

КУРЕНИЕ И ТЕМПЫ СТАРЕНИЯ ОРГАНИЗМА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-86-91

УДК: 613.98, 613.84

Гиляревский С.Р., Ерусланова К.А., Ткачева О.Н.

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия

Резюме

Статья представляет собой обзор, посвященный оценке влияния курения на здоровье и темпы старения в разные периоды жизни человека. В работе рассматривается связь между курением и различными маркерами старения, приводятся данные исследований менделевского типа, в ходе которых оценивали вклад генетических факторов в предрасположенность к курению и влияние генетических факторов на длину теломер. Отдельно в работе рассматривается влияние курения на старение головного мозга и старение лица. Приводятся данные о важности своевременного прекращения курения с целью замедления темпов старения.

Ключевые слова: курение; старение; длина теломер.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Ерусланова К.А., Ткачева О.Н. Курение и темпы старения организма: современное состояние вопроса. *Проблемы геронауки*. 2024; 2(6): 86–91. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-86-91

SMOKING AND THE RATE OF AGING: THE CURRENT STATE OF THE ISSUE

Gilyarevsky S.R., Eruslanova K.A., Tkacheva O.N.

Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

A narrative review was conducted to assess the impact of smoking on health and the rate of aging at different stages of a person's life. The relationship between smoking and various markers of aging was considered in the review. Data from a Mendelian-type study that assessed the genetic predisposition to smoking and the length of telomeres were presented. The effect of smoking on brain aging and facial aging was analyzed separately. Provided data highlights the significance of timely smoking cessation in slowing down the rate of aging.

Keywords: smoking; aging; telomere length.

For citation: Gilyarevsky S.R., Eruslanova K.A., Tkacheva O.N. Smoking and the rate of aging: the current state of the issue. *Problems of Geroscience*. 2024; 2(6): 86–91. DOI: 10.37586/2949-4745-2-2024-86-91

Высокая распространенность курения табака остается одной из важных проблем здравоохранения в большинстве стран мира, обуславливая увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований, а также увеличение риска смерти [1]. В целом в мире курение обуславливает около 6 млн смертей в год, большинство из которых преждевременные [2, 3]. Более того, результаты вторичного анализа данных об участниках исследования Finrisk Study свидетельствовали о том, что и у лиц пожилого возраста курение продолжает быть независимым фактором риска смерти [4]. Известно, что курение приводит к старению клеток [5], и предполагалось, что курение ускоряет биологическое старение.

ОЦЕНКА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ

Несмотря на то что результаты нескольких обсервационных исследований позволяли предполагать такой эффект курения [6], установить прямую причинно-следственную связь было достаточно трудно в ходе выполнения исследований с обычным протоколом, в связи с возможным влиянием на результаты большого числа вмешивающихся факторов [7]. Получение более надежных подтверждений причинно-следственной связи между курением и ускоренным старением было важно, так как могло стать основанием для внедрения программ по уменьшению распространенности курения с целью замедления процессов старения в популяции.

Исследования с применением менделевской рандомизации (далее — исследования менделевского типа) в настоящее время все чаще используют для того, чтобы оценить причинно-следственную связь между факторами риска и проявлениями заболевания. Особенно это важно в тех случаях, когда невозможно выполнение рандомизированного клинического исследования. Оценка связи между курением и показателями ускоренного старения в ходе выполнения обычных обсервационных исследований осложняется тем, что такая связь реализуется на поздних этапах жизни, что обуславливает влияние большого числа других факторов. Как указывалось ранее, в такой ситуации трудно четко оценить причинно-следственную связь между изучаемыми факторами или характеристиками из-за действия вмешивающихся факторов и возможной обратной причинно-следственной связи [7].

В исследование менделевского типа было включено 337 138 участников — жителей Великобритании европеоидной расы [8], информация о которых была занесена в базу данных UK Biobank (медиана возраста 58 лет, межквартильный диапазон — МКД от 51 до 63 лет; медиана индекса массы тела 26,7 кг/м², МКД от 24,1 до 29,9 кг/м²). Медиана индекса аппендикулярной тощей массы (иАТМ) составляла 0,85

(МКД от 0,72 до 1,02), а медиана силы сжатия кисти 29,0 кг (МКД от 22,5 до 39,0 кг). О быстром темпе ходьбы, среднем темпе и о медленной скорости ходьбы (по данным оценки с помощью носимого на кисти акселерометра) сообщили 40; 52,5 и 7,5% участников соответственно. Медиана продолжительности периода, в течение которого участники переносили умеренно выраженную или интенсивную физическую нагрузку, составляла 11,09 часа в неделю (МКД от 7,56 до 14,95 часа в неделю).

В целом в базе данных UK Biobank было установлено 377 из возможных 378 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms — SNP), которые были связаны с фенотипом регулярного курения (началом курения). Из каталога GWAS (Genome-wide association study) было выявлено 14 SNP, имеющих значительные геномные связи с другими фенотипами, такими как уровень образования, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования и индекс массы тела.

Была установлена статистически значимая связь между генетически прогнозируемым началом курения с более короткой длиной теломер ($p < 0,001$). Была также отмечена статистически значимая связь между генетически предсказанной вероятностью регулярного курения и менее высоким иАТМ ($p < 0,001$). Для показателя иАТМ причинно-следственная связь с курением оставалась статистически значимой по данным анализа чувствительности, при котором не учитывали SNP, которые имели связь с возможными вмешивающимися факторами. Была установлена также причинно-следственная связь между менее высоким темпом ходьбы и генетической предрасположенностью к курению ($p < 0,001$). Однако связь между генетической предрасположенностью к курению и силой сжатия кисти оказалась статистически незначимой ($p = 0,26$).

Результаты анализа данных об участниках исследования, который используется в обычных обсервационных исследованиях, были сходными с таковыми исследования менделевского типа и указывали на статистически значимую связь между курением в любое время в течение жизни и такими показателями, как длина теломер лейкоцитов, иАТМ, скорость ходьбы и продолжительность периода переносимости физической нагрузки средней или высокой интенсивности. И также не было отмечено статистически значимой связи между курением и силой сжатия кисти по данным анализа, выполненного с учетом возраста и пола участников, несмотря на то что сила сжатия кисти имела обратную связь с индексом курения [8].

Таким образом, на основании полученных данных авторы исследования делают вывод о том, что курение табака может быть причиной укорочения теломер, потери мышечной массы, замедления скорости ходьбы и низкой физической активности, т. е. курение действует на разные показатели ускоренного старения [8].

Представляет интерес ответ на вопрос, насколько независимо от действия других факторов риска курение влияет на скорость старения. Для ответа на такой вопрос можно обратиться к данным, полученным в ходе выполнения исследования, в котором использовали результаты 20 715 883 лабораторных анализов образцов крови 149 000 участников, из которых 49 000 курили [9]. С помощью глубокого анализа нейронных сетей изучали связь между преждевременным старением и курением с учетом таких «лабораторных факторов риска». Наиболее полная модель включала 24 показателя, включая курение. Полученные данные указывали на то, что уровень глюкозы в крови натощак и распределение ширины эритроцитов были наиболее сильными прогностическими факторами биологического возраста. Учет курения улучшал прогностическую ценность модели, хотя такой фактор не относился к пяти наиболее сильным прогностическим факторам ускоренного старения. Следует отметить, что курение увеличивало биологический возраст независимо от таких известных факторов риска, как концентрация глюкозы и холестерина в крови. У курящих женщин и мужчин достижение определенного биологического возраста наступало быстрее в 2 и 1,5 раза соответственно по сравнению с некурящими лицами такого же возраста. Следует также отметить, что после 55 лет темпы ускорения достижения биологического возраста достигали плато. Таким образом, полученные данные указывают на то, что курение ускоряет темпы старения вплоть до 55-летнего возраста, в большей степени у женщин и независимо от уровня глюкозы в крови натощак и концентрации холестерина [9]. Более высокие темпы биологического старения, обусловленные курением, стабилизируются после 55 лет.

СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И ДЛИНОЙ ТЕЛОМЕР

Для оценки связи между курением и длиной теломер был выполнен метаанализ клинических исследований [10]. Поиск статей для анализа выполняли по ключевым словам (smoking OR cigarette*) и (telomere OR telomeres) в базах данных MEDLINE (Ovid) и EMBASE (Ovid). В ходе выполнения анализа оценивали средние различия между длиной теломер в зависимости от курения, а также в зависимости от индекса курения, выраженного в пачко-годах. В целом в анализ было включено 30 исследований. Возможные систематические ошибки были установлены почти в 50% исследований. Результаты метаанализа свидетельствовали о том, что относительная длина теломер была меньше у куривших в любое время по сравнению с никогда не курившими (суммарная стандартная средняя разница -0,11 при 95% от -0,16 до -0,07). Кроме того, были установлены более короткие теломеры у куривших по сравнению с никогда не курившими и у курящих в настоящее время по сравнению с никогда не курившими или курившими ранее.

Полученные данные также свидетельствовали об обратной связи между индексом курения (в пачко-годах) и длиной теломер.

На основании выполненного метаанализа авторы сделали вывод о том, что длина теломер меньше у куривших когда-либо и никогда не куривших по сравнению с курящими в настоящее время, что может объяснять связь между интенсивностью и длительностью курения и связанными с возрастом болезнями [10].

Следует отметить, что употребление алкоголя также приводит к укорочению теломер, которое не зависит от курения. Такие данные, позволяющие предполагать причинно-следственную связь между употреблением алкоголя и укорочением теломер, были получены в ходе выполнения исследования менделевского типа, в котором использовали данные о 245 354 участниках исследования UK Biobank [11]. Так что чрезмерное употребление алкоголя, которое нередко сопровождается более интенсивным курением, по-видимому, также может приводить к дополнительному уменьшению длины теломер.

СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ СТАРЕНИЯ

Эпигенетические часы представляют собой метод оценки выраженности метилирования ДНК, которая связана со старением организма [12]. «Часы» первого поколения (например, HorvathAge и HannumAge) представляли собой наборы реагентов для анализа статуса метилирования ДНК, которые имеют сильную связь с хронологическим возрастом [13, 14]. При разработке «часов» второго поколения (например, GrimAge and PhenoAge), напротив, учитывали связанные с возрастом биомаркеры (например, концентрация креатинина и С-реактивный белок), поведенческие факторы (например, курение) и клинические исходы, включая смертность. Сходно Dunedin-PoAm38 представляет собой интегрированный показатель, разработанный для измерения скорости старения. При его разработке учитывали изменение биомаркеров и показатели состояния здоровья в течение 12 лет наблюдения. Были получены данные о том, что новые поколения измерения скорости старения, основанные на оценке метилирования ДНК, имеют более сильную прогностическую значимость для таких показателей, как общая смертность, развитие большого числа заболеваний старческой астенией [15, 16]. Имеются также данные о том, что указанные индикаторы более чувствительны к оценке влияния курения на темпы старения [15, 17, 18].

Данные о связи между оценкой скорости старения с помощью указанных ранее современных «часов», основанных на изменении метилирования ДНК, и курением в разные периоды жизни были получены в исследовании, в котором использовали данные участников VBS — Venous Blood Study (часть национальной программы HRS — Health and Retirement

Study), с репрезентативной выборкой жителей США старше 50 лет [19]. В работе провели анализ данных о 2978 участниках VBS; были доступны данные о том, курили ли они, информация о наличии у них определенных заболеваний и о том, живы ли они.

Учитывая важные последствия для здоровья пассивного курения (если курили родители), а также курения в юности, в ходе выполнения анализа важно было ответить на вопросы о том, как курение родителей влияло на вероятность курения в юности и взрослом периоде жизни. Кроме того, предполагалось установление патофизиологических звеньев, за счет которых курение в разные периоды жизни влияет на риск развития хронических заболеваний и смерти. Таким образом, в ходе выполнения данного исследования впервые оценивали взаимодействие между курением в течение жизни, развитием хронических заболеваний и смертностью от таких заболеваний и изменением эпигенетического возраста в репрезентативной национальной выборке лиц пожилого возраста.

При анализе связи между числом пачко-лет и риском развития рака или болезни легких было установлено, что изменения биологического возраста, измеренного с помощью «часов» GrimAgeAdj, определяли 32% и 38% такого риска соответственно. Кроме того, при оценке связи между курением в молодости и риском развития болезни легких было отмечено, что изменения эпигенетического возраста, оцениваемого с помощью «часов» GrimAgeAdj, обуславливали 11% такого риска. Начало курения в молодости влияло на вероятность развития болезни легких в более старшем возрасте за счет прямого влияния курения в молодости на ускоренное старение, оцениваемое с помощью GrimAgeAdj, а также за счет того, по крайней мере отчасти, что курение в молодости было связано с увеличением вероятности курения в более старшем возрасте, что в свою очередь связано с ускоренным старением, измеряемым с помощью GrimAgeAdj.

Результаты оценки влияния курения на скорость биологического старения, которые оценивали с помощью «часов» PhenoAgeAdj, менее убедительны. Ни один из непрямых эффектов числа пачко-лет на клинические исходы не достигал уровня статистической значимости, и ни один из непрямых эффектов начала курения в молодости на риск развития болезни легких, который определяли с помощью PhenoAgeAdj, также не был статистически значимым. Таким образом, в целом оценка с помощью «часов» PhenoAgeAdj не определяла связь между длительностью и интенсивностью курения и изменениями состояния здоровья.

В то же время использование в модели «часов» DunedinPoAm38Adj в целом были сходными с таковыми при использовании часов GrimAgeAdj. Как и для оценки с помощью «часов» GrimAgeAdj, были получены данные о том, что при раннем начале курения вероятность развития болезни легких в более поздние периоды жизни связана с ускоренным старением, которое оценивалось с помощью DunedinPoAm38Adj.

По крайней мере отчасти, такая связь могла быть обусловлена тем, что курение в молодости повышает вероятность курения в последующие периоды жизни.

СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И СТРУКТУРНЫМИ ПРИЗНАКАМИ СТАРЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Несмотря на появление все большего количества данных о влиянии курения на скорость старения многих органов, имеется лишь ограниченное число исследований, посвященных количественной оценке курения и особенно прекращения курения на признаки старения мозга. В одно из крупных исследований, выполненных для такой оценки, были включены данные о структурных характеристиках головного мозга 33 293 участников исследования UK Biobank [20]. Вначале с помощью метода машинного обучения анализировали изображения, полученные с помощью магнитно-резонансной томографии головного мозга 14 667 некурящих лиц, а затем 18 626 курящих. После этого оценивали связь между показателем BrainAge Gap, отражающим разницу между прогнозируемым и реальным возрастом и характеристиками курения. Далее проверяли гипотезу о наличии связи между курением и сниженными когнитивными функциями, а также влиянии на такую связь «возраста головного мозга».

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в среднем у куривших были более выраженные различия между прогнозируемым и реальным «возрастом головного мозга», оцениваемым по показателю BrainAge Gap (+0,304 года) по сравнению с контролем. Более того, выраженность старения мозга варьировала в зависимости от интенсивности курения: у куривших регулярно такой показатель достигал +1,190 года, а у куривших менее интенсивно он составлял +0,478 года. Следует отметить, что у давно прекративших курение показатель BrainAge Gap был существенно меньше. Были также получены данные о связи между курением и плохими когнитивными функциями; такая связь отчасти определялась выраженностью показателя BrainAge Gap.

Несколько позднее были опубликованы результаты анализа базы данных UK Biobank, с помощью которого оценивали связь генетической предрасположенности к курению и показателем BrainAge Gap [21]. Анализ выполняли с использованием данных менделевской рандомизации, которая позволила с большой вероятностью установить причинно-следственную связь между курением табака и ускорением возрастных изменений белого вещества головного мозга.

СВЯЗЬ МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И УСКОРЕННЫМ СТАРЕНИЕМ ЛИЦА

Известно, что некоторые люди выглядят старше своего возраста. Основная причина такого ускоренного старения лица часто не совсем понятна. Результаты

исследования, включавшего 186 пар однояйцовых близнецов, позволили выявить некоторые из таких факторов ускоренного старения лица, в частности такие, как избыточная экспозиция солнечного ультрафиолетового излучения, курение, чрезмерное употребление алкоголя, потеря массы тела в возрасте после 40 лет, увеличение массы тела в возрасте моложе 40 лет и прием антидепрессантов [22]. В ходе выполнения других исследований были получены данные о том, что курение относится к независимым факторам образа жизни ускоренного старения лица [23, 24, 25], а также о наличии молекулярных механизмов влияния курения на фибробласты кожи.

Интерес представляют результаты исследования, в которое было включено 79 однояйцовых близнецов [26]. Цель исследования состояла в установлении специфичных компонентов старения лица, которые были обусловлены курением. В ходе выполнения исследования выполняли стандартизованное сравнение фотографий близнецов, различающихся по привычке к курению. Для включения пар близнецов в анализ требовалось, чтобы различие в продолжительности курения между близнецами в сравниваемых парах составляла не менее 5 лет. Анализ стандартизованных фотографий проводили профессиональные фотографы по выраженности морщин, которую оценивали с помощью обоснованной шкалы Assessment Scale Lemperle, а также по 4-пунктовой шкале для оценки возрастных изменений лица [26].

Курящие близнецы по сравнению со своими некурящими сверстниками имели худшие оценки по избыточной коже верхнего века, мешкам на нижних веках, скуловым мешкам, носогубным складкам, морщинам на верхней губе, морщинам в красной кайме нижней губы и щеках.

При различии по продолжительности курения более 5 лет в паре близнецов у курящих в течение более длительного периода были худшие показатели по выраженности мешков под глазами, малярных мешков, морщин красной каймы губ (кисетные морщины).

Таким образом, в ходе выполнения обсервационного исследования были выявлены признаки ускоренного старения лица, которые были специфичны для курения. В основном они касались изменений средней и нижней части лица. Кроме того, были получены данные о том, что даже 5-летние различия в продолжительности курения между курившими однояйцовыми близнецами могли приводить к заметным различиям по выраженности старения лица [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, имеются убедительные данные о том, что курение связано с ускорением биологического старения, а также увеличением риска развития старческой астении и когнитивных нарушений. В настоящее время расшифрованы многие механизмы, объясняющие связь между курением в разные периоды жизни и ускоренным старением различных органов и систем организма. Отказ от курения в любом

возрасте остается важным подходом к замедлению темпов старения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ghebreyesus T.A. Progress in beating the tobacco epidemic. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):548-549. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31730-1. Epub 2019 Jul 29. PMID: 31371094.
- Bilano V., Gilmour S., Moffiet T., d'Espaignet E.T., Stevens G.A., Commar A., Tuyl F., Hudson I., Shibuya K. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):966-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60264-1.
- Theilmann M., Lemp J.M., Winkler V., Manne-Goehler J., Marcus M.E., Probst C., Lopez-Arboleda W.A., Ebert C., Bommer C., Mathur M., Andall-Brereton G., Bahendeka S.K., Bovet P., Farzadfar F., Ghasemi E., Mayige M.T., Saedi Moghaddam S., Mwangi K.J., Naderimaghani S., Sturua L., Atun R., Davies J.I., Bärnighausen T., Vollmer S., Geldsetzer P. Patterns of tobacco use in low and middle income countries by tobacco product and sociodemographic characteristics: nationally representative survey data from 82 countries. *BMJ*. 2022;378:e067582. doi: 10.1136/bmj-2021-067582.
- Barengo N.C., Antikainen R., Harald K., Jousilahti P. Smoking and cancer, cardiovascular and total mortality among older adults: The Finrisk Study. *Prev Med Rep*. 2019;14:100875. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100875.
- Nyunoya T., Monick M.M., Klingelutz A., Yarovinsky T.O., Cagley J.R., Hunninghake G.W. Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35(6):681-688. doi: 10.1165/rcmb.2006-0169OC.
- Astuti Y., Wardhana A., Watkins J., Wulaningsih W.; PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res*. 2017;158:480-489. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038.
- Davies N.M., Holmes M.V., Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018;362:k601. doi: 10.1136/bmj.k601.
- Park S., Kim S.G., Lee S., Kim Y., Cho S., Kim K., Kim Y.C., Han S.S., Lee H., Lee J.P., Joo K.W., Lim C.S., Kim Y.S., Kim D.K. Causal linkage of tobacco smoking with ageing: Mendelian randomization analysis towards telomere attrition and sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14(2):955-963. doi: 10.1002/jcsm.13174.
- Skjold N., Mamoshina P., Kochetov K., Cortese F., Kovalchuk A., Aliper A., Putin E., Scheibye-Knudsen M., Cantor C.R., Zhavoronkov A., Kovalchuk O. Smoking causes early biological aging: a deep neural network analysis of common blood test results. *European Respiratory Journal* 2018 52: OA3809; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA3809.
- Astuti Y., Wardhana A., Watkins J., Wulaningsih W.; PILAR Research Network. Cigarette smoking and telomere length: A systematic review of 84 studies and meta-analysis. *Environ Res*. 2017;158:480-489. doi: 10.1016/j.envres.2017.06.038.
- Topiwala A., Taschler B., Ebmeier K.P., Smith S., Zhou H., Levey D.F., Codd V., Samani N.J., Gelernter J., Nichols T.E., Burgess S. Alcohol consumption and telomere length: Mendelian randomization clarifies alcohol's effects. *Mol Psychiatry*. 2022;27(10):4001-4008. doi: 10.1038/s41380-022-01690-9.
- Fransquet P.D., Wrigglesworth J., Woods R.L., Ernst M.E., Ryan J. The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Epigenetics*. 2019;11:62-79. doi: 10.1186/s13148-019-0656-7.
- Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013;14(10):19. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-10-r115>.
- Hannum G., Guinney J., Zhao L., Zhang L., Hughes G., Sada S., Klotzle B., Bibikova M., Fan J.B., Gao Y., Deconde R., Chen M., Rajapakse I., Friend S., Ideker T., Zhang K. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013;49(2):359-367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>.

15. Horvath S., Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet.* 2018;19(6):371–374. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>.
16. Föhr T., Waller K., Viljanen A., Sanchez R., Ollikainen M., Rantanen T., Kaprio J., Sillanpää E. Does the epigenetic clock GrimAge predict mortality independent of genetic influences: an 18 year follow-up study in older female twin pairs. *Clin Epigenet.* 2021;13(1):128. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01112-7>. Erratum in: *Clin Epigenetics.* 2021;13(1):130.
17. Lei M.K., Gibbons F.X., Simons R.L., Philibert R.A., Beach S.R.H. The effect of tobacco smoking differs across indices of DNA methylation-based aging in an African American sample: DNA methylation-based indices of smoking capture these effects. *Genes.* 2020;11(5):311. <https://doi.org/10.3390/genes11030311>.
18. Sugden K., Hannon E.J., Arseneault L., Belsky D.W., Broadbent J.M., Corcoran D.L., Hancox R.J., Houts R.M., Moffitt T.E., Poulton R., Prinz J.A., Thomson W.M., Williams B.S., Wong C.C.Y., Mill J., Caspi A. Establishing a generalized polyepigenetic biomarker for tobacco smoking. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):92. doi: 10.1038/s41398-019-0430-9.
- Establishing a generalized polyepigenetic biomarker for tobacco smoking. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):1–12. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0430-9>.
19. Klopach ET, Carroll JE, Cole SW, Seeman TE, Crimmins EM. Lifetime exposure to smoking, epigenetic aging, and morbidity and mortality in older adults. *Clin Epigenetics.* 2022;14(1):72. doi: 10.1186/s13148-022-01286-8.
20. Linli Z., Feng J., Zhao W., Guo S. Associations between smoking and accelerated brain ageing. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2022;113:110471. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110471.
21. Mo C., Wang J., Ye Z., Ke H., Liu S., Hatch K., Gao S., Magidson J., Chen C., Mitchell B.D., Kochunov P., Hong L.E., Ma T., Chen S. Evaluating the causal effect of tobacco smoking on white matter brain aging: a two-sample Mendelian randomization analysis in UK Biobank. *Addiction.* 2023;118(4):739–749. doi: 10.1111/add.16088.
22. Guyuron B., Rowe D.J., Weinfeld A.B., Eshraghi Y., Fathi A., Lamphongsai S. Factors contributing to the facial aging of identical twins. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(4):1321–1331. doi: 10.1097/PRS.0b013e31819c4d42.
23. Asakura K., Nishiwaki Y., Milojevic A., Michikawa T., Kikuchi Y., Nakano M., Iwasawa S., Hillebrand G., Miyamoto K., Ono M., Kinjo Y., Akiba S., Takebayashi T. Lifestyle factors and visible skin aging in a population of Japanese elders. *J Epidemiol.* 2009;19(5):251–259. doi: 10.2188/jea.je20090031.
24. Raduan A.P., Luiz R.R., Manela-Azulay M. Association between smoking and cutaneous ageing in a Brazilian population. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1312–1318. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02804.x.
25. Kadunce D.P., Burr R., Gress R., Kanner R., Lyon J.L., Zone J.J. Cigarette smoking: risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med.* 1991 May 15;114(10):840–844. doi: 10.7326/0003-4819-114-10-840.
26. Okada H.C., Alleyne B., Varghai K., Kinder K., Guyuron B. Facial changes caused by smoking: a comparison between smoking and nonsmoking identical twins. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(5):1085–1092. doi: 10.1097/PRS.0b013e3182a4c20a.