

ДОЛГОЛЕТИЕ В РФ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ СРЕДОВЫХ, СОЦИО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-200-204

УДК: 616-092.11

Даниэль В.В.^{1*}, Каштанова Д.А.¹, Мамчур А.А.¹, Иванов М.В.¹, Зеленова Е.А.¹, Бруттан М.В.¹, Джуманиязова И.Х.¹, Маткава Л.Р.¹, Терехов М.В.¹, Румянцева А.М.¹, Грамматикати К.С.¹, Митрофанов С.И.¹, Юдин В.С.¹, Максютин В.В.¹, Маралова Е.Д.¹, Ивашечкин А.А.¹, Некрасова А.И.¹, Стражеско И.Д.², Макаров В.В.¹, Кескинов А.А.¹, Ткачева О.Н.², Юдин С.М.¹, Скворцова В.И.³

¹ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ЦСП» ФМБА России), Москва, Россия.

² ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

³ Федеральное медико-биологическое агентство (ФМБА России), Москва, Россия

* Автор, ответственный за переписку, Даниэль Вероника Вячеславовна. E-mail: VDaniel@cspfmmba.ru

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. В большинстве стран мира в настоящий момент наблюдается тренд на демографическое старение населения. Все больше людей достигают долголетия, и это связано не только с факторами внешней среды и образа жизни, но и с молекулярно-генетическими процессами. Масштабные исследования, которые рассматривали бы все факторы, влияющие на достижение долголетия, как в России, так и в мире проводятся редко, еще реже они используют мультиомиксный подход, включающий рассмотрение различных типов молекулярно-генетических данных: геномных, эпигеномных, транскриптомных и метагеномных.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — изучить феномен долголетия в Российской Федерации с помощью комплексного анализа факторов образа жизни, окружающей среды, социо-экономических факторов, клинико-лабораторных, а также молекулярно-генетических факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. За пять лет совместной работы ФГБУ «ЦСП» ФМБА России и ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России собрана уникальная коллекция из более чем 20 000 биообразцов долгожителей с подробным анамнезом по каждому из участников. В исследование включены более 5000 долгожителей из 10 субъектов Российской Федерации, что делает его одним из самых крупных в мире. Для каждого из участников проводится подробное изучение анамнестических данных, комплексная гериатрическая оценка, широкий спектр лабораторных параметров, а также молекулярно-генетические методы обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Комплексный подход к изучению долголетия позволил определить основные фенотипы старения, их клинико-лабораторные маркеры, а также ассоциированные с ними факторы среды и образа жизни.

Пролонгированный характер исследования позволил выявить факторы, связанные со смертностью долгожителей от различных причин, в том числе от COVID-19. Современные высокотехнологичные методы секвенирования нуклеиновых кислот позволили проводить оценку молекулярно-генетических факторов, лежащих в основе как самого феномена долголетия (в GWAS для выявления генетических маркеров долголетия порог прошли 86 вариантов, из которых 2 располагались в кодирующей области гена *APOE*), так и социально значимых гериатрических синдромов, например когнитивных нарушений (порог полногеномной значимости прошли 19 вариантов, часть из которых также располагалась в гене *APOE*). Результаты полногеномных исследований легли в основу создания полигенных шкал, позволяющих заблаговременно оценивать риски опасных состояний: с точностью 69% для риска развития когнитивных нарушений у долгожителей, с точностью 78% — для возможности достижения возраста долголетия. Валидация результатов проводилась на независимых когортах, а также в *in vitro* и *in vivo* моделях исследуемых состояний. Помимо анализа генетических данных, также изучается и эпигенетика долголетия. Полученные эпигенетические данные позволили создать инструмент для оценки биологического возраста с точностью 95%, превосходящий по точности другие подобные модели.

ВЫВОДЫ. Такой комплексный подход, учитывающий как мультиомиксные, так и клинические данные, позволит построить наиболее эффективные модели для прогнозирования возраст-ассоциированных заболеваний и оценки биологического возраста, что максимально приблизит нас к пониманию основ долголетия и персонализации гериатрической медицины.

Ключевые слова: долголетие; смертность; полногеномный поиск ассоциаций; полигенная шкала риска; мультиомиксные исследования; биологические часы.

Для цитирования: Даниэль В.В., Каштанова Д.А., Мамчур А.А., Иванов М.В., Зеленова Е.А., Бруттан М.В., Джуманиязова И.Х., Маткава Л.Р., Терехов М.В., Румянцева А.М., Грамматикати К.С., Митрофанов С.И., Юдин В.С., Максютин В.В., Маралова Е.Д., Ивашечкин А.А., Некрасова А.И., Стражеско И.Д., Макаров В.В., Кескинов А.А., Ткачева О.Н., Юдин С.М., Скворцова В.И. Долголетие в РФ: комплексный анализ средовых, социально-экономических, клинико-лабораторных и молекулярно-генетических факторов. *Проблемы геронауки*. 2024; 4(8):200-204. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-200-204

LONGEVITY IN THE RUSSIAN FEDERATION: A COMPREHENSIVE ANALYSIS OF ENVIRONMENTAL, SOCIO-ECONOMIC, CLINICAL, LABORATORY, AND MOLECULAR GENETIC FACTORS

Daniel V.V.^{1*}, Kashtanova D.A.¹, Mamchur A.A.¹, Ivanov M.V.¹, Zelenova E.A.¹, Bruttan M.V.¹, Dzhumaniyazova I.Kh.¹, Matkava L.R.¹, Terekhov M.V.¹, Rumyantseva A.M.¹, Grammatikati K.S.¹, Mitrofanov S.I.¹, Yudin V.S.¹, Maksyutina V.V.¹, Maralova E.D.¹, Ivashechkin A.A.¹, Nekrasova A.I.¹, Strazhesko I.D.², Makarov V.V.¹, Keskinov A.A.¹, Tkacheva O.N.², Yudin S.M.¹, Skvortsova V.I.³

¹ Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

² Russian Clinical Research Center for Gerontology, Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

* Corresponding author: Veronika V. Daniel. E-mail: VDaniel@cspfmbs.ru

Abstract

BACKGROUND. A trend toward demographic aging of the population is currently observed in most countries worldwide. More and more people are achieving longevity, both due to environmental factors and lifestyle, as well as to molecular genetic processes. Few large-scale studies have examined all factors contributing to longevity both in Russia and globally. Fewer of them have used a multi-omics approach, which could provide a better insight into the phenomenon of longevity by integrating genomic, epigenomic, transcriptomic and metagenomic data.

AIM. To study the longevity phenomenon in the Russian Federation using a comprehensive analysis of lifestyle, environmental, socio-economic, clinical and laboratory factors, as well as molecular genetic factors.

MATERIALS AND METHODS. The five-year joint longevity study conducted by the Center for Strategic Planning and the Russian Clinical Research Center for Gerontology has successfully collected one of the world's largest repositories, containing a unique database of over 20,000 biological samples from 5,000 long-living individuals from 10 regions of the Russian Federation. Each participant undergoes a detailed medical history analysis, a comprehensive geriatric assessment, a wide range of laboratory tests, and molecular genetic testing.

RESULTS. An integrated approach to the study of longevity enabled the determination of main aging phenotypes, as well as the environmental and lifestyle factors associated therewith. The longitudinal design of the study also allowed for the identification of factors related to all-cause mortality, including mortality from COVID-19. State-of-the-art sequencing provided an opportunity to examine the molecular genetic factors underlying both longevity (86 genetic variants passed the genome-wide significance threshold for longevity, 2 of which were located in the coding region in the *APOE* gene) and socially significant geriatric syndromes, such as cognitive impairment (19 genetic variants passed the genome-wide significance threshold, several of which were also located in the *APOE* gene). The results of the genome-wide association studies have been used in the development of a polygenic score model that enables to assess an

early risk for cognitive impairment with 69% accuracy and the longevity probability with 78% accuracy. The results were validated on independent cohorts, as well as *in vitro* and *in vivo* models. In addition to the genetic data analysis, the epigenetics of longevity has also been studied. The epigenetic data obtained during the study have enabled the development of a biological age assessment tool with an accuracy of 95%, outperforming other comparable models.

CONCLUSIONS. This comprehensive approach, considering both multi-omics and clinical data, could facilitate the development of highly accurate predictive models for aging-associated diseases and biological age assessment models. It provides a better insight into the fundamental mechanisms of longevity and promotes personalized geriatric medicine.

Keywords: longevity; mortality; genome-wide association study; polygenic risk score; multi-omics studies; biological clock.

For citation: Daniel V.V., Kashtanova D.A., Mamchur A.A., Ivanov M.V., Zelenova E.A., Bruttan M.V., Dzhumaniyazova I.Kh., Matkava L.R., Terekhov M.V., Rumyantseva A.M., Grammatikati K.S., Mitrofanov S.I., Yudin V.S., Maksyutina V.V., Maralova E.D., Ivashechkin A.A., Nekrasova A.I., Strazhesko I.D., Makarov V.V., Keskinov A.A., Tkacheva O.N., Yudin S.M., Skvortsova V.I. Longevity in the Russian Federation: a comprehensive analysis of environmental, socio-economic, clinical, laboratory, and molecular genetic factors *Problems of Geroscience*: 2024; 4(8):200-204. DOI: 10.37586/2949-4745-4-2024-200-204

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Финансирование. Финансирование не привлекалось.

Funding sources: This study was not supported by any external funding sources.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Conflict of Interests: The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the contents of this article.

ORCID АВТОРОВ:

Даниэль В.В. — 0000-0003-0547-3280
Каштанова Д.А. — 0000-0001-8977-4384
Мамчур А.А. — 0000-0002-6025-7663
Иванов М.В. — 0009-0004-7070-5636
Зеленова Е.А. — 0000-0003-4604-7261
Бруттан М.В. — 0000-0002-3021-1760
Джуманиязова И.Х. — 0000-0001-5167-2112
Маткава Л.Р. — 0009-0004-2039-9618
Терехов М.В. — 0009-0006-4549-7470
Румянцева А.М. — 0009-0006-4830-8057
Грамматикати К.С. — 0000-0001-9745-214X
Митрофанов С.И. — 0000-0003-0358-0568
Юдин В.С. — 0000-0002-9199-6258
Максютина В.В. — 0009-0003-8136-2379

Маралова Е.Д. — 0009-0008-9095-7346
Ивашечкин А.А. — 0000-0002-0148-1112
Некрасова А.И. — 0000-0002-7951-2003
Стражеско И.Д. — 0000-0002-3657-0676
Макаров В.В. — 0000-0001-9495-0266
Кескинов А.А. — 0000-0001-7378-983X
Ткачева О.Н. — 0000-0002-4193-688X
Юдин С.М. — 0000-0002-7942-8004
Скворцова В.И. — 0000-0003-2815-280X

ORCID:

Daniel V.V.: 0000-0003-0547-3280
Kashtanova D.A.: 0000-0001-8977-4384
Mamchur A.A.: 0000-0002-6025-7663
Ivanov M.V.: 0009-0004-7070-5636
Zelenova E.A.: 0000-0003-4604-7261
Bruttan M.V.: 0000-0002-3021-1760
Dzhumaniyazova I.Kh.: 0000-0001-5167-2112
Matkava L.R.: 0009-0004-2039-9618
Terekhov M.V.: 0009-0006-4549-7470
Rumyantseva A.M.: 0009-0006-4830-8057
Grammatikati K.S.: 0000-0001-9745-214X
Mitrofanov S.I.: 0000-0003-0358-0568
Yudin V.S.: 0000-0002-9199-6258
Maksyutina V.V.: 0009-0003-8136-2379
Maralova E.D.: 0009-0008-9095-7346
Ivashechkin A.A.: 0000-0002-0148-1112
Nekrasova A.I.: 0000-0002-7951-2003

Strazhesko I.D.: 0000-0002-3657-0676
Makarov V.V.: 0000-0001-9495-0266
Keskinov A.A.: 0000-0001-7378-983X

Tkacheva O.N.: 0000-0002-4193-688X
Yudin S.M.: 0000-0002-7942-8004
Skvortsova V.I.: 0000-0003-2815-280X