G

Таблица 4. Взаимосвязь генетического полиморфизма и уровня диастолического артериального давления
Table 4. The relationship of genetic polymorphism and the level of diastolic blood pressure

Генетический полиморфизм (количество пациентов)		Диастолическое артериальное давление, *Me* [Q_1; Q_3], мм рт. ст.	Уровень *p*	
LEPR rs1137101	A/A (n=4)	70,0 [70,0; 72,5]	0,027	0,186 между A/A и A/G
	A/G (n=3)	70,0 [65,0; 70,0]		0,061 между A/A и G/G
	G/G (n=4)	80,0 [80,0; 80,0]		0,054 между A/G и G/G
TCF7L2 rs7903146	C/C (n=4)	70,0 [70,0; 70,0]	0,009	0,014 между C/C и T/C
	T/C (n=5)	80,0 [80,0; 80,0]		0,157 между C/C и T/T
	T/T (n=2)	65,0 [62,5; 67,5]		0,024 между T/C и T/T
TCF7L2 rs12255372	G/G (n=4)	70,0 [70,0; 70,0]	0,041	0,024 между G/G и T/G
	T/G (n=4)	80,0 [80,0; 80,0]		1,000 между G/G и T/T
	T/T (n=3)	70,0 [65,0; 75,0]		0,117 между T/G и T/T

Индекс массы тела и полиморфизм rs4961 G>T гена *ADD1*

Выявлена связь индекса массы тела с полиморфизмом rs4961 G>T гена *ADD1* (табл. 5). Ген *ADD1* кодирует белок аддуцин-1, входящий в структуру клеточной мембраны, его функцию связывают с регуляцией проницаемости клеточной мембраны, в частности, для ионов натрия. Полученные данные демонстрируют более высокий индекс массы тела при генотипе G/G, чем при генотипе T/G (p=0,034).

Таблица 5. Взаимосвязь полиморфизма rs4961 G>T гена *ADD1* и индекса массы тела

Table 5. Relationship of polymorphism of the ADD1 rs4961 G>T gene and body mass index

Генетический полиморфизм (количество пациентов)		Индекс массы тела, *Me* [Q_1; Q_3], кг/м^2	Уровень *p*
ADD1 rs4961	G/G (*n*=4)	29,8 [28,8; 31,6]	0,034
	T/G (*n*=3)	25,9 [23,9; 27,0]	

Таблица 6. Взаимосвязь полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности

Table 6. Relationship between the polymorphism of the *ADIPOQ* rs266729 gene and low-density lipoprotein cholesterol levels

Генетический полиморфизм (количество пациентов)		Холестерин липопротеинов низкой плотности, *Me* [Q_1; Q_3], ммоль/л	Уровень *p*
ADIPOQ rs266729	C/C (*n*=7)	3,47 [3,29; 3,74]	0,019
	C/G (*n*=5)	2,88 [1,70; 3,05)]	

Таблица 7. Взаимосвязь генетического полиморфизма и уровня холестерина липопротеинов высокой плотности

Table 7. Relationship of genetic polymorphisms and high-density lipoproteincholesterol levels

Генетический полиморфизм (количество пациентов)		Холестерин липопротеинов высокой плотности, *Me* [Q_1; Q_3], ммоль/л	Уровень *p*	
ABCB1 rs1045642	A/A (*n*=6)	1,06 [0,91; 1,11]	0,031	
	A/G (*n*=5)	1,63 [1,63; 1,65]		
ACTN3 rs1815739	C/C (*n*=3)	1,65 [1,64; 1,73]	0,026	0,060 между C/C и T/C
	C/T (*n*=6)	1,06 [0,91; 1,10]		0,139 между C/C и T/T
	T/T (*n*=2)	1,38 [1,25; 1,50]		0,139 между C/T и T/T

Холестерин липопротеинов низкой и высокой плотности и генетический полиморфизм

Уровень холестерина ЛПНП показал связь с полиморфизмом rs266729 C>G гена *ADIPOQ* (табл. 6). Ген *ADIPOQ* кодирует гормон адипонектин, синтезируемый и секретируемый жировой тканью и влияющий на уровни триглицеридов, аполипопротеинов A и B (белковых компонентов ЛПВП и ЛПНП соответственно). Уровень холестерина ЛПНП у носителей гетерозиготного C/G полиморфизма rs266729 гена *ADIPOQ* оказался статистически значимо ниже (2,88 [1,70; 3,05)] ммоль/л), чем у носителей гомозиготного C/C (3,47 [3,29; 3,74] ммоль/л) (*p*=0,019).

В отношении ЛПВП выявлено влияние генетического полиморфизма *ABCB1* rs1045642 и *ACTN3* rs1815739.

ЛПВП у носителей гомозиготы A/A (*n*=6) полиморфизма rs1045642 гена *ABCB1* составили 1,06 [0,91; 1,11] ммоль/л, что статистически значимо выше уровня ЛПВП у носителей гетерозиготы A/G (*n*=5) — 1,63 [1,63;1,65] ммоль/л (*p*=0,031). Носитель G/G в данном исследовании встретился только один, со значением ЛПВП 1,11 ммоль/л (не включен в расчеты) (табл. 7).

Однонуклеотидный полиморфизм rs1815739 гена *ACTN3* оказался связан с измененными уровнями ЛПВП. При генотипе C/C (*n*=3) ЛПВП показали наибольшее значение 1,65 [1,64; 1,73] ммоль/л, носители C/T (*n*=6) продемонстрировали наименьшее значение 1,06 [0,91; 1,10] ммоль/л, а при генотипе T/T (*n*=2) ЛПВП составили 1,06 [0,91; 1,11] ммоль/л (*p*=0,026) (табл. 7). При попарном сравнении с учетом поправки на множественные сравнения статистически значимые отличия не обнаружены, при этом наименьшее значение *p*=0,060 получено при сравнении показателей при генотипах C/C и C/T.

ОБСУЖДЕНИЕ

В научных исследованиях по изучению механизмов старения и возможностей влияния на увеличение продолжительности жизни важная роль отведена анализу взаимосвязи между генетическими факторами (в том числе полиморфизмом ДНК), долголетием и возраст-ассоциированными заболеваниями. Наследственность вместе с окружающей средой являются основными факторами, определяющими продолжительность жизни и биологический возраст индивидуума. Принято считать, что роль факторов окружающей среды и образа жизни в большей степени важна в молодости, тогда как с возрастом более значимым становится генетический компонент. Полногеномные исследования выявили участие около 57 генных локусов, связанных с продолжительностью жизни. При этом наследуемость продолжительности жизни человека оценивают в 15–40% [9].

На современном этапе поиска путей влияния на продолжительность жизни перспективно определение молекулярно-генетических основ долголетия путем тестирования полиморфизма генов, кодирующих белки, участвующих в путях регуляции обменных и других процессов, влияющих на продолжительность жизни, ранее обнаруженных в модельных организмах. В представленном исследовании проанализированы полиморфизм генов (222 однонуклеотидных варианта), фенотипический возраст и коррелирующие с ними параметры у 29 обследованных пациентов без клинически значимой патологии.

Генетический полиморфизм и фенотипический возраст

Фенотипический возраст продемонстрировал зависимость от полиморфизма rs17553719 гена *AQP3*. Этот ген регулирует водный и осмотический гомеостаз. Его роль в организме до конца не изучена, но некоторые исследования позволили предположить, что он может влиять

на транспорт воды через AQP3. Считают, что аллель C полиморфизма rs17553719 T>C гена *AQP3* связан с повышенным транспортом воды через AQP3. Это может приводить к улучшению гидратации различных тканей, в том числе кожи, и снижению риска развития ксероза (сухости кожи). Показано также, что выявление этого полиморфизма может помочь персонализировать программу ухода за кожей и добиться существенных результатов в улучшении ее свойств [10]. Однако другие работы не показали значительного влияния данного полиморфизма на транспорт воды через AQP3. Необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять, как этот полиморфизм влияет на функцию AQP3 и состояние кожи.

Аквапориновая система до настоящего времени остается изученной не полностью. Последние данные показывают, что она вовлечена в обезвреживание свободных радикалов (пероксипорины обеспечивают транспорт H_2O_2, в том числе через мембраны митохондрий) и повышение доступности оксида азота, а ее правильное функционирование, вероятно, ассоциировано со снижением уровня воспаления [8]. Нарушение регуляции функции пероксипоринов может привести к окислительному стрессу и в конечном итоге к гибели клетки [8]. Эти изменения потенциально могут повышать фенотипический (биологический) возраст у носителей аллеля T/C rs17553719. С точки зрения авторов настоящей статьи, это один из наиболее важных результатов работы, обусловливающих важность исследований в этом направлении.

Механизмы, связывающие полиморфизм rs1801197 гена *CALCR*, кодирующего рецептор кальцитонина CALCR, с фенотипическим возрастом, подлежат дальнейшему изучению. Показано, что неканонические однонуклеотидные варианты этого гена могут повышать риск развития мочекаменной болезни и остеопороза [13].

Генетический полиморфизм rs2470152 отвечает за детоксикационную функцию ароматазы (CYP19A1). Считают, что аллель G однонуклеотидного варианта rs700518 A>G гена *CYP19A1* (по данным ClinVar) связан с повышенной активностью ароматазы CYP19A1 и более высокими уровнями эстрогенов, что может влиять на продолжительность жизни. Единственной найденной релевантной работой об rs2470152 было китайское исследование, показавшее повышение риска развития депрессии у пациентов с генотипом AA (расцененным как рецессивный) [11].

Роль полиморфизма rs1800955 гена *DRD4*, кодирующего дофаминовый рецептор, вероятно, связана с изменением физиологических эффектов дофамина. Ранее было показано, что аллель 7R гена *DRD4* ассоциирован с долгожительством в популяционных исследованиях и на биологических моделях (нокаутированные по *DRD4* мыши демонстрировали снижение продолжительности жизни на 7–9%) [12].

Считают, что аллель T полиморфизма rs1800955 T>C гена *DRD4* определяет повышенную чувствительность к дофамину. Это может приводить к усилению эффектов нейромедиатора, таких как улучшение внимания и мотивации, а также к повышенному риску развития расстройств, связанных с дофамином: синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также зависимости от веществ. С полиморфизмом rs1800955 T>C гена *DRD4* связывают риск развития некоторых заболеваний (болезни Паркинсона и шизофрении). Однако в других работах его значимого влияния на чувствительность к дофамину или связанные с ним изменения поведения не выявлено. Необходимы дополнительные исследования для оценки роли этого полиморфизма в изменении функции *DRD4* и его влияния на биологический возраст.

Известно, что MC4R является G-белок-связанным рецептором, играющим важную роль в регуляции аппетита и энергетического гомеостаза.

В полиморфизме rs17782313 T>C гена *MC4R* аллель C связывают с повышенной активностью *MC4R*, что усиливает эффекты MC4R, такие как подавление аппетита и увеличение энергетических затрат. В результате аллель C может быть связан с более низким риском развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Кроме того, показана связь полиморфизма rs17782313 T>C гена *MC4R* с ответом на лечение некоторыми препаратами для похудения. Ученые пытались воздействовать на систему MC4R для снижения массы тела. В исследовании на мышиной модели модификация гена *MC4R* приводила к увеличению продолжительности жизни. Нокаутированные по *MC4R* мыши служат одной из моделей ожирения, продолжительность их жизни снижается на 36% [14].

Генетический полиморфизм, ассоциированный с изменением уровня артериального давления

Контроль и достижение целевых значений АД является ключевым звеном профилактики инсульта, что обусловливает важность исследования генетических факторов, влияющих на этот показатель. Несмотря на большие успехи в этом направлении, существенная часть «генетики» артериальной гипертензии остается скрытой.

TNFAIP3 — это ген, кодирующий белок, называемый TNF[1]-альфа-индуцированным белком 3, снижающим воспаление через ингибирование ядерного фактора каппа би. В настоящем исследовании полиморфизм G/A rs6920220 гена *TNFAIP3* был ассоциирован с существенным повышением САД (на 15 мм рт. ст). Ранее таких данных не получали. При этом предположена связь полиморфизма rs6920220 гена *TNFAIP3* с риском воспалительных заболеваний, в том числе иммунной природы (ревматоидного артрита). Отмечено также снижение выживаемости пациентов с генотипом AA этого полиморфизма при сепсисе [15].

[1] Фактор некроза опухоли.

Системное воспаление может вносить существенный вклад в изменение сосудистого тонуса и развитие артериальной гипертензии. В сложном патогенезе этого процесса одним из звеньев может быть снижение ингибирующего потенциала TNFAIP3 (ввиду наличия полиморфизма) на систему ядерного фактора каппа би. В научной литературе не найдены данные, показывающие эту взаимосвязь.

Роль лептина в регуляции сосудистого тонуса, особенно при наличии ожирения, изучена. О вкладе полиморфизма rs1137101 гена *LEPR* в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии опубликованы разнородные данные: в ряде работ показана его ассоциация с повышением АД, тогда как в других — такая зависимость не найдена [16].

Полиморфизм гена транскрипционного фактора Wnt-сигнального каскада *TCF7L2* в настоящей работе был ассоциирован с существенным изменением ДАД. Другие авторы показали его взаимосвязь (в том числе, rs12255372) с повышением риска развития сахарного диабета и ишемической болезни сердца [17].

Генетический полиморфизм, ассоциированный с нарушениями липидного обмена

Нарушения липидного обмена являются одним из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящей работе фенотипический возраст коррелировал с индексом массы тела и уровнем холестерина в плазме крови. Выявлены связи индекса массы тела с полиморфизмом гена *ADD1* rs4961, а также холестерина ЛПВН и ЛПНП — с однонуклеотидными вариантами rs1045642 гена *ABCB1*, rs1815739 гена *ACTN3* и rs266729 гена *ADIPOQ*.

ABCB1, известный также как P-гликопротеин (P-gp) — представитель семейства аденозинтрифосфат-связывающих кассетных переносчиков (ABC), включающего около 50 различных транспортеров, участвующих во многих патофизиологических процессах. Так, кассетный транспортер ABCA1 играет важную роль в организации клеточного оттока фосфолипидов и холестерина к аполипопротеину A1, таким образом, проявляя важные антиатерогенные свойства.

Будучи белковым продуктом гена множественной лекарственной устойчивости-1 (*MDR1*), ABCB1 высоко экспрессируется в тканях, отвечающих за организацию фармакологических барьеров организма, таких как кишечник, печень и гематоэнцефалический барьер. ABCB1 работает как эффлюксный насос, «выдавливая» из клеток широкий спектр липофильных молекул, включая многочисленные лекарственные препараты. Изучение ABCB1 в основном касалось его участия в общеизвестном явлении лекарственной устойчивости, в том числе к противоопухолевым и противовирусным препаратам. Некоторые исследования показали, что аллель A полиморфизма rs1045642 G>A гена *ABCB1* связан с повышенным транспортом лекарственных средств, опосредованным ABCB1, что может обусловливать снижение эффективности лекарственных средств-субстратов для ABCB1. Показано также, что полиморфизм не только гена *ABCA1*, но и гена *ABCB1* может влиять на обмен липидов. В общей популяции алипопротеин A1 (ключевой компонент ЛПВП) составляет соответственно 1,61±0,03 ммоль/л, 1,64±0,02 и 1,72±0,03 ммоль/л для носителей аллелей CC, CT и TT гена *ABCB1* (p=0,005) [19].

ACTN3 — ген, кодирующий белок актинин-3, входящий в структуру скелетных мышц и обеспечивающий их функционирование. Полиморфизм rs1815739 гена *ACTN3* связан с измененными уровнями ЛПВП. Ранее было показано, что у здоровых людей с генотипом CC rs1815739 уровень ЛПВП выше, чем у людей с генотипами TT или CT (1,6±0,3 против 1,4±0,2 ммоль/л; p <0,01), также у первых отмечали более высокий уровень адипонектина. Точный механизм влияния rs1815739 на уровень ЛПВП до конца не изучен. Однако считают, что генотипы, отличные от CC, могут проявляться снижением активности актинина-3, что приводит к замедлению транспорта ЛПВП из печени в кровоток. Показано также, что генотип C/C ассоциирован с лучшим профилем кардиометаболического здоровья, в частности с повышением пикового потребления кислорода на 15%, и с небольшим (не выходящим за пределы оптимального) повышением АД, что было расценено как физиологическое повышение тонуса сосудов [20].

Во многих работах показано, что наличие однонуклеотидных вариантов гена *ADIPOQ*, кодирующего адипонектин (rs266729 C>A, C>G, C>T), может существенно снижать синтез адипонектина. Снижение синтеза адипонектина, в свою очередь, приводит к повышению триглицеридов, аполипопротеина B (основного структурного компонента ЛПНП), а также к понижению концентраций антиатерогенных аполипопротеина A и ЛПВП. В данном случае показатели настоящего исследования соответствуют результатам, полученным в других работах [21].

Генетический полиморфизм и индекс массы тела

Полиморфизм rs4961 (G>T) гена *ADD1* связан с существенным повышением риска ожирения (в 2 раза), диабета и артериальной гипертензии (в 4 раза). По опубликованным данным, повышение риска ассоциировано с гомозиготным вариантом генотипа TT [18]. Полученные данные показали существенно более высокий индекс массы тела в случаях генотипа G/G (на 3,9 кг/м^2 выше, чем при T/G; p=0,034). Вероятно, различие результатов обусловлено недостаточно большой выборкой обследованных.

Научные изыскания в области профилактики старения с использованием широкого спектра различных

биомаркеров, в том числе молекулярно-генетических, высоко актуальны. Так, в недавно опубликованном в авторитетном журнале Nature Aging проспективном исследовании [22] (*n*=108 при медиане наблюдения 1,7 года) изучена роль широкого спектра молекулярно-генетических, протеомных, метаболомных, мирокробиомных, цитокиновых и биохимических маркеров в процессе старения. Показано, что старение происходит нелинейно — оно существенно ускоряется сначала в возрасте примерно 44 лет, затем — около 60 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск методов, позволяющих замедлить старение, является одним из важнейших направлений развития биомедицины. Успешность новых технологий в этой области во многом зависит от реализации мультидисциплинарного подхода, совмещающего различные сферы: клиническую, генетическую, мультиомиксную (в том числе метаболомную), микробиомную, иммунную, психологическую и др.

Проводимые в течение десятилетий научные исследования не привели в настоящее время к созданию геропротектора, готового к применению в клинической практике. Ситуацию может изменить новая, более точная методология оценки возраста, близкого к биологическому (фенотипического, эпигенетического и др).

Определение ассоциаций между фенотипическим возрастом и генетическим полиморфизмом необходимо для поиска новых механизмов старения и мишеней для геропротекторов. В настоящей работе показаны ассоциации между фенотипическим возрастом и полиморфизмом генов, кодирующих водный канал аквапорин-3, рецептор кальцитонина, цитохром CYP19A1, дофаминовый рецептор D4, а также меланокортиновый рецептор. Выявлены новые взаимосвязи между рядом однонуклеотидных вариантов генов и показателями кардиометаболического здоровья. Ограничением представленного исследования было относительно небольшое количество пациентов.

Высоко актуально продолжение изучения роли выявленных в ходе исследования генетических факторов в процессе старения и поддержании активного долголетия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Я.И. Ашихмин, А.К. Ратникова — определение концепции, проведение исследования, анализ данных, написание черновика, пересмотр и редактирование рукописи; Н.В. Самбурова — анализ данных, написание черновика рукописи; Е.В. Зятенкова — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; Е.А. Трофимов — пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Тишков — анализ данных. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Благодарности. Авторы выражают благодарность идеологу курорта «Первая Линия» Марии Олеговне Грудиной за создание эффективной рабочей среды для сбора и анализа данных, необходимых для выполнения данной работы.

Этическая экспертиза. Заключение этического комитета не получено ввиду того, что все участники подписали информированные добровольные согласия о том, что информация о проведенных им обследованиях может быть использована в научных целях (строго в деперсонализированном виде).

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке компании ООО «Лайф Энерджи Санкт-Петербург». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье и Приложении 1 к ней (DOI: 10.17816/mechnikov687046-4358221).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент и один внутренний рецензент из состава редакционной коллегии.

Приложение 1. Анализируемый генетический полиморфизм. DOI: 10.17816/mechnikov687046-4358221

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: Ya.I. Ashikhmin, A.K. Ratnikova: conceptualization, investigation, formal analysis, writing—original draft, writing—review & editing; N.V. Samburova: formal analysis, writing—original draft; E.V. Zyatenkova: formal analysis, writing—review & editing; E.A. Trofimov: writing—review & editing; A.V. Tishkov: formal analysis. All authors approved the version of the manuscript to be published, and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of it are appropriately reviewed and resolved.

Acknowledgments: The authors would like to thank Maria Grudina, the ideologist of the First Line Health Care Resort, for establishing an efficient work environment that facilitated the collection and analysis of the necessary data for this study.

Ethics approval: The study was not approved by an ethics committee because all participants provided written informed consent allowing their survey information to be used for research purposes in an anonymous form.

Funding sources: The study was supported by Life Energy St. Petersburg LLC. The organization was not involved in the selection of materials for publication, data analysis and interpretation.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: The authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data) in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are included in this article and its Appendix 1 (DOI: 10.17816/mechnikov687046-4358221).

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This work was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved one external reviewer and one internal reviewer from the Editorial Board.

Appendix 1. Analyzed genetic polymorphism.
DOI: 10.17816/mechnikov687046-4358221

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. An P, Wan S, Luo Y, et al. Micronutrient supplementation to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(24):2269–2285. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.048
2. Pignolo RJ. Exceptional human longevity. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):110–124. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.005
3. Cao C, Yang L, Xu T, et al. Trends in sexual activity and associations with all-cause and cause-specific mortality among US adults. *J Sex Med.* 2020;17(10):1903–1913. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.05.028
4. Nie P, Li Z, Wang Y, et al. Gut microbiome interventions in human health and diseases. *Med Res Rev.* 2019;39(6):2286–2313. doi: 10.1002/med.21584
5. Argentieri MA, Xiao S, Bennett D, et al. Proteomic aging clock predicts mortality and risk of common age-related diseases in diverse populations. *Nat Med.* 2024;30(9):2450–2460. doi: 10.1038/s41591-024-03164-7
6. Salih A, Nichols T, Szabo L, et al. Conceptual overview of biological age estimation. *Aging Dis.* 2023;14(3):583–588. doi: 10.14336/AD.2022.1107
7. Kuo C-L, Pilling LC, Liu Z, et al. Genetic associations for two biological age measures point to distinct aging phenotypes. *Aging Cell.* 2021;20(6):e13376. doi: 10.1111/acel.13376
8. Tamma G, Valenti G, Grossini E, et al. Aquaporin membrane channels in oxidative stress, cell signaling, and aging:recent advances and research trends. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1501847. doi: 10.1155/2018/1501847
9. Morris BJ, Willcox BJ, Donlon TA. Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2019;1865(7):1718–1744. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.08.039
10. Geusen B, Rodrigues L, Matias R, et al. A double blinded, randomized, controlled split-face study to investigate the efficacy of a tailor-made anti-ageing skin care regimen adapted to a genetic skin ageing risk profile. *J Clin Exp Dermatol Res.* 2020;11(4):1–11. doi: 10.35248/2155-9554.20.11.527
11. Yang Y, Yan H, Kong Y, et al. CYP19A1 rs2470152 polymorphism increases susceptibility to depression in Chinese Han population. *Neurosci Lett.* 2019;713:134490. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134490
12. Grady DL, Thanos PK, Corrada MM, et al. DRD4 genotype predicts longevity in mouse and human. *J Neurosci.* 2013;33(1):286–291. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3515-12.2013
13. Mitra P, Guha M, Ghosh S, et al. Association of calcitonin receptor gene (CALCR) polymorphism with kidney stone disease in the population of West Bengal, India. *Gene*. 2017;622:23–28. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.033
14. Tucker K, Overton JM, Fadool DA. Kv1. 3 gene-targeted deletion alters longevity and reduces adiposity by increasing locomotion and metabolism in melanocortin-4 receptor-null mice. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(8):1222–1232. doi: 10.1038/ijo.2008.77
15. Jiménez-Sousa MÁ, Fadrique A, Liu P, et al. *TNFAIP3, TNIP1,* and *MyD88* polymorphisms predict septic-shock-related death in patients who underwent major surgery. *J Clin Med.* 2019;8(3):283. doi: 10.3390/jcm8030283
16. Li Y, Zheng H, Yang J, et al. Association of genetic variants in Leptin, leptin receptor and adiponectin with hypertension risk and circulating Leptin/Adiponectin changes. *Gene*. 2023;853:147080. doi: 10.1016/j.gene.2022.147080
17. Limardi PC, Oktavianthi S, Priliani L, et al. Transcription factor 7-like 2 single nucleotide polymorphisms rs290487 and rs290481 are associated with dyslipidemia in the Balinese population. *Peer J*. 2022;10:e13149. doi: 10.7717/peerj.13149
18. Sousa AC, Mendonça MI, Pereira A, et al. Synergistic association of genetic variants with environmental risk factors in susceptibility to essential hypertension. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2017;21(10):625–631. doi: 10.1089/gtmb.2017.0048
19. Sałacka A, Bińczak-Kuleta A, Kaczmarczyk M, et al. Possible association of ABCB1:c.3435T>C polymorphism with high-density-lipoprotein-cholesterol response to statin treatment – a pilot study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2014;14(3):144–149. doi: 10.17305/bjbms.2014.3.43
20. Nirengi S, Fujibayashi M, Tsuzaki K, et al. ACTN3 gene R577X polymorphism associated with high-density lipoprotein cholesterol and adiponectin in rugby players. *Endocr Pract.* 2016;22(7):786–790. doi: 10.4158/EP15963.OR
21. Zheng Y-T, Xiao T-M, Wu C-X, et al. Correlation of adiponectin gene polymorphisms *rs266729* and *rs3774261* with risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:798417. doi: 10.3389/fendo.2022.798417
22. Shen X, Wang C, Zhou X, et al. Nonlinear dynamics of multi-omics profiles during human aging. *Nat Aging.* 2024;4(11):1619–1634. doi: 10.1038/s43587-024-00692-2

ОБ АВТОРАХ

*** Ашихмин Ярослав Игоревич**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 109028, Москва, Покровский б-р, д. 6/20, стр. 2;
ORCID: 0000-0002-1243-5701; eLibrary SPIN: 3871-1099;
e-mail: ya.ashikhmin@gmail.com

Самбурова Наталья Викторовна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-4564-8439; eLibrary SPIN: 9084-7676;
e-mail: nsamburova@bk.ru

Зятенкова Елена Витальевна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-7775-1393; eLibrary SPIN: 4837-3152;
e-mail: EZiatenkova@gnicpm.ru

Трофимов Евгений Александрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3236-4485; eLibrary SPIN: 4358-1663;
e-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

Тишков Артем Валерьевич, канд. физ.-техн. наук;
ORCID: 0000-0002-4282-8717; eLibrary SPIN: 4842-5733;
e-mail: artem.tishkov@gmail.com

Ратникова Анна Константиновна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-3279-6448; eLibrary SPIN: 4086-7164;
e-mail: a.ratnikova@hcresort.ru

AUTHORS INFO

*** Yaroslav I. Ashikhmin**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 6/20 Pokrovsky Blvd, build 2, Moscow, 109028, Russia;
ORCID: 0000-0002-1243-5701; eLibrary SPIN: 3871-1099;
e-mail: ya.ashikhmin@gmail.com

Natalia V. Samburova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-4564-8439; eLibrary SPIN: 9084-7676;
e-mail: nsamburova@bk.ru

Elena V. Zyatenkova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-7775-1393; eLibrary SPIN: 4837-3152;
e-mail: EZiatenkova@gnicpm.ru

Evgeniy A. Trofimov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3236-4485; eLibrary SPIN: 4358-1663;
e-mail: evgeniy.trofimov@szgmu.ru

Artem V. Tishkov, Cand. Sci. (Physics and Technics);
ORCID: 0000-0002-4282-8717; eLibrary SPIN: 4842-5733;
e-mail: artem.tishkov@gmail.com

Anna K. Ratnikova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-3279-6448; eLibrary SPIN: 4086-7164;
e-mail: a.ratnikova@hcresort.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author