

Эпигенетические часы и биологическое старение

А.В. Мартыненко¹, кандидат медицинских наук,
А.Н. Ильницкий², доктор медицинских наук, профессор
¹ООО «Многофункциональный медицинский центр M-clinic»,
Ташкент, Узбекистан
²Научно-исследовательский медицинский центр
«Геронтология», Москва
E-mail: docalex120@gmail.com

Эпигенетические часы – инновационные инструменты, оценивающие биологический возраст через анализ химических изменений ДНК, известных как метилирование. Они предсказывают риск хронических заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных) и смертности, помогая врачам выявлять пациентов, нуждающихся в профилактике. На основе обзора литературы анализируется возможность применения эпигенетических часов в клинической практике.

Ключевые слова: эпигенетические часы, биологическое старение, ДНК-метилирование, старение, синдром старческой астении, сердечно-сосудистые заболевания, рак, когнитивные функции.

Для цитирования: Мартыненко А.В., Ильницкий А.Н. Эпигенетические часы и биологическое старение. Врач. 2026; 37 (1): 38–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2026-01-06>

Старение – это не просто накопление лет, а процесс, при котором организм постепенно теряет способность эффективно работать, становясь уязвимым к болезням, таким как гипертония, диабет или деменция. Возраст, указанный в паспорте (хронологический), не всегда отражает, насколько уязвим организм на самом деле (биологический возраст) [1]. Например, два 60-летних человека могут иметь совершенно разное здоровье: один бежит марафоны, другой борется с хроническими болезнями. Эпигенетические часы – это новый способ измерить биологический возраст, анализируя химические изменения в ДНК [2]. Они дают врачам возможность предсказать, кто из пациентов может заболеть раньше и предложить меры для продления здоровой жизни.

Эпигенетические часы особенно важны, учитывая, что хронические заболевания, связанные с возрастом, по прогнозам ВОЗ к 2030 г. станут причиной до 70% смертей в мире [3]. С их помощью можно выявить риски сердечных приступов, рака или болезни Альцгеймера задолго до появления симптомов и оценить, как диета, физическая активность или даже стресс влияют на старение [4].

Цель обзора – предоставить всесторонний анализ возможности применения эпигенетических часов в клинической практике и исследованиях, а также объяснить, как работают эпигенетические часы, включая модели Horvath, Hannum, PhenoAge, GrimAge и DunedinPACE, и сформулировать сложные генетические понятия доступным языком.

Поиск литературы проведен в базах PubMed, Scopus и Web of Science с 1972 по 2025 гг. Использованы ключевые

словы: «epigenetic clock», «DNA methylation», «biological aging», «Horvath», «Hannum», «PhenoAge», «GrimAge», «DunedinPACE», комбинированные с терминами исходов («mortality», «cardiovascular disease», «cancer», «neurodegeneration», «frailty») и интервенций («diet», «exercise», «caloric restriction»). Пример запроса в PubMed: («epigenetic clock» OR «DNA methylation») AND («biological aging» OR «mortality») AND («human»). Найдено 12 903 публикации. Критериям соответствовало 41 исследование. Дополнительно проверены списки литературы ключевых статей и цитирующие их работы через Cited in Scopus/Web of Science. В обзор включены статьи на английском и русском языках.

Критерии включения:

- систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ);
- исследования с количественными данными метилирования ДНК, использующие эпигенетические часы (Horvath, Hannum, PhenoAge, GrimAge, DunedinPACE);
- оценка связи с исходами здоровья (смертность, сердечно-сосудистые заболевания [ССЗ], рак, нейродегенерация, слабость) или интервенциями (диета, спорт, ограничение калорий);
- популяция: люди старше 60 лет, либо выборки, включающие преимущественно лиц старше 60 лет;
- язык: английский или русский;
- четкий дизайн и статистика (отношение рисков – ОР, отношение шансов – ОШ, β -, р-значения, 95% доверительный интервал – ДИ).

Критерии исключения:

- исследования на животных/клетках и других биологических объектах;
- клинические случаи, обзоры без данных, книги, нерцензируемые работы;
- недостаточная методология (без р-значений, ДИ);
- популяция моложе 60 лет.

Анализ данных. Применен нарративный синтез по темам: предсказание исходов, факторы старения, интервенции, пол/тканевые различия, новые часы. Приоритет – метаанализам и РКИ. Гетерогенность ($I^2 > 50\%$ – высокая) и предвзятость (воронкообразные графики, Egger's test) оценивались, где указано.

Качество и этика. 90% метаанализов – высокое/умеренное качество (AMSTAR-2). РКИ – низкий риск ошибок (Cochrane). Короты – $\geq 7/9$ баллов (Newcastle–Ottawa). Все исследования соответствовали Хельсинкской декларации. Обзор не требовал этического одобрения.

Ограничения. Гетерогенность популяций/тканей/часов; преобладание европеоидов (80–90%); краткосрочные РКИ (8–24 нед); возможная предвзятость публикаций.

ПРОСТО О СЛОЖНОМ: МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЧАСЫ

Сложность терминологии и понимания процессов в генетике вызывает много вопросов, но генетические технологии – это будущее науки и медицины, которые становятся неотъемлемой частью нашей жизни. Мы можем представить ДНК как книгу с инструкциями для работы организма. Метилирование ДНК (DNAm) – это процесс, когда к определенным участкам этой «книги» (называемым CpG-сайтами) добавляются химические метки (метильные группы $-CH_3$), похожие на закладки. Эти метки не меняют текст (последовательность генов), но влияют на то, какие страницы будут прочитаны, то есть какие гены будут активны. С возрастом, под влиянием окру-

жающей среды (курение, питание, стресс) или генетики, метки появляются или исчезают, формируя уникальный «узор» метилирования [5].

Эпигенетические часы измеряют этот узор, подсчитывая, сколько меток есть на определенных CpG-сайтах (участках ДНК, где цитозин и гуанин стоят рядом). Чем больше или меньше меток по сравнению с нормой для определенного возраста, тем «старше» или «моложе» организм [6]. Это как износ шин автомобиля: даже если машине 5 лет, плохая дорога или агрессивное вождение могут сделать шины старше. Эпигенетические часы показывают «износ» организма, его уязвимость.

Модели эпигенетических часов — это математические алгоритмы, которые анализируют метилирование на сотнях или тысячах CpG-сайтов, чтобы вычислить биологический возраст [7]. Основные модели, упомянутые в исследованиях, анализируемых в данном систематическом обзоре:

- *Horvath (2013)*: первая универсальная модель, созданная Стивом Хорватом, работает на основе 353 CpG-сайтов и может оценивать биологический возраст в разных тканях (кровь, кожа, мозг). Хорошо коррелирует с хронологическим возрастом ($r=0,85-0,96$) и предсказывает риск болезней. Подходит для общего анализа старения [8];
- *Hannum (2013)*: разработана на основе 71 CpG-сайта, измеряемых в крови. Эта модель лучше учитывает влияние внешних факторов, таких как курение, и точнее оценивает риск смерти [9];
- *PhenoAge (2018)*: улучшенная модель, использующая 513 CpG-сайтов. Она не только оценивает биологический возраст, но и учитывает клинические показатели (уровень глюкозы, воспаление), что делает ее более точной для предсказания болезней, таких как диабет или инфаркт [10];
- *GrimAge (2019)*: модель, основанная на 1030 CpG-сайтах, напрямую связана с факторами смертности, включая курение, воспаление и сердечно-сосудистые риски. GrimAge лучше других предсказывает вероятную продолжительность жизни [11];
- *DunedinPACE (2020)*: уникальная модель, измеряющая не сам возраст, а темп старения, основана на 46 CpG-сайтах и показывает, насколько быстро организм изнашивается [12].

Каждая модель имеет свои сильные стороны: Horvath универсальна, GrimAge точна для прогнозирования рисков смертности, DunedinPACE оценивает динамику. Все они показывают, как биологический возраст связан с риском заболеваний и как его можно замедлить.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ СПОСОБНОСТЬ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ЧАСОВ ДЛЯ ИСХОДОВ ЗДОРОВЬЯ

Эпигенетические часы измеряют биологический возраст, анализируя паттерны метилирования ДНК — химические метки, которые регулируют экспрессию генов, не изменяя саму генетическую последовательность. Эти метки коррелируют с процессами старения и риском заболеваний. Обзор выявил убедительные доказательства того, что ускорение эпигенетического возраста (ЕАА — разница между эпигенетическим и хронологическим возрастом) предсказывает неблагоприятные исходы здоровья.

Смертность. Метаанализы подтвердили, что ЕАА связано с повышенным риском общей смертности. Например, P.D. Fransquet и соавт. (2019) показали, что увеличение эпи-

генетического возраста (DNAmAge) на 5 лет, измеренное по часам Horvath и Hannum, повышает риск смерти на 8–15% (ОР=1,08; 95% ДИ — 1,02–1,14 и ОР=1,15; 95% ДИ — 1,08–1,23) у 17 988 участников [13]. В.Н. Chen и соавт. (2016) установили, что внешнее ускорение эпигенетического возраста (ЕЕАА), учитывающее соотношение иммунных клеток, наиболее сильно предсказывает смертность (ОР=1,14; 95% ДИ — 1,10–1,18) даже после коррекции на такие факторы, как курение и индекс массы тела (ИМТ) [14]. Е. Colicino и соавт. (2020) выявили 51 CpG-сайт, связанных с риском смерти (ОР=0,53–1,26 на 10% изменения метилирования), включая гены, такие как *NLR5* (регуляция иммунитета) [15]. Эти данные указывают, что эпигенетические часы могут помочь врачам выявлять пациентов с повышенным риском смертности для приоритетной профилактики.

Сердечно-сосудистые заболевания. ЕАА с высокой вероятностью предсказывает неблагоприятные сердечно-сосудистые события. J.D. Roberts и соавт. (2021) показали, что 5-летнее ускорение ЕАА, измеренное по часам GrimAge и PhenoAge, увеличивает риск фибрилляции предсердий на 15–19% (ОР=1,15–1,19, $p<0,002$) у 5600 участников [16]. G. Agha и соавт. (2019) связали 52 CpG-сайта с риском ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (ОР=0,54–1,65 на 5% изменения метилирования), включая гены, такие как *TGFBR1* (регенерация сосудов) [17]. A. Fernández-Sanlés и соавт. (2018) установили, что показатели риска метилирования предсказывают сердечно-сосудистые события (ОР=1,28–1,33; $p<0,003$), независимо от традиционных факторов риска [18]. Эти связи, вероятно, обусловлены тем, что изменения метилирования отражают накопленный клеточный стресс, например воспаление или окислительный стресс, предрасполагающие к ССЗ.

Рак. Эпигенетические часы предсказывают риск онкологических заболеваний, особенно колоректального рака. F. Morales Berstein и соавт. (2022) показали, что ускорение GrimAge увеличивает риск колоректального рака на 12% за год (ОШ=1,12; 95% ДИ — 1,04–1,20; $p=0,002$) [19]. S. Ambatipudi и соавт. (2017) сообщили, что внутреннее ускорение эпигенетического возраста (ЕЕАА) повышает риск рака молочной железы в постменопаузе на 4–7% (ОШ=1,04–1,07; $p<0,016$) [20]. Эти связи могут быть ассоциированы с метилированием, нарушающим репарацию ДНК или активность генов-супрессоров опухолей, что эпигенетические часы выявляют раньше клинических симптомов.

Нейродегенеративные заболевания. ЕАА связано со снижением когнитивных функций и нейродегенеративными заболеваниями. F. Grodstein и соавт. (2024) выявили генетические варианты (например, rs4244620 в *CD46*), связанные с кортикальным ЕАА, коррелирующие со снижением когнитивных функций и паркинсонизмом ($p\leq 0,04$) [21]. С.М. Vyas и соавт. (2023) установили, что увеличение GrimAge на 1 год за 2 года связано с ускоренным снижением когнитивных функций ($\beta=-0,09$; $p=0,02$) [22]. Y. Sommerer и соавт. (2023) сообщили о метилировании в энторинальной коре, связанном с болезнью Альцгеймера ($p<1,64 \cdot 10^{-7}$), включая гены, такие как *TENT5A* [23]. Эти данные свидетельствуют, что эпигенетические часы выявляют ранние нейрональные изменения, предоставляя окно для профилактических мер.

Синдром старческой астении и другие состояния. С.Р. Gale и соавт. (2018) показали, что ЕЕАА увеличивает риск развития синдрома старческой астении на 5–6% (RRR=1,05–1,06; $p<0,023$), отражая формирование саркопении и систематических дегенеративных процессов [24]. А.И. Hernández Cordero и соавт. (2021) связали укорочение длины теломер (DNAmTL)

с обострениями хронической обструктивной болезни легких ($p=0,03$) [25]. Эти связи подчеркивают способность часов отражать системное старение, что важно для гериатрической практики.

Эпигенетические часы позволяют стратифицировать пациентов по риску смертности, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, рака и многих других. Врачи могут использовать эти биомаркеры с целью приоритизации пациентов для скрининга или изменения образа жизни, хотя высокая стоимость и ограниченная доступность пока препятствуют рутинному применению.

ФАКТОРЫ, УСКОРЯЮЩИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ СТАРЕНИЕ

Эпигенетическое старение, проявляющееся в ускорении эпигенетического возраста (ЕАА) за счет изменений метилирования ДНК, представляет собой ключевой биомаркер, позволяющий врачам прогнозировать возраст-ассоциированные риски. Разнообразные модифицируемые и немодифицируемые факторы усиливают ЕАА, создавая клеточный стресс, который нарушает репарацию ДНК и метилировочные пути. Понимание этих факторов позволит клиницистам выявлять пациентов высокого риска и разрабатывать персонализированные стратегии профилактики, замедляющие биологическое старение и улучшающие клинические исходы.

Высокий ИМТ является одним из ведущих драйверов эпигенетического старения. J. Ryan и соавт. (2020) показали, что повышенный ИМТ вызывает хроническое воспаление и метаболический стресс, ускоряя ЕАА до 2 лет ($\beta=0,04-0,29$; $p<0,05$) [26]. У пациентов с ожирением эти изменения отражают накопление клеточного повреждения, предрасполагающего к ССЗ и метаболическим заболеваниям. Курение, как мощный индуктор окислительного стресса, увеличивает ЕАА по GrimAge на 2,12 года ($p<0,01$), что делает его критическим фактором риска, поддающимся коррекции [27]. Напротив, потребление алкоголя демонстрирует слабую и непостоянную связь с ЕАА ($p>0,05$), что указывает на необходимость более детального изучения дозозависимых эффектов [26]. Психосоциальный стресс, особенно связанный с детскими травмами или посттравматическим стрессовым расстройством, провоцирует эпигенетическое ремоделирование, усиливая ЕАА по Hannum ($p<0,05$). Эти данные подчеркивают важность психосоциальной поддержки в программах антивозрастной медицины [28].

Социально-экономические факторы существенно влияют на эпигенетику. Низкий уровень образования коррелирует с повышенным риском смертности через ЕАА по GrimAge ($OR=1,13$; $p<0,05$), объясняя до 60% социального неравенства у мужчин, вероятно, из-за ограниченного доступа к медицинским ресурсам и низкой медицинской грамотности [29]. В то же время высшее образование замедляет старение на 0,48–1,8 мес в год ($p<0,001$), подчеркивая роль социального благополучия в поддержании биологического здоровья [30]. Генетические факторы также играют ключевую роль: однонуклеотидные полиморфизмы, такие как rs4244620 в *CD46*, связаны с ЕАА мозга и когнитивным снижением ($p<1,29 \cdot 10^{-7}$), а метилирование Y-хромосомы увеличивает риск смертности у мужчин ($OR=0,70-1,37$; $p<0,025$) [21]. Эти генетические маркеры могут стать основой для стратификации рисков в будущем.

Экологические и биологические факторы, такие как кишечная микробиота, также влияют на ЕАА. S. Tian и соавт. (2024) связали рост бактерий, например *Ruminococcus*, с усилением ЕАА через воспалительные цитокины ($q<0,065$), указывая на ось кишечник-мозг-старение, которая откры-

вает новые терапевтические мишени, включая пробиотики [31]. Воздействие пестицидов показало предполагаемую, но не значимую связь с ЕАА ($\beta=0,27$; 95% ДИ – $-0,25-0,79$), что требует дальнейших исследований, особенно для лиц с хронической экспозицией [32].

Для клиницистов эти данные имеют прямое практическое значение. Пациенты с высоким ИМТ, курящие или имеющие низкий социально-экономический статус, представляют группу риска, где ЕАА может служить индикатором для раннего вмешательства. Рекомендации по снижению массы тела, отказу от курения, управлению стрессом и улучшению доступа к образованию могут существенно замедлить эпигенетическое старение. Кроме того, мониторинг микробиоты и генетическое тестирование (например, на однонуклеотидный полиморфизм *CD46*) могут дополнить стратегии профилактики, особенно для неврологических и сердечно-сосудистых рисков. Интеграция этих подходов в клиническую практику требует междисциплинарного подхода, объединяющего диетологию, психологию и генетику, чтобы обеспечить здоровье и долголетие пациентов.

ИНТЕРВЕНЦИИ ДЛЯ ЗАМЕДЛЕНИЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОГО СТАРЕНИЯ

Диетические и поведенческие вмешательства демонстрируют обнадеживающий потенциал для замедления эпигенетического старения, воздействуя на метилирование ДНК и продлевая здоровый период жизни. K.N. Fitzgerald и соавт. (2021) установили, что 8-недельная растительная диета, насыщенная фолатами, бетаином и полифенолами, снизила DNAmAge по Horvath на 1,96 года у мужчин ($p=0,018$), подчеркивая роль питательных веществ в защите клеток от возрастного стресса [33]. Аналогично 24-месячная диета с низкой гликемической нагрузкой замедлила GrimAge на 0,66 года ($p=0,01$), демонстрируя устойчивые эпигенетические изменения [34]. «Зеленая» средиземноморская диета, богатая полифенолами, такими как тирозол из зеленого чая и манкай, сократила ЕАА по Li и Hannum ($\beta=-0,41$, $p=0,004$), предлагая простой и эффективный способ замедления старения [35]. Ограничение калорийности на 11,9% за 2 года замедлило старение по DunedinPACE на 0,25–0,43 года ($p<0,005$), особенно при строгом соблюдении, что отражает влияние метаболического баланса на эпигенетику [36]. Нутрицевтики, включая никотинамид мононуклеотид и физетин, за 12 мес снизили возраст по PC Horvath и улучшили физическую активность ($p=0,048$), открывая перспективы для таргетной антивозрастной терапии [37].

Умеренная и интенсивная физическая активность снижает эпигенетическую мутационную нагрузку ($\beta=-2,06$; $p<0,0001$), укрепляя клеточные механизмы репарации [34]. Шестимесячные программы упражнений уменьшают метилирование мышечных генов у пожилых людей ($p<0,001$), поддерживая мышечную силу и подвижность [38]. Добавки омега-3 (1 г/день) замедлили PhenoAge и GrimAge2 на 0,32–0,52 года, с усилением эффекта при сочетании с тренировками или витамином D ($p<0,05$), что подчеркивает синергизм образа жизни и питания [39]. Фолаты и витамины B₁₂ снижали ЕАА по Horvath у женщин с генотипом *MTHFR* 677CC, но эффект отсутствовал при достаточном уровне фолата ($p=0,03$), указывая на роль персонализированной медицины [40, 41].

Эти вмешательства уменьшают воспаление и окислительный стресс, поддерживают репарацию ДНК и метилировочные пути, но их эффективность зависит от генетических особенностей и исходного нутритивного статуса. Клиницистам