

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.П. Аммосова, Т.М. Климова, С.И. Семенов,
Е.В. Кондакова, М.В. Иванченко, С.Г. Терентьева,
Т.М. Сивцева, Р.Н. Захарова

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.01

УДК 616.67, 612.68, 612.017.2

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ, У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Проведен анализ взаимосвязи факторов образа жизни и эпигенетического возраста у коренного населения Якутии в возрасте от 18 до 99 лет. Проанализированы факторы, которые могут влиять на ускорение эпигенетического возраста: ИМТ, абдоминальное ожирение, индекс соотношения талия/рост и талия/бедро, характер питания, гиподинамия, состояние здоровья, семейное положение, образование, курение, употребление алкоголя, бессонница, состояние здоровья. Оценена связь этих факторов с возрастной акселерацией, рассчитанной по 4 моделям биологических часов: PhenoAge, Horvath DNAm, Hannum DNAm, GrimAge. Выявлена тенденция к ускорению эпигенетического возраста у респондентов с высоким индексом массы тела, низким уровнем физической активности и нарушенным типом питания (склонных к перееданию, употреблению легко-усваиваемых и высококалорийных продуктов).

Ключевые слова: эпигенетический возраст, Horvath DNAm, PhenoAge, Hannum DNAm, GrimAge, возрастная акселерация, Якутия, коренное население, старение, индекс массы тела, питание.

An analysis of the relationship between lifestyle factors and epigenetic age in the indigenous population of Yakutia was carried out. We analyzed factors that can affect the acceleration of epigenetic age: BMI, abdominal obesity, waist/height and waist/hip ratio, diet, physical inactivity, health status, marital status, education, smoking, alcohol consumption, insomnia, health status. The relationship of these factors with age - related acceleration calculated using 4 biological clock models was assessed: PhenoAge, Horvath DNAm, Hannum DNAm, GrimAge. A tendency towards acceleration of epigenetic age was revealed in respondents with a high body mass index, low physical activity and an impaired diet (prone to overeating, consumption of highly refined carbohydrates and high-calorie foods).

Keywords: epigenetic age, Horvath DNAm, PhenoAge, Hannum DNAm, GrimAge, age acceleration, Yakutia, indigenous population, aging, body mass index, nutrition.

АММОСОВА Елена Петровна – к.м.н., в.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент, с.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, с.н.с. ЯНЦ КМП, г. Якутск, biomedikt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич** – д.м.н., в.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, insemenov@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8099-2270; **КОНДАКОВА Елена Владимировна** – к.б.н., с.н.с. НИИ нейронаук, с.н.с. Института информационных технологий, математики и механики, н.с. НИИ биологии старения Нац. исследований Нижегородского гос. университета им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, elen_kondakova@list.ru, ORCID: 0000-0002-6123-8181; **ИВАНЧЕНКО Михаил Васильевич** – д.ф.-м.н., доцент, зам. директора НИИ биологии старения, зав. кафедрой, гл.н.с. Института информационных технологий, математики и механики Нац. исследований Нижегородского гос. университета им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород, ivanchenko@unn.ru, ORCID: 0000-0002-1903-7423; **ТЕРЕНТЬЕВА Саина Григорьевна** – м.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, terentevsg@s-vfu.ru, ORCID 0009-0007-6075-1155; **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., в.н.с. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, tm.sivtseva@s-vfu.ru, ORCID: 0000-0002-1501-7433; **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с., руковод. НИЦ Мед. института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, prn.inst@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1395-8256.

Введение. Изучение процессов старения имеет огромное значение для сохранения здоровья и увеличения продолжительности жизни населения. Многочисленные исследования направлены на выявление причин и механизмов старения, разработку методов замедления или предотвращения угасания физиологических функций. Для оценки темпов возрастных процессов организма используются различные модели биологического возраста, которые служат показателем уровня здоровья и адаптационного резерва человека [2]. Анализ уровня метилирования цитозин-фосфат-гуаниновых сайтов (CpG), расположенных по всему геному, лежит в основе оценки эпигенетического возраста, который имеет большие перспективы для понимания механизмов старения и клинического применения [10]. Для расчёта эпигенетического возраста разработаны несколько моделей эпигенетических часов, наиболее известные и изученные из которых Hannum DNAm, Horvath DNAm, DNAm PhenoAge, GrimAge. Часы Hannum DNAm и Horvath DNAm были разработаны путем выявления наборов CpG, в которых мети-

лирование ДНК меняется с возрастом [3, 4]. Часы DNAm PhenoAge основаны на отдельном показателе биологического возраста, включающем возраст и 9 клинических биомаркеров, использующих один набор CpG [8]. Также биологический возраст PhenoAge может быть определен по параметрам общеклинического и биохимического анализа крови. Часы GrimAge представляют собой составной маркер, объединяющий 7 наборов CpG, каждый из которых оценивает концентрацию определенного белка плазмы, набор CpG, оценивающий историю курения, самооценку возраста и пол [11]. В настоящее время интенсивно изучается прогностическая ценность и возможность использования эпигенетических часов в определении предикторов, влияющих на скорость старения и профилактику возраст-зависимых изменений. Большинство исследований эпигенетического возраста и факторов, связанных с ним, проводилось у населения европейского происхождения, в то время как в других этносах на эпигенетическое ускорение могут влиять факторы окружающей среды, особенности образа жизни и генетика.

Коренное население Якутии характеризуется сложившимся полярным (северным) типом метаболизма, приспособленным к резко континентальному субарктическому климату [1, 9]. Впервые проведенные эпигенетические исследования якутской популяции выявили различия в уровне метилирования во многих областях генома по сравнению с жителями центральной России [7]. При этом представители якутской популяции демонстрировали статистически значимое ускорение эпигенетического возраста относительно центральной России по всем основным типам эпигенетических часов Horvath DNAm age, Hannum DNAm age, DNAm PhenoAge, GrimAge и их усовершенствованным моделям [7]. Наиболее заметна разница эпигенетического возраста между регионами при использовании часов Horvath DNAm (медианное ускорение 5,36 года). Интересно, что для более молодых (до 40 лет) и пожилых участников (после 80 лет) только ускорение возраста Horvath DNAm было статистически значимым между регионами. В настоящем исследовании мы расширили эти исследования и рассмотрели некоторые факторы, которые могут оказывать влияние на эпигенетический возраст в якутской популяции.

Целью настоящего исследования был анализ взаимосвязи факторов образа жизни и эпигенетического возраста у коренных жителей Якутии.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось среди разных возрастных групп (старше 18 лет) неорганизованного коренного населения Таттинского и Чурапчинского улусов Республики Саха (Якутия) и г. Якутска. Выборка для исследования составлена из добровольцев – представителей коренного этноса Республики Саха (Якутия) – якутов. В исследование включены 113 респондентов, из них мужчины составили 51 чел. (45,1%), женщины – 62 (54,9%). Средний возраст составил 66,9±23,6 года. Участие в исследовании было добровольным с оформлением информированного согласия. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Медицинского института СВФУ (протокол №34 от 30 марта 2022 г.). Критериями исключения служили некоренная национальность, острые и хронические заболевания в стадии обострения, беременность.

Респонденты были обследованы по программе, включающей: анкетирование (социодемографические параметры, частотный метод оценки питания,

вопросы, касающиеся образа жизни (курение, употребление алкоголя, оценка гиподинамии с использованием короткого международного опросника для определения физической активности IPAQ)), антропометрическое обследование (вес, рост, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ)), двукратное измерение артериального давления (АД), трехкратное измерение пульса, забор венозной крови натощак. Индекс массы тела (ИМТ), соотношение талия/ бедро, соотношение рост/бедро рассчитаны по стандартной методике. Ожирение оценивали по следующим критериям: индекс массы тела (≥ 30 кг/м²); значение отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ более 0,9 у мужчин и 0,85 у женщин); отношение окружности талии к росту (ОТ/рост $\geq 0,5$); для оценки абдоминального ожирения использовали величину окружности талии для азиатских популяций (более 80 см у женщин и 90 см у мужчин). Состояние здоровья оценено в соответствии с критериями групп здоровья согласно приказу Минздрава РФ от 13 марта 2019 г. N 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Лабораторное исследование венозной крови проводилось натощак с определением: лейкоцитов, среднего объема эритроцитов (MCV), ширины распределения эритроцитов (RDW-CV), лимфоцитов, альбуминов, глюкозы, щелочной фосфатазы, креатинина, С-реактивного белка. На основе этих 9 клинических биомаркеров и хронологического возраста был рассчитан биологический возраст PhenoAge. Анализ метилирования ДНК был выполнен с помощью технологии Illumina Infinium MmethylatIonEPIC BeadChip, которая измеряет уровни метилирования ДНК по 866 836 геномным сайтам с разрешением в один нуклеотид [7]. После всех процедур предварительной обработки осталось 739 168 CpG-сайтов. Данные метилирования были оценены с помощью онлайн-калькулятора Хорвата (Horvath) (<https://dnamage.clockfoundation.org/>).

Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали: однофакторный дисперсионный анализ, таблица сопряженности Хи-квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%. Также использован метод кластериза-

ции K-средних. Возрастную акселерацию рассчитывали путем вычитания хронологического возраста из биологического. Чтобы проанализировать влияние внешних факторов на ускорение или замедление биологического возраста, мы ориентировались на медиану. При выявлении отклонения биологического возраста выше медианы считалось, что имеется тенденция к ускорению возраста, если меньше медианы - имеется тенденция в сторону замедления возраста.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 представлена клинко-демографическая характеристика выборки респондентов и эпигенетическое ускорение в зависимости от возрастной группы.

В старших возрастных группах исследованной выборки было больше людей, не состоящих в браке, основную часть которых составляли вдовцы, и без высшего образования, также наблюдается преобладание количества людей с хроническими болезнями, требующими диспансерного наблюдения и высокотехнологичной помощи (табл. 1). Антропометрические параметры, такие как вес, ИМТ, объем талии, были статистически значимо ниже у людей старшего поколения, тогда как лица молодого возраста были склонны иметь избыточный вес и ожирение. В старших возрастных группах наблюдалось статистически значимое повышенное артериальное давление.

Максимальное ускорение возраста по PhenoAge наблюдалось в группе участников от 40-60 лет, по Horvath DNAm в группе до 40 лет, что соответствует литературным данным [5]. В старших возрастных группах 60-80 и старше 80 лет ускорение незначительно по всем биологическим часам или наблюдается замедление относительно хронологического возраста, что также было отмечено в других исследованиях и объясняется снижением темпов регенерации тканей [5, 16].

Учитывая ограниченность исследуемой выборки, невыраженное ускорение биологического возраста по эпигенетическим часам относительно хронологического, для выявления влияния внешних факторов на возрастную акселерацию ориентировались на медиану. При выявлении отклонения биологического возраста выше медианы считалось, что имеется тенденция к ускорению возраста, если меньше медианы - имеется тенденция в сторону замедления возраста. Нами проанализированы факторы, которые могут влиять на ускорение эпигенетического возраста: ИМТ, абдоминальное жи-

Таблица 1

Характеристика респондентов и эпигенетическое ускорение в зависимости от возрастной группы

Показатели	До 40 лет Me (ДИ 95 %) n-20	40-60 лет Me (ДИ 95 %) n-25	60-80 лет Me (ДИ 95 %) n-22	Старше 80 лет Me (ДИ 95 %) n-51	p
Возраст, лет	29,5 (27,1;32,4)	50 (47,9; 52,8)	69,5 (67,7;72,8)	91 (89,5;91,7)	<0,001
Пол: м ж	10 (50) 10 (50)	12 (48) 13 (52)	10 (45,5) 12 (54,5)	19 (41,3) 27 (58,7)	0,908
Семейное положение: семейный не семейный	11 (55) 9 (45)	20(80) 5 (20)	13 (59,1) 9 (40,9)	12 (26,1) 34 (73,9)	<0,001
Образование: высшее не высшее	14 (70) 6 (30)	12 (48) 13 (52)	6 (27,3) 16 (72,7)	12 (26,1) 34 (73,9)	0,001
Группы здоровья: I II III а III б	7 (35) 7 (35) 5 (25) 1 (5)	2 (8) 3 (12) 19 (76) 1 (4)	1 (4,5) 2 (9,1) 18 (81,8) 1 (4,5)	42 (91,3) 2 (4,3)	<0,001
Курение (n-109): да нет	6 (31,6) 13 (68,4)	10 (43,5) 13 (56,5)	7 (33,3) 14 (66,7)	11 (23,9) 35 (76,1)	0,424
Употребление алкоголя чаще 1 раза в неделю (n-107): да нет	1 (5,6) 17 (94,4)	2 (9,1) 20 (90,9)	4 (19) 17 (81)	3 (6,5) 43 (93,5)	0,381
Вес, кг	63,5 (58,8;72)	72 (67,5; 80,6)	63,5 (61,7; 71,2)	51,5 (48,4; 54,6)	<0,001
ИМТ	22,3 (21,2; 25)	26,7 (25,3; 29,5)	25,9 (25; 28,4)	21,7 (20,8;22,8)	<0,001
Объем талии, см	81,5 (75,7; 85,1)	94 (90,9;102,5)	89,5 (86; 95,2)	84,5 (81,8;87,7)	<0,001
САД	125,5 (117,9; 133,16)	129,2 (122,5; 135,9)	133,9 (126,7; 141,1)	143 (136,6; 149,5)	0,002
ДАД	85,2 (78,5; 91,8)	85,6 (80,3 ; 91)	80,6 (74,4; 86,8)	78,7 (75,13; 82,3)	0,104
Эпигенетическое ускорение по PhenoAge	4,7 (0,6; 6,2)	5,3 (-0,2;8,4)	2,3 (-2,1; 6,0)	0,78 (-0,4; 4,4)	0,735
Эпигенетическое ускорение по Hannum DNAm	-2,5 (-4,0;-1,1)	-6,7 (-8,9; -5,7)	-13,4 (-14,3;-11,7)	-21,5 (-22,4 ;-19,9)	<0,001
Эпигенетическое ускорение по Horvath DNAm	12,1 (8,8; 13,2)	7,3 (5,2; 8,5)	2,4 (0,45;3,7)	-4,8 (-7,1;-4)	<0,001
Эпигенетическое ускорение по GrimAge	-4,8 (-6,3;-3,0)	-8,8 (-9,5;-6,9)	-13,5(-14,2; -11,4)	-18,8 (-17,8; -19,7)	<0,001

Примечание. Использованы статистические методы: однофакторный дисперсионный анализ, таблица сопряженности Хи-квадрат Пирсона. Группы здоровья: I – здоровые; II – лица, имеющие хронические заболевания и факторы риска; III а – лица, имеющие ХНИЗ, требующие диспансерного наблюдения и специализированной помощи; III б – лица, имеющие ХНИЗ, требующие диспансерного наблюдения и высокотехнологичной помощи. Жирным выделено наибольшее ускорение эпигенетического возраста в возрастных группах.

рение, индекс соотношения талия/рост и талия/бедро, характер питания (n=104), гиподинамия (n=32), состояние здоровья, семейное положение, образование, курение (n=109), употребление алкоголя (n=107), бессонница. Оценка характера питания частотным методом, курения на момент исследования, употребления алкоголя чаще одного раза в неделю и оценка гиподинамии с использованием международного опросника IPAQ выполнена только при наличии корректно заполненных ответов в анкете. Выявлена статистически значимая связь ускорения эпиге-

нетического возраста с ИМТ, питанием и гиподинамией (табл. 2).

У большинства респондентов с высоким ИМТ показатель ускорения возраста был выше медианы. Учитывая это, можно полагать, что, люди, имеющие высокий ИМТ, имели тенденцию к ускорению эпигенетического возраста. Статистическая значимость при этом наблюдалась по биологическим часам: Hannum DNAm, Horvath DNAm, GrimAge. Для анализа питания респонденты поделены на 2 кластера методом К-средних: в 1-й кластер вошли исследуемые, склонные к пере-

еданию, употреблению жареных продуктов, легкоусвояемых углеводов, во 2-й - попали люди с более консервативным типом питания, включающие чаще молочные и мясные продукты. Большая доля респондентов из 1-го кластера имела показатель ускорения возраста выше медианы по биологическим часам Hannum DNAm, Horvath DNAm, GrimAge. Таким образом, можем предположить, что характер питания в исследуемой выборке влиял на возрастную акселерацию. Также показана статистически значимая связь гиподинамии с показателем ускорения

Ускорение эпигенетического возраста по PhenoAge, Hannum DNAm, Horvath DNAm, GrimAge в зависимости от ИМТ, характера питания, гиподинамии

Показатели	Ускорение эпигенетического возраста							
	PhenoAge (Me=2,4)		Hannum DNAm (Me=-13,7)		Horvath DNAm (Me=1,5)		GrimAge (Me=-13,6)	
ИМТ	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)
<25	46(70,8)	19(29,2)	30(44,1)	38(55,9)	39(57,4)	29 (42,6)	29(42,6)	39(57,4)
25-29,9	19(67,9)	9 (32,1)	18 (62,1)	11 (37,9)	22(75,9)	7 (24,1)	18(62,1)	11 (37,9)
>30	13 (81,3)	3 (18,8)	11(73,3)	5 (26,7)	14(87,5)	2 (12,5)	12 (75)	4 (25)
p	0,623		0,036		0,033		0,031	
Питание (n=104)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)
1 кластер	36(73,5)	13(26,5)	43(82,7)	9(17,3)	49(94,2)	3 (5,8)	41(78,8)	11(21,2)
2 кластер	34(66,7)	17(33,3)	13(25)	39(75)	22(42,3)	30 (57,7)	14(26,9)	38 (73,1)
p	0,458		<0,001		<0,001		<0,001	
Гиподинамия (IPAQ) (n=32)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)	Выше N (%)	Ниже N (%)
Да	5 (41,7)	7 (58,3)	10(71,4)	4 (28,6)	11(78,6)	3 (21,4)	9 (64,3)	5 (35,7)
Нет	8 (57,1)	6 (42,9)	4 (26,7)	11(73,3)	9 (60)	6 (40)	3(20)	12 (80)
p	0,431		0,016		0,280		0,016	

Примечание. Использованы статистические методы: таблица сопряженности Хи-квадрат Пирсона, линейно-линейная связь.

эпигенетического возраста по биологическим часам Hannum DNAm и GrimAge, но не PhenoAge, Horvath DNAm. С остальными параметрами, такими как: абдоминальное ожирение, индекс соотношения талия/рост, индекс соотношения талия/бедро, адаптационный потенциал, состояние здоровья, бессонница, курение, употребление алкоголя статистически значимой связи не обнаружено. Это может быть связано с основным ограничением данного исследования: небольшим размером выборки исследуемых.

Одними из наиболее значимых факторов ускорения эпигенетического возраста по данным систематического обзора являются ИМТ и физическая активность [12]. Также в последних исследованиях отмечается влияние курения и употребления алкоголя [13]. Однако в настоящее время связь между ИМТ и уровнем метилирования и ее механизмы пока недостаточно изучены. Индекс массы тела является результатом влияния многих факторов, включая пол, питание, гормональную передачу сигналов, психосоциальные факторы, курение и прием лекарств, ожирение, и неясно, какие из них могут опосредовать связь между ИМТ и эпигенетическим возрастом. Однако данные продольного исследования показывают, что ожирение является причиной, а не следствием изменений метилирования ДНК [15]. Нами выяв-

лена тенденция к ускорению процессов старения у лиц с высоким индексом массы тела по таким моделям, как Hannum, Horvath, GrimAge. По литературным данным, связь между физической активностью и эпигенетическими часами была неоднозначна [6]. По нашим данным, у лиц с гиподинамией по Hannum и GrimAge наблюдалась тенденция к ускорению старения. Одним из факторов, несомненно, играющих роль в ускорении эпигенетического возраста, является качество питания. Так, в крупном исследовании с участием женщин в постменопаузе в рамках Инициативы по здоровью женщин сообщается, что GrimAge и PhenoAge отрицательно коррелировали с уровнями каротиноидов в плазме (индикаторы потребления фруктов и овощей) [8, 11]. В метаанализе исследований Women's Health Initiative и Invecchiare nel Chianti (InCHIANTI) выявили значительную отрицательную корреляцию возрастной акселерации с потреблением птицы и рыбы [14]. В настоящем исследовании мы наблюдали тенденцию в сторону ускорения старения у лиц, склонных к переяданию и употреблению жареных, легкоусвояемых углеводов.

Заключение. В настоящем исследовании мы провели анализ взаимосвязи некоторых клинических факторов и факторов образа жизни с ускорением эпигенетического возраста в якутской популяции. Несмотря

на малый размер выборки, показано влияние на ускоренное эпигенетическое старение повышенного ИМТ типа питания, связанного с переяданием, употреблением жареных продуктов, легкоусвояемых углеводов и гиподинамии. Эти данные подтверждают роль питания, физической активности и поддержания массы тела в сохранении здоровья и увеличении продолжительности жизни. Использование такого инструмента, как эпигенетические часы, при дальнейшем расширении выборки и включении большего набора клинических параметров позволит выявить новые факторы ускоренного старения.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FSRG-2023-0003).

Литература

1. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: УрО РАН, 2005. С. 192.
Boyko E.R. Physiologic-biochemical basis of human life in the North. Ekaterinburg: RAU, 2005. P. 192.
2. Донцов В. И., Крутько В.Н. Биологический возраст как метод системной оценки онтогенетических изменений состояния организма // Онтогенез. 2015. Т. 46, № 5. С. 295. DOI 10.7868/S0475145015050031.
Dontsov V.I., Krutko V.N. Biological age as a method of systematic assessment of ontogenet-

ic changes in the state of the organism // Ontogenesis. 2015. T. 46, 5. P. 295. DOI 10.7868/S0475145015050031.

3. Hannum G, Guinney J, Zhao L [et al.] Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*. 2013. Vol. 49(2). P. 359–67.

4. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*. 2013. Vol. 14(10): P.115.

5. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG [et al.] Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)*. 2015. Vol. 7. P. 1159–70.

6. Kresovich JK, Garval EL, Martinez Lopez AM [et al.] Associations of Body Composition and Physical Activity Level with Multiple Measures of Epigenetic Age Acceleration. *American Journal of Epidemiology*. 2021; 190 (6): 984–993.

7. Kalyakulina A., Yusipov I., Kondakova E [et al.] Epigenetics of the far northern Yakutian

population. *Clin Epigenet* 15, 189 (2023). DOI: 10.1186/s13148-023-01600-y

8. Levine ME, Lu AT, Quach A [et al.] An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2018; 10(4): 573–91.

9. Levy SB, Klimova TM, Zakharova RN [et al.] Brown adipose tissue, energy expenditure, and biomarkers of cardio-metabolic health among the Yakut (Sakha) of northeastern Siberia. *Am J Hum Biol*. 2018; 30(6). DOI: 10.1002/ajhb.23175.

10. Li A, Koch Z, Ideker T. Epigenetic aging: Biological age prediction and informing a mechanistic theory of aging. *J Intern. Med*. 2022; 292(5): 733-744. DOI: 10.1111/joim.13533.

11. Lu AT, Quach A, Wilson JG [et al.] DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(2): P. 303–27.

12. Oblak L, Van der Zaag J, Higgins-Chen AT [et al.] A systematic review of biological, so-

cial and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Res Rev*. 2021; 69. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101348.

13. Philibert R, Lei MK, Ong ML [et al.] Objective Assessments of Smoking and Drinking Outperform Clinical Phenotypes in Predicting Variance in Epigenetic Aging. *Genes (Basel)*. 2024; 15(7): 869. DOI: 10.3390/genes15070869.

14. Quach A, Levine ME, Tanaka T, Lu AT, Chen BH, Ferrucci L, Ritz B, Bandinelli S, Neuhouser ML, Beasley JM et al. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Aging*. 2017; 9(2): 419–46.

15. Sun D., Zhang T., Su S. [et al.] Body mass index drives changes in DNA methylation: a longitudinal study. *Circ. Res*. 2019; 125 (9): 824-833.

16. Tapio Nevalainen, Laura Kananen, Saara Marttila [et al.] Obesity accelerates epigenetic aging in middle-aged but not in elderly individuals *Clin Epigenetics*. 2017; 9: 20.

Б.В. Заводовский, Ю.Р. Ахвердян, Е.В. Папичев,
Ю.В. Полякова, Л.Е. Сивордова

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К АНТИГЕНУ RA-33 И ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИД- НОГО АРТРИТА

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.02

УДК 616.72

Изучена взаимосвязь между сывороточным уровнем антител к антигену RA-33 и особенностями течения ревматоидного артрита (РА). Была проведена оценка уровня анти-RA-33 в группе больных РА и здоровых доноров.

Повышение уровня анти-RA-33, по сравнению с донорами, являлось статистически значимым и наблюдалось у 12,5% больных РА. Повышение уровня анти-RA-33 в основном наблюдалось на начальных стадиях заболевания и при начальных рентгенологических изменениях. У пациентов с повышенным уровнем анти-RA-33 (более 20,5 ед/мл) чаще выявлялись выраженные функциональные нарушения. Таким образом, антитела к анти-RA33 потенциально могут обеспечить дополнительную диагностическую ценность при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, диагностика ревматоидного артрита, антитела к RA-33, гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин, HnRPA2B1.

The relationship between serum levels antibodies to the RA-33 antigen and the characteristics of the course rheumatoid arthritis (RA) has been studied. The level anti-RA-33 was assessed in a group of RA patients and healthy donors.

The increase in the level anti-RA-33, compared with donors, is statistically significant and was observed in 12.5% RA patients. In patients with an increased level anti-RA-33 (more than 20.5 U/ml), pronounced functional disorders were more often detected. Thus, antibodies to anti-RA33 can potentially provide additional diagnostic value in RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, diagnostics of rheumatoid arthritis, antibodies to RA-33, heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HnRPA2B1.

ФГБНУ «НИИ КиЭР им. А.Б. Зборовского», Волгоград: **ЗАВODOВСКИЙ Борис Валерьевич** – д.м.н., зам. директора по научной работе, зав. лаб., rebma@pebma.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8864-9570>, **АХВЕРДЯН Юрий Рубенович** – к.м.н., с.н.с., doctor_2001@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8010-6777>, **ПАПИЧЕВ Евгений Васильевич** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-8799-2991>, **ПОЛЯКОВА Юлия Васильевна** – к.м.н., н.с., <https://orcid.org/0000-0002-3022-4166>, **СИВОРДОВА Лариса Евгеньевна** – к.м.н., в.н.с., <https://orcid.org/0000-0002-0965-6060>.

Введение. Относительно новым лабораторным маркером для диагностики ревматоидного артрита (РА) является определение антител к RA-33 (анти-RA-33) [3-5].

RA-33 (гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин A2/B1, HnRPA2B1) представляет собой белок массой 33 кДа, связывающий нуклеиновые кислоты и выполняющий множество функций: репарация ДНК, удлинение теломер, ремоделирование хроматина, процессинг, транспорт и трансляция мРНК. Патогенетическая роль антител к RA-33 в настоящее время не вполне ясна. Предполагается, что

анти-RA-33 и Т-клетки, направленные против RA-33, могут способствовать развитию воспаления и аутоиммунных состояний как путем образования иммунных комплексов, так и с помощью секреции цитокинов, которые могут инициировать и управлять патогенным процессом [8]. При РА происходит гиперэкспрессия RA-33 в синовиальной оболочке сустава. Это приводит к развитию аутоиммунного ответа и повышению в крови уровня анти-RA-33 [9]. Ряд исследований отмечает достаточно хорошую диагностическую эффективность антител к анти-RA33 в качестве серологического маркера РА [2, 9].