

Некоторые молекулярно-генетические детерминанты преждевременного старения женщины

Е.В. Кудрявцева^{✉1,2}, Д.А. Березина¹, Д.О. Корнилов¹, В.М. Симарзина¹, М.А. Тряпицын¹, А.А. Бехтер¹, В.В. Ковалев², Д.Л. Зорников¹

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина» Минздрава Свердловской области, Екатеринбург, Россия

Аннотация

Обоснование. Ускоренное биологическое старение связано с возрастными заболеваниями и повышенным риском смерти. Важным фактором в этом процессе может быть генетическая предрасположенность.

Цель. Определить значение генетических полиморфизмов генов *VDR* и *COL1A1* при ускоренном темпе старения.

Материалы и методы. В исследование включены 100 женщин в возрасте 20–35 лет, разделенных на группы с ускоренным (группа 1) и нормальным/замедленным (группа 2) темпом старения. Биологический возраст оценивался с использованием формулы В.П. Войтенко. Были проанализированы генетические полиморфизмы: *VDR* 283 A>G (BsmI), *VDR* 2 A>G (FokI), *COL1A1* 1546 G>T, *COL1A1* -1997 C>A.

Результаты. Полиморфизм *VDR* 283 A>G (AA) оказался связан с ускоренным старением, встречаясь чаще в группе 1 (18% против 4% в группе 2, $p=0,025$). Полиморфизм *COL1A1* -1997 C>A чаще выявлен в группе 2 (76% против 56% в группе 1, $p=0,035$). Мультифакторная модель показала сочетания полиморфизмов, предсказывающие ускоренное или замедленное старение с точностью 0,72.

Заключение. Генетическая предрасположенность играет значимую роль в ускоренном старении. Анализ полиморфизмов *VDR* и *COL1A1* помогает выявить риск преждевременного старения и может служить основой для дальнейших исследований и разработки новых подходов к профилактике возрастных заболеваний.

Ключевые слова: старение, генетическая предрасположенность, анти-эйджинг, биологический возраст, витамин D

Для цитирования: Кудрявцева Е.В., Березина Д.А., Корнилов Д.О., Симарзина В.М., Тряпицын М.А., Бехтер А.А., Ковалев В.В., Зорников Д.Л. Некоторые молекулярно-генетические детерминанты преждевременного старения женщины. Consilium Medicum. 2024;26(12):809–814. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202970

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Some molecular-genetic determinants of premature aging in women

Elena V. Kudryavtseva^{✉1,2}, Dinara A. Berezina¹, Daniil O. Kornilov¹, Veronika M. Simarzina¹, Mikhail A. Tryapitsyn¹, Aleksey A. Bekhter¹, Vladislav V. Kovalev², Danila L. Zornikov¹

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Blokhin Ural Institute of Healthcare Management, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Background. Accelerated biological aging is associated with age-related diseases and an increased risk of mortality. Genetic predisposition may be an important factor in this process.

Aim. To determine the significance of genetic polymorphisms in the *VDR* and *COL1A1* genes in accelerated aging.

Materials and methods. The study included 100 women aged 20–35 years, divided into groups with accelerated (Group 1) and normal/slow (Group 2) aging rates. We assessed biological age using V.P. Voytenko's formula. Genetic polymorphisms analyzed were: *VDR* 283 A>G (BsmI), *VDR* 2 A>G (FokI), *COL1A1* 1546 G>T, *COL1A1* -1997 C>A.

Results. The *VDR* 283 A>G (AA) polymorphism was associated with accelerated aging, occurring more frequently in Group 1 (18% vs 4% in Group 2, $p=0.025$). The *COL1A1* -1997 C>A polymorphism was more prevalent in Group 2 (76% vs 56% in Group 1, $p=0.035$). A multifactorial model identified combinations of polymorphisms that predict accelerated or slow aging with an accuracy of 0.72.

Conclusion. Genetic predisposition plays a significant role in accelerated aging. Analysis of *VDR* and *COL1A1* polymorphisms can help identify the risk of premature aging and may serve as a basis for further research and the development of new approaches to prevent age-related diseases.

Keywords: aging, genetic predisposition, anti-aging, biological age, vitamin D

For citation: Kudryavtseva EV, Berezina DA, Kornilov DO, Simarzina VM, Tryapitsyn MA, Bekhter AA, Kovalev VV, Zornikov DL. Some molecular-genetic determinants of premature aging in women. Consilium Medicum. 2024;26(12):809–814. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.202970

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кудрявцева Елена Владимировна** – д-р мед. наук, доц., зав. Центральной научной лаб. ФГБОУ ВО УГМУ, проф. каф. акушерства и гинекологии ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина». E-mail: elenavladpopova@yandex.ru

Березина Динара Арифовна – аспирант ФГБОУ ВО УГМУ. SPIN-код: 8696-2674

Корнилов Даниил Олегович – стажер ФГБОУ ВО УГМУ

✉ **Elena V. Kudryavtseva** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University, Blokhin Ural Institute of Health Management. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2797-1926

Dinara A. Berezina – Graduate Student, Ural State Medical University. ORCID: 0000-0003-4685-6771

Daniil O. Kornilov – intern, Ural State Medical University. ORCID: 0000-0001-5311-1247

Введение

Ускоренное биологическое старение широко признано ведущим фактором риска возрастных заболеваний и смерти [1, 2]. При этом закономерности старения у разных людей неоднородны, и то, как человек стареет, может быть частично связано с генетической предрасположенностью [3, 4].

Предиктивная медицина – это перспективная и быстро развивающаяся область современной медицинской науки [5]. Исследование генетической предрасположенности к старению может способствовать превентивной таргетной коррекции гомеостаза и некоторому снижению биологического возраста (БВ) [6]. В последние годы методы определения БВ в клинической практике помогают более объективно оценить состояние организма, найти новые терапевтические мишени для замедления темпов старения, а также прогнозирования развития некоторых заболеваний, например онкологических, и продолжительности жизни человека в целом [6–8].

Безусловно, темпы старения организма и БВ определяются не только генетической предрасположенностью, но и факторами окружающей среды, особенностями образа жизни индивида. При этом есть данные, что эти факторы могут потенцировать влияние друг друга. Например, известно, что фактором риска преждевременного старения является табакокурение, включая принудительное пренатальное воздействие разнообразных факторов, ассоциированных с курением. Однако при наличии дополнительных проявлений генетической предрасположенности этот эффект выражен намного сильнее [2].

В научной литературе активно обсуждаются гендерные особенности формирования БВ. Существует распространенное мнение, что женщины стареют медленнее, а продолжительность их жизни превышает таковую у мужчин на 5–7 лет. Вероятно, данная особенность обусловлена функционированием их репродуктивной системы и имеет глубокий биологический смысл. Прежде всего, как считают ученые, это объясняется защитной функцией женских половых гормонов, а именно эстрогенов. Эндогенный эстрадиол оказывает выраженное влияние на сердечно-сосудистую систему. Сердечный выброс увеличивается примерно на 20% во второй половине менструального цикла и во время беременности. Эта перманентная биологическая нагрузка в течение репродуктивного периода создает оптимальные условия функционирования сердечно-сосудистой системы, сравнимые с эффектом физических упражнений [9]. При этом следует отметить, что детородный период у женщин более короткий, чем у мужчин, поэтому прогнозирование преждевременного старения у них представляется особенно актуальным. Предполагается, что увеличение БВ у женщин может быть связано не только с риском развития хронических неинфекционных заболеваний, но и с нарушением репродукции. Согласно международному консенсусу вопрос о том, как предотвратить или отсрочить возраст-ассоциированное бесплодие у женщин,

является одним из приоритетных направлений будущих исследований, посвященных бесплодию [10]. Для решения данного вопроса полезной может быть оценка БВ.

Исходя из гипотезы о молекулярно-генетической детерминированности патогенетических механизмов старения, можно выделить целый ряд генов – кандидатов преждевременного старения. В частности, в последние годы большое количество исследований посвящено взаимосвязи старения и дефицита витамина D [11–13]. Витамин D влияет на дифференциацию, пролиферацию клеток и апоптоз [14], поэтому логично предположить, что если имеется генетическая предрасположенность к нарушению обмена витамина D, например из-за изменения свойств его рецепторов, то это может привести к тому, что БВ опережает фактический возраст [12].

Еще одним из важных механизмов старения, находящегося в фокусе внимания современных исследователей, является изменение функциональных свойств коллагена [15–17]. В первую очередь возрастные изменения коллагена сказываются на состоянии кожи и фенотипическом старении [17, 18]. Однако механизмы влияния коллагена на БВ женщины намного глубже. Например, в эксперименте на животных моделях показано, что фиброз в стромальном компартменте яичника является основным механизмом, ответственным за нарушение высвобождения ооцитов, которое инициируется митохондриальной дисфункцией, приводящей к снижению биоэнергетики, окислительному повреждению, воспалению и отложению коллагена [19]. Кроме того, известно, что богатые коллагеном ткани имеют плохую способность к репарации, что предрасполагает к распространенным возрастным расстройствам, таким как остеопороз и остеоартрит [16].

Исходя из изложенного, в контексте преждевременного старения женщин репродуктивного возраста нас заинтересовала роль генов, участвующих в регуляции метаболизма витамина D и коллагена.

Цель исследования – определить значение генетических полиморфизмов генов *VDR* и *COL1A1* при ускоренном темпе старения.

Материалы и методы

Проведено одномоментное сравнительное открытое исследование. В работу включены 100 женщин в возрасте 20–35 лет. Все женщины относились к европеоидной расе, были жительницами Свердловской области и на момент участия в исследовании не менее 1 года проживали в г. Екатеринбурге. В группу 1 (n=50) включены женщины с ускоренным темпом старения (БВ превышал паспортный более чем на 1 год), женщины с замедленным и нормальным темпом старения составили группу 2 (n=50).

Критерии включения в исследование: женщины 20–35 лет, не имеющие хронических заболеваний, индекс массы тела 19–30 кг/см², согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст младше 20 и старше 35 лет, наличие диагностированной соматической патологии.

Симарзина Вероника Михайловна – стажер ФГБОУ ВО УГМУ

Тряпицын Михаил Андреевич – стажер ФГБОУ ВО УГМУ

Бехтер Алексей Андреевич – лаборант ФГБОУ ВО УГМУ

Ковалев Владислав Викторович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением им. А.Б. Блохина». SPIN-код: 2061-0704

Зорников Данила Леонидович – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО УГМУ

Veronika M. Simarzina – intern, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0001-0855-2163

Mikhail A. Tryapitsyn – intern, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0008-2647-8607

Aleksey A. Bekhter – laboratory assistant, Ural State Medical University. ORCID: 0009-0008-6036-2499

Vladislav V. Kovalev – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin Ural Institute of Health Management. ORCID: 0000-0001-8640-8418

Danila L. Zornikov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ural State Medical University. ORCID: 0000-0001-9132-215X

Таблица 1. Показатели для расчета БВ

Показатель	Группа 1 (n=50)	Группа 2 (n=50)	p
СОЗ, баллы	7 [7; 8]	7 [6,5; 8]	0,165
ПАД, мм рт. ст.	40 [38; 45]	38 [30; 40]	<0,001
СБ, с	36 [16; 43]	40 [17; 87]	<0,001
МТ, кг	58 [55; 64]	57 [54; 61]	0,022

Таблица 2. Анализ частоты встречаемости различных генотипов в исследуемых группах

Ген, полиморфизм	Вариант	Группа 1 (n=50), абс. (%)	Группа 2 (n=50), абс. (%)	p (X ²)
VDR 283 A>G (BsmI)	GG	23 (46)	23 (46)	1 (0)
	GA	18 (36)	25 (50)	0,157 (1,999)
	AA	9 (18)	2 (4)	0,025 (5,01)
	GG+GA	41 (82)	48 (96)	0,025 (5,01)
	GA+AA	27 (54)	27 (54)	1 (0)
VDR 2 A>G (FokI)	GG	17 (34)	13 (26)	0,382 (0,76)
	GA	21 (42)	29 (58)	0,109 (2,26)
	AA	12 (24)	8 (16)	0,317 (1,001)
	GG+GA	38 (76)	42 (84)	0,317 (1,001)
	GA+AA	33 (66)	37 (74)	0,382 (0,76)
COL1A1 1546 G>T	GG	33 (66)	39 (78)	0,181 (1,79)
	GT	16 (32)	11 (22)	0,26 (1,268)
	TT	1 (2)	0 (2)	0,315 (1,01)
	GG+GT	49 (98)	50 (100)	0,315 (1,01)
	GT+TT	17 (34)	11 (22)	0,181 (1,79)
COL1A1 -1997 C>A	CC	28 (56)	38 (76)	0,035 (4,46)
	CA	20 (40)	10 (20)	0,029 (4,76)
	AA	2 (4)	2 (4)	1 (0)
	CC+CA	48 (96)	48 (96)	1 (0)
	CA+AA	22 (44)	12 (24)	0,035 (4,46)

гии, работа на вредном производстве, наличие привычных интоксикаций (курение, алкоголь), наличие ожирения или дефицита массы тела, прием лекарственных препаратов и/или биологически активных добавок на момент включения в исследование, вегетарианство (веганство), беременность, отказ от участия в исследовании.

БВ определялся по формуле В.П. Войтенко (1984 г.):

$$БВ = -1,463 + 0,415 \times \text{ПАД} - 0,140 \times \text{СБ} + 0,248 \times \text{МТ} + 0,694 \times \text{СОЗ},$$

где ПАД – пульсовое артериальное давление, мм рт. ст.;

СБ – время статической балансировки, с;

МТ – масса тела, кг;

СОЗ – субъективная оценка здоровья, баллы [20].

Артериальное давление измеряли с помощью полуавтоматического тонометра на правой руке в положении сидя, ПАД рассчитывали как разницу между систолическим и диастолическим артериальным давлением. СБ определяли при стоянии женщины на левой ноге, без обуви, с закрытыми глазами, опущенными вдоль туловища руками, время измеряли с помощью секундомера трижды с интервалом 5 мин (учитывали наибольший результат). СОЗ проводили с помощью стандартной анкеты, включающей 29 вопросов [20], итоговый балл был равен количеству неблагоприятных ответов.

Проанализированы следующие генетические полиморфизмы: VDR 283 A>G (BsmI), VDR 2 A>G (FokI), COL1A1

Таблица 3. Анализ частоты встречаемости различных аллелей в исследуемых группах

Ген, полиморфизм	Аллель	Группа 1 (N=100); абс. (%)	Группа 2 (N=100); абс. (%)	p (X ²)
VDR 283 A>G (BsmI)	G	64 (64)	71 (71)	0,29 (1,12)
	A	36 (36)	29 (29)	
VDR 2 A>G (FokI)	G	55 (55)	55 (55)	1 (0)
	A	45 (45)	45 (45)	
COL1A1 1546 G>T	G	82 (82)	89 (89)	0,16 (1,98)
	T	18 (18)	11 (11)	
COL1A1 -1997 C>A	C	76 (76)	86 (86)	0,43 (0,62)
	A	24 (24)	14 (14)	

Примечание. N=n×2 (n – число участниц группы).

1546 G>T, COL1A1 -1997 C>A. Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторах DT Prime 5 с использованием реагентов для научного применения из серии SNP-iC (ДНК-технология, Москва) в соответствии с инструкцией производителя.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Jamovi, версия 2.3.19 (www.jamovi.org). Для количественных показателей указана медиана, 25 и 75-й процентиля (Me [Q1; Q3]), статистическая значимость различий проверялась с помощью критерия Манна-Уитни. Для качественных показателей указано абсолютное и относительное (%) количество, статистическая значимость различий определялась при использовании критерия хи-квадрат (χ²). Различия считались статистически незначимыми при p≥0,05, при p<0,05 нулевая гипотеза опровергалась.

Для анализа сочетаний исследуемых генетических вариантов использовался метод MDR (Multifactor dimensionality reduction – многофакторное снижение размерности). Анализ проводился с помощью программы MDR 3.0.2 (SourceForge, США).

Результаты

Средний паспортный возраст участниц исследования в группах 1 и 2 составил соответственно 27 [22,1; 29,3] и 27,5 [22,9; 31] года (p=0,091).

Параметры, определяемые для расчета БВ, представлены в табл. 1.

Средний БВ составил в группе 1 – 31,8 [29,7; 34,9] года, в группе 2 – 25,3 [12,8; 29,3] года. Различия статистически значимы (p<0,001), что ожидаемо, поскольку разница по БВ была положена в основу деления пациенток на группы. Разница между БВ и реальным возрастом составила соответственно 4,8 [2,3; 7,2] года и -1,6 [-3,9; 0,29] года.

Частота встречаемости различных генотипов (общая модель) представлена в табл. 2.

В группе 1 существенно чаще наблюдали вариант AA VDR 283 A>G [p=0,025, отношение шансов – ОШ 5,27 (1,08–27,78)], по частоте встречаемости вариантов GG и GA различия незначимы. Статистически значимые различия выявлены также для варианта CC COL1A1 -1997 C>A – он был более характерен для группы 2. В группе 2 данный вариант определен у 38 (76%) участниц, тогда как в группе 1 – лишь у 28 (56%) [p=0,035, ОШ 0,4 (0,17–0,95)]. Гетерозиготный вариант CA этого гена, напротив, чаще встречался в группе 1 – у 20 (40%) женщин против 10 (20%) в группе 2 [p=0,029, ОШ 2,67 (1,09–6,52)]. По гомозиготному варианту AA значимых различий мы не получили, но он встречался достаточно редко, всего у 4% участниц исследования.

Далее мы использовали мультипликативную модель и проанализировали частоту встречаемости различных аллелей. Результаты представлены в табл. 3.

При анализе частоты встречаемости мажорных и минорных аллелей различия между исследуемыми группами статистически незначимы.

Далее с использованием метода MDR мы проанализировали различные сочетания полиморфизмов, для которых получены статистически значимые различия, и построили двухлокусную модель, позволяющую определять сочетания генотипов, при которых ожидается нормальный либо ускоренный темп старения (рис. 1).

При перекрестной проверке модель показала чувствительность 0,84, специфичность 0,62, сбалансированную точность проверки 0,72. ОШ для данной модели составило 8,14 (95% доверительный интервал 2,99–22,19).

Обсуждение

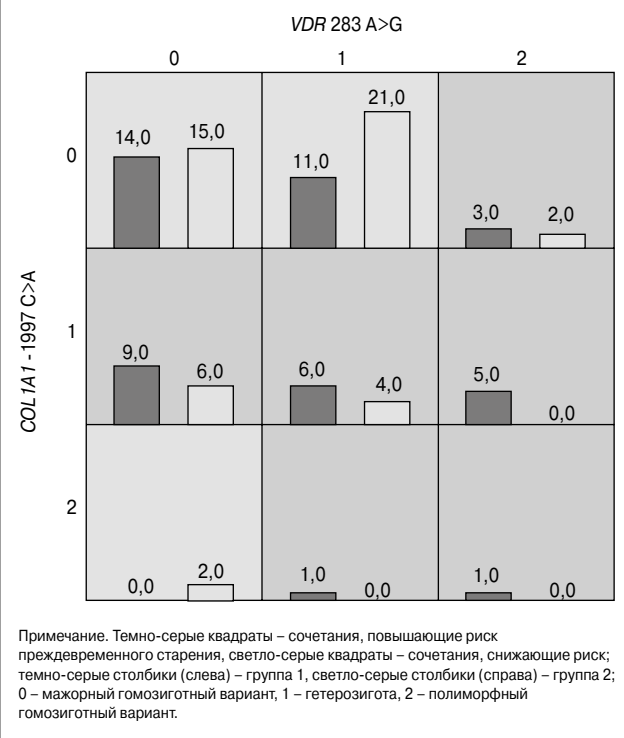
Наиболее значимыми при ускоренном темпе старения оказались полиморфизмы VDR 283 A>G (BsmI) и COL1A1 -1997 C>A.

Предшествующие исследования показали, что полиморфизмы в гене VDR ассоциированы с повышенным риском ряда патологических состояний: аутоиммунных заболеваний, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, метаболического синдрома и инсулинорезистентности, психических расстройств [21–27]. Среди изменений биохимического фенотипа при наличии генетических вариантов VDR отмечен более высокий уровень свободных жирных кислот [22]. VDR является важным геном-кандидатом в контексте его ассоциации с мышечной силой [28]. В работе А. Berg и соавт. (2018 г.) отмечена взаимосвязь между маркером BsmI и объемом головного мозга [29]. Таким образом, наличие полиморфизма VDR 283 A>G AA оказывает множественные эффекты на состояние различных органов и систем, что, вероятно, имеет существенное значение в определении темпов старения организма. Нами показано, что гомозиготный полиморфизм AA VDR 283 A>G (BsmI) в группе с ускоренным темпом старения (группа 1) встречался чаще – у 9 (18%) женщин по сравнению с 2 (4%) в группе 2 ($p=0,025$). По частоте встречаемости гетерозиготного носительства этого полиморфизма различия незначимы – генотип GA выявлен у 18 (36%) в группе 1 и у 25 (50%) в группе 2 ($p=0,157$).

Коллаген является важным структурным белком кожи, а также соединительнотканых компонентов внутренних органов [18]. Избыточное отложение коллагена в тканях и развитие фиброза тканей может рассматриваться как дисбаланс между выработкой коллагена и его деградацией [15]. Клеточно-опосредованная деградация коллагена является важным процессом, способствующим разрыву фиброза, а нарушение этого процесса способствует возрастному фиброзу, старению тканей и развитию ряда возраст-ассоциированных заболеваний [15, 16]. Например, повышенный уровень маркеров деградации коллагена отмечен у пациенток с артериальной гипертензией и дисфункцией левого желудочка [30]. Фиброзные изменения в женской репродуктивной системе (в стромальном компартменте яичников) – один из механизмов, ответственных за нарушение высвобождения созревших ооцитов, и, следовательно, способствует преждевременному снижению репродуктивной функции [19]. Все эти изменения являются возрастной нормой, тем не менее их выраженность и время возникновения могут быть генетически детерминированы.

Есть данные, что полиморфизмы в гене COL1A1 ассоциированы с возрастным снижением гибкости [31]. У носительниц этих полиморфизмов при беременности может быть повышен риск истмико-цервикальной недостаточности [32]. Носительство полиморфизмов в генах, ответ-

Рис. 1. Анализ сочетаний генотипов COL1A1 -1997 C>A и VDR 283 A>G.



ственных за синтез и обмен коллагена, повышает риск пролапса органов малого таза [33, 34].

Нами показано, что имеются статистически значимые различия по частоте встречаемости полиморфизма COL1A1 -1997 C>A. Вариант CC чаще встречался в группе с нормальным или замедленным темпом старения. В группах 1 и 2 такой вариант выявлен соответственно у 28 (56%) и 38 (76%) женщин ($p=0,035$). Гетерозиготный вариант CA определен соответственно у 20 (40%) и 10 (20%) участниц исследования ($p=0,029$). Для варианта AA статистически значимых различий между группами не выявлено, возможно, ввиду редкой его встречаемости – он обнаружен лишь у 4 (4%) участниц исследования (по 2 в каждой группе).

Таким образом, данные научной литературы косвенно свидетельствуют о том, что полиморфизмы генов VDR и COL1A1 могут иметь значение в контексте возраст-ассоциированных изменений. При этом исследований, направленных на выявление ассоциаций между ними и ускоренным темпом старения, ранее не проводилось. Мы намеренно включали в исследование здоровых женщин и постарались по максимуму исключить влияние на БВ средовых факторов, чтобы определить значение именно генетического компонента.

Наиболее значимой при оценке риска ускоренного темпа старения является оценка не отдельных полиморфизмов, а их сочетаний. Такой подход помогает лучше осмыслить индивидуальные генетические закономерности [5]. Представленная нами двухлокусная модель иллюстрирует, какие сочетания ассоциированы с нормальным либо замедленным темпом старения, а какие, напротив, способствуют ускоренному темпу старения. Использование двухлокусной модели, включающей в себя определение полиморфизмов VDR 283 A>G (BsmI) и COL1A1 -1997 C>A, позволяет прогнозировать ускоренный темп старения у женщин (сбалансированная точность проверки 0,72).

Результаты исследований, направленных на поиск молекулярно-генетической предрасположенности к ускоренному темпу старения, могут в дальнейшем использоваться не только в геронотерапевтической практике, но и в работе с когортой женщин репродуктивного возраста [35]. При-

мечательно, что значимыми оказались варианты гена рецептора витамина D. Известно, что обмен витамина D ассоциирован со старением [11]. Возможно, своевременный контроль его уровня и прицельное назначение препаратов витамина D в группе высокого риска будет способствовать замедлению темпов старения. Наличие полиморфизмов в гене *COL1A1* может стать основанием для таргетного назначения препаратов и биологически активных добавок, содержащих коллаген [17]. Терапевтическая коррекция БВ не входила в задачи данного исследования, однако наши результаты могут стать основанием для последующих научных работ в этой области.

Ограничения исследования. В данном исследовании рассмотрены лишь межгенные взаимодействия, не изучались ген-средовые взаимодействия, которые также могут оказывать влияние на БВ.

Заключение

Существует генетическая предрасположенность к ускоренному старению. При оценке риска ускоренного темпа старения имеет значение анализ сочетаний генов *VDR* 283 A>G AA (BsmI) и *COL1A1* -1997 C>A. Эффективность предложенной двухлокусной модели для оценки темпов старения составила 0,72. Результаты исследования могут способствовать новым подходам к терапевтической модуляции темпов старения, модификации образа жизни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование было поддержано правительством. Научно-исследовательская работа «Генетические и эпигенетические основы прогнозирования нарушений онтогенеза и старения человека». Госзадание № 122120100026-3.

Funding source. The study was supported by the Governmental. Research work "Genetic and epigenetic bases for predicting disorders of ontogenesis and human aging". Task, assignment number 122120100026-3.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ, протокол № 6 от 17.06.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee of Ural State Medical University, Minutes No. 6, 17.06.2022. The approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Chen L, Wu B, Mo L, et al. Associations between biological ageing and the risk of, genetic susceptibility to, and life expectancy associated with rheumatoid arthritis: a secondary analysis of two observational studies. *Lancet Healthy Longev.* 2024;5:e45-55. DOI:10.1016/S2666-7568(23)00220-9
- Cui F, Tang L, Li D, et al. Early-life exposure to tobacco, genetic susceptibility, and accelerated biological aging in adulthood. *Sci Adv.* 2024;10. DOI:10.1126/sciadv.adl3747
- Lin W. Gene-Environment Interactions and Gene-Gene Interactions on Two Biological Age Measures: Evidence from Taiwan Biobank Participants. *Adv Biol.* 2024;8. DOI:10.1002/adbi.202400149
- Cizmeli C, Lobel M, Franasiak J, et al. Levels and associations among self-esteem, fertility distress, coping, and reaction to potentially being a genetic carrier in women with diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2013;99:2037-44.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.02.033
- Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В., Милыева Н.М., Беломестнов С.Р. Большие акушерские синдромы: «гордиев узел» генных сетей. *Уральский медицинский журнал.* 2018;(13):40-7 [Kovalev VV, Kudryavtseva EV, Milyaeva NM, Belomestnov SR. Great Obstetric Syndromes: The "Gordian Knot" of Genetic Networks. *Ural'skii meditsinskii zhurnal.* 2018;(13):40-7 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.13.45
- Lin W-Y. Lifestyle Factors and Genetic Variants on 2 Biological Age Measures: Evidence From 94 443 Taiwan Biobank Participants. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2022;77:1189-98. DOI:10.1093/gerona/abab251
- Kwon D, Belsky DW. A toolkit for quantification of biological age from blood chemistry and organ function test data: *BioAge. Geroscience.* 2021;43:2795-808. DOI:10.1007/s11357-021-00480-5
- Bian L, Ma Z, Fu X, et al. Associations of combined phenotypic aging and genetic risk with incident cancer: A prospective cohort study. *Elife.* 2024;13. DOI:10.7554/eLife.91101
- Eskes T, Haanen C. Why do women live longer than men? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2007;133:126-33. DOI:10.1016/j.ejogrb.2007.01.006
- Duffy JMN, Adamson GD, Benson E, et al. Top 10 priorities for future infertility research: an international consensus development study. *Human Reproduction.* 2020;35:2175-24. DOI:10.1093/humrep/deaa242
- Fantini C, Corinaldesi C, Lenzi A, et al. Vitamin D as a Shield against Aging. *Int J Mol Sci.* 2023;24:45-46. DOI:10.3390/ijms24054546
- Ruggiero C, Tafaro L, Cianferotti L, et al. Targeting the Hallmarks of Aging with Vitamin D: Starting to Decode the Myth. *Nutrients.* 2024;16:906. DOI:10.3390/nu16060906
- Vetter VM, Sommerer Y, Kalies CH, et al. Vitamin D supplementation is associated with slower epigenetic aging. *Geroscience.* 2022;44:1847-59. DOI:10.1007/s11357-022-00581-9
- Drapkina OM, Shepel RN, Fomin VV, et al. Place of vitamin D in the prevention of premature aging and the development of age-associated diseases. *Ter Arkh.* 2018;90:69-75. DOI:10.26442/terarkh201890169-75
- Podolsky MJ, Yang CD, Valenzuela CL, et al. Age-dependent regulation of cell-mediated collagen turnover. *JCI Insight.* 2020;5. DOI:10.1172/jci.insight.137519
- Ariosa-Morejon Y, Santos A, Fischer R, et al. Age-dependent changes in protein incorporation into collagen-rich tissues of mice by in vivo pulsed SILAC labelling. *Elife.* 2021;10. DOI:10.7554/eLife.66635
- Pu S-Y, Huang Y-L, Pu C-M, et al. Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15:2080. DOI:10.3390/nu15092080
- He T, Fisher GJ, Kim AJ, et al. Age-related changes in dermal collagen physical properties in human skin. *PLoS One.* 2023;18:e0292791. DOI:10.1371/journal.pone.0292791
- Umehara T, Winstanley YE, Andreas E, et al. Female reproductive life span is extended by targeted removal of fibrotic collagen from the mouse ovary. *Sci Adv.* 2022;8. DOI:10.1126/sciadv.abn4564
- Маркина Л.Д. Определение биологического возраста человека методом Войтенко В.П. Владивосток. 2001. Режим доступа: [https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolxoz/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20\(Vladivostok,%20202001\)\(ru\)\(29s\)_BH_.pdf](https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolxoz/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20(Vladivostok,%20202001)(ru)(29s)_BH_.pdf). Ссылка активна на 02.09.2024 [Markina LD. Opredelenie biologicheskogo vozrasta cheloveka metodom Voitenko V.P. Vladivostok. 2001. Available at: [https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolxoz/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20\(Vladivostok,%20202001\)\(ru\)\(29s\)_BH_.pdf](https://nzdr.ru/data/media/biblio/kolxoz/BH/Markina%20L.D.%20Opredelenie%20biologicheskogo%20vozrasta%20cheloveka%20metodom%20V.P.Vojtenko%20(Vladivostok,%20202001)(ru)(29s)_BH_.pdf). Accessed: 02.09.2024 (in Russian)].
- Yang S-K, Liu N, Zhang W-J, et al. Impact of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Systemic Lupus Erythematosus Susceptibility: A Pooled Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2022;26:228-38. DOI:10.1089/gtmb.2021.0167
- Pramono A, Jocken JWE, Adriaens ME, et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and tissue-specific insulin resistance in human obesity. *Int J Obes.* 2021;45:818-27. DOI:10.1038/s41366-021-00744-2
- Pourostadi M, Sattarpour S, Poor BM, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Multiple Sclerosis in the Azeri Population of Iran. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21:1306-11. DOI:10.2174/187153032066200910113954
- Kang SY, Park S, Oh E, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and Parkinson's disease in a Korean population: Revisited. *Neurosci Lett.* 2016;628:230-5. DOI:10.1016/j.neulet.2016.06.041
- Da Silva Sabião T, Alves de Menezes-Júnior LA, Batista AP, et al. Interaction between FokI polymorphism and vitamin D deficiency in the symptoms of mental disorders in adults: a population-based study. *Sci Rep.* 2024;14:6925. DOI:10.1038/s41598-024-57558-1

26. Alzaim M, Al-Daghri NM, Sabico S, et al. The Association Between FokI Vitamin D Receptor Polymorphisms With Metabolic Syndrome Among Pregnant Arab Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13. DOI:10.3389/fendo.2022.844472
27. Schulz N, Dischereit G, Henke L, et al. Prevalence and effects of Vitamin D receptor polymorphism on bone mineral density and metabolism in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Clin Exp Med*. 2024;24:121. DOI:10.1007/s10238-024-01385-1
28. Bozsodi A, Boja S, Szilagyi A, et al. Muscle strength is associated with vitamin D receptor gene variants. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34:2031-7. DOI:10.1002/jor.23220
29. Berg AO, Jørgensen KN, Nerhus M, et al. Vitamin D levels, brain volume, and genetic architecture in patients with psychosis. *PLoS One*. 2018;13:e0200250. DOI:10.1371/journal.pone.0200250
30. Шамбатов М.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., и др. Маркеры деградации коллагена при ремоделировании и диастолической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией. *Уральский медицинский журнал*. 2024;23:46-59 [Shambatov MA, Izmozherova NV, Popov AA, et al. Markers of collagen degradation in remodeling and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with arterial hypertension. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2024;23:46-59 (in Russian)]. DOI:10.52420/2071-5943-2024-23-1-46-59
31. Saito M, Ginszt M, Semenova EA, et al. Is COL1A1 Gene rs1107946 Polymorphism Associated with Sport Climbing Status and Flexibility? *Genes (Basel)*. 2022;13:403. DOI:10.3390/genes13030403
32. Alves APVD, Freitas AB, Levi JE, et al. COL1A1, COL4A3, TIMP2 and TGFβ1 polymorphisms in cervical insufficiency. *J Perinat Med*. 2021;49:553-8. DOI:10.1515/jpm-2020-0320
33. Deprest JA, Cartwright R, Dietz HP, et al. International Urogynecological Consultation (IUC): pathophysiology of pelvic organ prolapse (POP). *Int Urogynecol J*. 2022;33:1699-710. DOI:10.1007/s00192-022-05081-0
34. Бортник Е.А., Миляева Н.М., Ковалев В.В., и др. Молекулярно-генетические предикторы недостаточности мышц тазового дна с пролапсом гениталий у женщин с вагинальными родами в анамнезе. *Медицинская наука и образование Урала*. 2023;24:34-41 [Bortnik EA, Miliaeva NM, Kovalev VV, et al. Molecular-Genetic Predictors of Pelvic Floor Muscle Insufficiency with Genital Prolapse in Women with a History of Vaginal Births. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2023;24:34-41 (in Russian)]. DOI:10.36361/18148999_2023_24_3_34
35. Moqri M, Herzog C, Poganik JR, et al. Validation of biomarkers of aging. *Nat Med*. 2024;30:360-72. DOI:10.1038/s41591-023-02784-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU