

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Количественные параметры генома человека при старении

В.П. Волобаев<sup>1</sup> , С.С. Кунижева<sup>1, 2, 3</sup>, Л.И. Уральский<sup>1, 2</sup>, Д.А. Куприянова<sup>1</sup>, Е.И. Рогаев<sup>1, 2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Научно-технологический университет «Сириус», Научный центр генетики и наук о жизни, Сочи, Россия

<sup>2</sup> Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, отдел геномики и генетики человека, Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Центр генетики и генетических технологий, биологический факультет, Москва, Россия

<sup>4</sup> Медицинская школа Чан Массачусетского университета, отделение психиатрии, Шрусбери, США

 volobaev.vp@gmail.com

**Аннотация.** Здоровое долголетие человека – глобальная цель мировой системы здравоохранения. В то же время неуклонное старение населения стало серьезным вызовом для систем здравоохранения многих стран мира, в том числе из-за возросшего риска развития многих тяжелых нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера (БА) и болезнь Паркинсона (БП). Определение причин и процессов, влияющих на старение и продолжительность жизни человека, а также выявление механизмов развития возрастных патологий – первоочередная фундаментальная задача, стоящая перед научным сообществом. В настоящее время основные усилия направлены на идентификацию качественных характеристик генома, детерминирующих признаков. Вместе с тем при их оценке существует множество проблем, затрудняющих установление ассоциаций. Количественные признаки обременены такими проблемами в меньшем объеме, но в большинстве случаев упускаются при проведении современных геномных исследований, посвященных вопросам старения и долголетия. Несмотря на наличие широкого круга возможностей проведения анализа геномных данных по количественным признакам, большинство возможностей не используется, что наряду с недоступностью опубликованных данных ведет к потере этой важной информации. Настоящий обзор посвящен описанию количественных признаков, важных для понимания процесса старения и необходимых для анализа в дальнейших геномных исследованиях, и является рекомендацией для включения описанных признаков в анализ. Рассматривается взаимосвязь количественных характеристик ядерного и митохондриального генома со старением, долголетием и возрастными нейродегенеративными заболеваниями, таких как частота обширных делеций митохондриальной ДНК (mtDNA), время полураспада mtDNA, частота замен A>G в тяжелой цепи mtDNA, количество копий mtDNA, длина теломер, частота соматических мутаций. В целом можно отметить, что есть достаточно серьезные причины полагать, что различные количественные характеристики генома могут быть прямо или косвенно ассоциированы с теми или иными аспектами старения и продолжительности жизни. Но имеющихся данных недостаточно для окончательных выводов и выявления причинно-следственных связей.

Ключевые слова: количественные параметры генома; старение; долголетие; нейродегенеративные заболевания; mtDNA; длина теломер; соматические мутации.

**Для цитирования:** Волобаев В.П., Кунижева С.С., Уральский Л.И., Куприянова Д.А., Рогаев Е.И. Количественные параметры генома человека при старении. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(5):495-501. DOI 10.18699/VJGB-23-60

## Quantifying human genome parameters in aging


V.P. Volobaev<sup>1</sup> , S.S. Kunizheva<sup>1, 2, 3</sup>, L.I. Uralsky<sup>1, 2</sup>, D.A. Kupriyanova<sup>1</sup>, E.I. Rogayev<sup>1, 2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Sirius University of Science and Technology, Scientific Center for Genetics and Life Sciences, Sochi, Russia

<sup>2</sup> Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Department of Genomics and Human Genetics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Center for Genetics and Genetic Technologies, Faculty of Biology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> University of Massachusetts Chan Medical School, Department of Psychiatry, Shrewsbury, USA

 volobaev.vp@gmail.com

**Abstract.** Healthy human longevity is a global goal of the world health system. Determining the causes and processes influencing human longevity is the primary fundamental goal facing the scientific community. Currently, the main efforts of the scientific community are aimed at identifying the qualitative characteristics of the genome that determine the trait. At the same time, when evaluating qualitative characteristics, there are many challenges that make it difficult to establish associations. Quantitative traits are burdened with such problems to a lesser extent, but they are largely overlooked in current genomic studies of aging and longevity. Although there is a wide repertoire of quantitative trait analyses based on genomic data, most opportunities are ignored by authors, which, along with the inaccessibility of published data, leads to the loss of this important information. This review focuses on describing quantitative traits important for understanding aging and necessary for analysis in further genomic studies, and recommends the inclusion of the described traits in the analysis. The review considers the relationship between quantitative characteristics of the mitochondrial genome and aging, longevity, and age-related neurodegenerative diseases, such as the frequency of

extensive mitochondrial DNA (mtDNA) deletions, mtDNA half-life, the frequency of A>G replacements in the mtDNA heavy chain, the number of mtDNA copies; special attention is paid to the mtDNA methylation sign. A separate section of this review is devoted to the correlation of telomere length parameters with age, as well as the association of telomere length with the amount of mitochondrial DNA. In addition, we consider such a quantitative feature as the rate of accumulation of somatic mutations with aging in relation to the lifespan of living organisms. In general, it may be noted that there are quite serious reasons to suppose that various quantitative characteristics of the genome may be directly or indirectly associated with certain aspects of aging and longevity. At the same time, the available data are clearly insufficient for definitive conclusions and the determination of causal relationships.

Key words: genome quantification; aging; longevity; neurodegenerative disorders; mtDNA; telomere length; somatic mutations.

**For citation:** Volobaev V.P., Kunizheva S.S., Uralsky L.I., Kupriyanova D.A., Rogaev E.I. Quantifying human genome parameters in aging. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(5):495-501. DOI 10.18699/VJGB-23-60

## Введение

Долголетие человека – это труднопрогнозируемый признак. Влиять на него могут факторы окружающей среды, образ жизни, случайные события и индивидуальные генетические особенности. Вклад генетического фактора в развитие фенотипа долголетия доказывают исследования, показавшие значительно большие шансы на долголетие у лиц из семей долгожителей (van den Berg, 2020). Определение конкретных генетических детерминант, связанных с долголетием, существенно затруднено. В настоящее время на различных выборках и разными исследовательскими группами доказано значение для долголетия человека только двух генов, *APOE* и *FOXO3A* (Deelen et al., 2019). Данные для иных генов отличаются для разных выборок, что, вероятно, связано как с популяционными различиями, так и с эффектом множественного сравнения.

Важнейшим фактором, определяющим долголетие, является состояние здоровья организма. Старение мозга с возможным развитием цереброваскулярных и нейродегенеративных патологических процессов – основная причина инвалидности и смерти пожилых людей (Debette et al., 2019). Возраст-ассоциированные заболевания головного мозга, как и сам признак старения, характеризуются сложностью генетической детерминации и противоречивостью опубликованной информации. В отличие от качественных характеристик генома, количественные параметры, такие как длина теломер, количество копий митохондриального ДНК, частота гетерозиготных вариантов митохондриального ДНК, частота соматических мутаций и т. д., в меньшей степени подвержены влиянию популяционных и статистических факторов. В то же время, несмотря на их очевидную важность, таким событиям уделяется мало внимания при изучении генетических основ долголетия. Это наряду с противоречивостью имеющихся данных актуализирует проведение новых исследований.

Цель настоящего обзора – анализ существующей информации о количественных генетических особенностях, влияющих на старение и продолжительность жизни человека.

## Количественные характеристики изменений в структуре mtDNA в связи со старением

В последние годы возник большой интерес к роли mtDNA как фактора, определяющего процессы старения и продолжительности жизни ассоциированного с возрастом заболевания. Митохондриальную дисфункцию рассматри-

вают как один из ключевых биомаркеров старения (Miwa et al., 2022), а изменение количественных и качественных характеристик mtDNA непосредственно связывают с продолжительностью жизни. Ввиду пространственной близости с электрон-транспортной цепью mtDNA подвергается повреждающему воздействию свободных радикалов, что наряду с ограниченной способностью к репарации из-за того что mtDNA не защищена гистонами и значительную часть времени при репликации находится в одноцепочечной форме определяет уязвимость структуры mtDNA к повреждению и распаду. Все это опосредует то, что количество химических модификаций и скорость накопления мутаций в mtDNA значительно выше, чем в ДНК ядра клетки.

Повреждение и делетирование участков mtDNA могут вызывать дисфункцию митохондрий в связи с увеличением доли молекул, содержащих обширную делецию (mtDNA<sub>del</sub>), так как mtDNA с обширной делецией обладает репликативным преимуществом перед mtDNA дикого типа (Kowald, Kirkwood, 2018). Репликативное преимущество, вероятно, определяется меньшим размером реплицируемой молекулы, что приводит к более высокой скорости ее репликации (Diaz, 2002) и в то же время к пониженным шансам повреждения молекулы активными формами кислорода, а значит менее активной митофагией органелл, обогащенных mtDNA<sub>del</sub>, по сравнению с нормальными органоидами (de Grey, 1997). Причем если в активно пролиферирующих тканях клетки, содержащие дисфункциональные митохондрии, подлежат элиминации и замещению, то ткани, характеризующиеся высоким числом постмитотических клеток, накапливают бремя таких мутаций, что, вероятно, приводит к снижению функциональных параметров ткани (Herbst et al., 2017).

Показано, что доля mtDNA<sub>del</sub> в мышечной ткани увеличивается с 50 по до 86 лет примерно в 19 раз – с 0.008 до 0.15 % (Herbst et al., 2021b), схожее явление обнаружено и в нервной ткани (Nido et al., 2018). Отмечено также, что значительное накопление mtDNA<sub>del</sub> наблюдается у пациентов с болезнью Паркинсона в нейронах черной субстанции (Bender et al., 2006; Grünwald et al., 2016) и полосатого тела (Ikebe et al., 1990). Существует также мнение, что накопление mtDNA<sub>del</sub> в дофаминергических нейронах может запускать нейропротекторные механизмы (Perier et al., 2013).

Состояние неоднородности mtDNA, при котором в митохондриях существует несколько клонов mtDNA, имею-

щих различие в последовательности нуклеотидов, называется гетероплазмией. Известно, что гетероплазмия может возникать как *de novo* во время онтогенеза, так и путем наследования по материнской линии (Sallevelt et al., 2017). Гетероплазмии, по-видимому, могут быть ассоциированы со старением макроорганизма (Just et al., 2015). К примеру, в работе R. Zhang с коллегами отмечено, что в среднем у лиц в возрасте старше 70 лет число гетероплазий mtDNA составило на 58.5 % больше, чем у лиц моложе 40 лет (Zhang et al., 2017). Этот факт приобретает большую значимость, если учитывать, что имеются существенные доказательства связи гетероплазмии mtDNA с нейродегенеративными заболеваниями, непосредственно ассоциированными с продолжительностью жизни: БА (Tranah et al., 2012) и БП (Hudson et al., 2013). В то же время существуют сообщения, показывающие положительную роль гетероплазмии для долголетия (Rose et al., 2010; Sondheimer et al., 2011), что, вероятно, объясняется тем, что гетероплазмия mtDNA представляет собой резервуар генетической изменчивости, которая может привнести новые функции и увеличить способность клеток справляться с экологическими и физиологическими стрессовыми факторами в течение жизни. Можно предположить, что имеют место оба эти явления и их значение для долголетия определяется локализацией накопления соматических мутаций mtDNA, а также тем, что положительным влиянием могут в большей степени обладать врожденные гетероплазмии, а приобретенные имеют значительные шансы нести негативные свойства.

Еще одним митохондриальным маркером, вероятно, ассоциированным с продолжительностью жизни, может быть частота накопления митохондриальных соматических мутаций mtDNA (mtSNV) A>G в тяжелой цепи mtDNA. В недавнем исследовании (Mikhailova et al., 2022) определена положительная корреляция частоты замен A<sub>H</sub>>G<sub>H</sub> (H – тяжелая цепь) с продолжительностью жизни разных видов млекопитающих: чем более долгоживущим является вид, тем большая частота A<sub>H</sub>>G<sub>H</sub> замен у него наблюдается. В то же время авторы предполагают, что такое накопление нуклеотидов G<sub>H</sub> произошло в результате оксидативного мутагенеза и представляет собой следствие, а не причину процессов старения.

Время полураспада mtDNA – также, по-видимому, важный фактор, определяющий скорость наступления дисфункции ткани. Предполагено, что продолжительность жизни клеток зависит от времени полураспада mtDNA (Poovathingal et al., 2012; Chan et al., 2013). При проведении моделирования влияния времени полураспада на период выживания клеток определено, что умеренное увеличение периода полураспада mtDNA оказывает глубокое влияние на увеличение времени выживания клеток, тем самым снижая репликативное преимущество mtDNA с обширной делецией (Holt, Davies, 2021). Не менее важно то, что уменьшение периода полураспада mtDNA существенно влияет на процесс накопления mtSNV в тканях, характеризующихся высоким числом постмитотических клеток. Показано, что если период полураспада равняется трем месяцам, то патогенные mtSNV, приобретенные в клетке-предшественнике нейрона на ранней стадии развития и присутствующие в постмито-

тической популяции нейронов со средней частотой 1 %, к 70 годам жизни человека в большинстве нейронов будут содержаться с частотой ~14 % (Li et al., 2019). Соответственно, изменение скорости полураспада в меньшую сторону приводит к сдерживанию митохондриальной гетероплазмии и наоборот.

Помимо мутационных событий, важный количественный признак – число копий mtDNA (mtDNA<sub>сн</sub>). Изменение mtDNA<sub>сн</sub> обычно служит отражением реакции митохондрий на окислительный стресс, а также общей дисфункции. В различных исследованиях получены результаты, свидетельствующие о снижении mtDNA<sub>сн</sub> по мере старения человека (Herbst et al., 2017, 2021a). Обнаружено, что снижение количества копий mtDNA в цельной крови происходит с возрастом, а более низкое число копий mtDNA сопряжено с ухудшением состояния здоровья (Lee et al., 2010; Mengel-From et al., 2014). Высокий уровень mtDNA<sub>сн</sub>, вероятно, в целом связан с лучшим состоянием здоровья у лиц старшего возраста, включая более высокий уровень когнитивной функции, и сниженной смертностью (Kim et al., 2013; Mengel-From et al., 2014). Снижение показателя mtDNA<sub>сн</sub> значительно ассоциировано с риском развития возрастных нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция, БП, БА и др. (Yang et al., 2021).

Следует отметить, что выявлены как системные тенденции к снижению показателя mtDNA<sub>сн</sub> у лиц с БА, так и локальное снижение mtDNA<sub>сн</sub> на 30–50 % в лобной доле коры больших полушарий и гиппокампа по сравнению со здоровым контролем (Coskun et al., 2004; Rice et al., 2014). В то же время описано повышение mtDNA<sub>сн</sub> у пациентов африканского происхождения с болезнью Паркинсона (Müller-Nedebock et al., 2022).

В исследованиях при изучении изменения mtDNA<sub>сн</sub> в лейкоцитах крови долгожителей как модели здорового старения получены противоречивые результаты. Y.H. He с коллегами (2014) показали значительное увеличение количества mtDNA<sub>сн</sub> у столетних людей по сравнению с пожилыми, но в исследовании N. van Leeuwen с коллегами (2014) не наблюдали таковой закономерности, что, возможно, связано с различными методическими подходами. Нужно заметить, что в разных тканях может быть различная возрастная динамика mtDNA<sub>сн</sub>, к примеру, если в образцах скелетной мускулатуры отмечена обратная корреляция, то в образцах печени или черной субстанции – наоборот, положительная корреляция (Dölle et al., 2016; Wachsmuth et al., 2016).

Показатель mtDNA<sub>сн</sub>, по-видимому, связан с параметром длины теломер (TL) (Qiu et al., 2015; Tyrka et al., 2015; Dolcini et al., 2020). Предполагается, что данная взаимосвязь базируется на отрицательной корреляции уровня mtDNA<sub>сн</sub> и уровня активных форм кислорода (ROS) и дальнейшего негативного воздействия ROS на длину теломер (Melicher et al., 2018).

### **Длина теломер как причина или следствие долголетия**

Длина теломер – хорошо известный биомаркер старения (Sanders, Newman, 2013). Хотя в модельных клеточных культурах связь между TL и старением культуры неоспорима (Victorelli, Passos, 2017), в случае многоклеточных



организмов выводы не столь однозначны (Blackburn et al., 2015). Предполагается, что динамика укорочения теломер, а не общая длина теломер, может служить количественным биомаркером продолжительности жизни макроорганизмов (Vera et al., 2012). Например, в перекрестных исследованиях на пяти видах птиц показано, что короткоживущие виды птиц с возрастом теряют больше теломерных повторов, чем виды с большей продолжительностью жизни (Hausmann et al., 2003). Аналогичная корреляция наблюдается у млекопитающих, это позволяет высказать предположение, что долгоживущие животные обладают эффективными механизмами защиты от репликативного старения, такими как более высокая активность теломеразы на протяжении всей жизни (Hausmann et al., 2007).

У человека короткая длина теломер связана с высокой смертностью от различных возрастных патологий, в том числе некоторых нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция (Levstek et al., 2021). Однако сообщения о роли длины TL для риска развития БА неоднозначны. Существуют работы, в которых показано, что у людей с БА длина TL ниже, чем в контрольных выборках (Thomas et al., 2008; Forero et al., 2016), в то же время P. Thomas с коллегами отметили, что в некоторых тканях, таких как гиппокамп, наблюдается обратная зависимость. Что примечательно, прослеживается негативное влияние более длинных теломер на динамику и тяжесть заболевания (Movérare-Skrtic et al., 2012; Mahoney et al., 2019). Особо интересно то, что короткая TL является хорошим прогностическим маркером для определения риска развития БА в долгосрочной перспективе у индивидов, не несущих APOE ε4 (Hackenhaar et al., 2021). Более того, TL связана с когнитивной функцией как у престарелых людей, так и у лиц среднего возраста (Hägg et al., 2017; Gamrawar et al., 2022).

Подсчитано, что теломеры лейкоцитов у взрослых людей укорачиваются со средней скоростью 24.7 п. н. в год (Müezzinler et al., 2013). На TL и скорость истощения теломер может влиять ряд различных факторов. Например, показано, что TL выше у пожилых женщин, по сравнению с мужчинами (Benetos et al., 2001) и у афроамериканцев, по сравнению с европеоидами (Hunt et al., 2008). Кроме того, надо отметить, что, помимо большого количества исследований, в которых обнаружены отрицательная корреляция TL с возрастом и ассоциация данного параметра со смертностью в старшей возрастной группе, существуют работы, в которых данные закономерности не подтверждены (Sanders, Newman, 2013).

Изначально предполагалось, что подобное несоответствие связано с особенностями проведения конкретных исследований, таких как методология формирования выборок, наличие стратификации популяционных групп, тип изучаемой ткани и методы изучения показателя. Так, например, в обширном исследовании TL в различных тканях определено, что в 21-м типе ткани наблюдается отрицательная корреляция TL с возрастом (наиболее сильные корреляции для цельной крови и желудочной ткани), в то время как для тканей семенников, яичников, мозжечка, влагаллица, скелетных мышц, щитовидной железы и гастроэзофагеального соединения корреляции не найдено (Demanelis et al., 2020).

При изучении долгожителей в качестве модели здорового старения была выдвинута гипотеза, что TL в первую очередь зависит от физиологического состояния организма, а не от возраста. Показано, что у «высокоэффективных» (с малым количеством заболеваний и высокой физической активностью) долгожителей TL значимо превышала TL у «малоэффективных» (высокое количество заболеваний и низкая физическая активность). В связи с чем было сделано предположение, что, вероятно, не фактор длины теломер влияет на способность дожить до 100 лет, а состояние здоровья, ассоциированное с длиной теломер (Terry et al., 2008; Tedone et al., 2019). В пользу этой теории также свидетельствует исследование TL у однополых близнецов старше 70 лет, в котором выявлена четкая связь между TL лейкоцитов крови и физическим здоровьем, в том числе между близнецами (Bendix et al., 2011). Таким образом, изучение динамики теломер у долгожителей имеет особое значение, поскольку у них могут быть выработаны механизмы, которые активно откладывают старение и обеспечивают эффективную защиту от негативных последствий процессов старения.

### Соматические мутации и их роль в долголетию

Современная теория старения предполагает, что накопление мутаций ДНК в соматических клетках (copy number variations, CNV) с возрастом приводит к снижению клеточной функции за счет инактивации или нарушения работы важных генов (Kennedy et al., 2012). Действительно, показано, что с возрастом происходит накопление соматических мутаций, причем с дифференцированной скоростью для различных тканей. Так, например, в базальных клетках проксимальных бронхов человека скорость накопления мутаций составляет ~29 CNV на клетку в год (copy number variations per cell per year, CNVs/pcpy) (Huang et al., 2022), в нейронах префронтальной коры и гиппокампа 16–21 CNVs/pcpy (Lodato et al., 2018; Miller et al., 2022), в подкожных преадипоцитах – 18 CNVs/pcpy, преадипоцитах висцеральной жировой ткани – 27 CNVs/pcpy (Franco et al., 2019), в Т-клетках памяти ~25 CNVs/pcpy, в наивных В-лимфоцитах ~15 CNVs/pcpy, в гемопоэтических стволовых клетках и клетках-предшественниках ~16 CNVs/pcpy (Machado et al., 2022), в сперматогониях ~2 CNVs/pcpy (Milholland et al., 2017).

Яркой иллюстрацией значения CNV для продолжительности жизни являются исследования скорости накопления мутаций в криптах толстого кишечника у млекопитающих с разной продолжительностью жизни (Cagan et al., 2022). Если для человека показатель равнялся ~47 CNVs/pcpy, то для жирафов при продолжительности жизни 25–35 лет ~99 CNVs/pcpy, хорьков при продолжительности жизни 14 лет ~496 CNVs/pcpy, мышей при продолжительности жизни два года ~796 CNVs/pcpy. То есть хорошо прослеживается зависимость продолжительности жизни и скорости накопления мутаций.

В то же время отмечено, что частота соматических мутаций у человека в старости намного ниже, чем требуется для потери функции гена в значительном количестве клеток, что свидетельствует о косвенной связи между показателями (Vijg, Dong, 2020). При изучении большой выборки китайских долгожителей, по сравнению с

контрольной, обнаружено, что в выборке долгожителей уровень CNV был значительно выше, чем в контрольной выборке. Это подтверждает то, что частота CNV прямо не влияет на вероятность превышения популяционной нормы продолжительности жизни (Zhao et al., 2018). С другой стороны, при исследовании столетних долгожителей из Италии получены другие данные: у долгожителей уровень CNV был значительно ниже, чем в контрольной группе (Garagnani et al., 2021). С учетом противоречивых результатов, полученных в этих двух исследованиях, необходимо проведение дополнительных изысканий по этому вопросу.

### Заключение

Таким образом, существуют основания предполагать наличие значительной связи между динамикой старения, продолжительностью жизни, здоровым старением, риском развития нейродегенеративных заболеваний и различными количественными характеристиками генома. В то же время в большинстве случаев не определено, что является причиной, а что – следствием. Это наряду с единичным характером имеющихся публикаций актуализирует проведение дополнительных исследований.

### Список литературы / References

- Bender A., Krishnan K.J., Morris C.M., Taylor G.A., Reeve A.K., Perry R.H., Jaros E., Hersheson J.S., Betts J., Klopstock T., Taylor R.W., Turnbull D.M. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nat. Genet.* 2006;38(5):515-517. DOI 10.1038/ng1769.
- Bendix L., Gade M.M., Staun P.W., Kimura M., Jeune B., Hjelmborg J.V.B., Aviv A., Christensen K. Leukocyte telomere length and physical ability among Danish Twins age 70+. *Mech. Ageing Dev.* 2011;132(11-12):568-572. DOI 10.1016/j.mad.2011.10.003.
- Benetos A., Okuda K., Lajemi M., Kimura M., Thomas F., Skurnick J., Labat C., Bean K., Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension.* 2001;37(2):381-385. DOI 10.1161/01.hyp.37.2.381.
- Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science.* 2015;350(6265):1193-1198. DOI 10.1126/science.aab3389.
- Cagan A., Baez-Ortega A., Brzozowska N., Abascal F., Coorens T.H.H., Sanders M.A., Lawson A.R.J., ... Bochynska D., Smith E.St.J., Gerstung M., Campbell P.J., Murchison E.P., Stratton M.R., Martincorena I. Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals. *Nature.* 2022;604(7906):517-524. DOI 10.1038/s41586-022-04618-z.
- Chan S.W., Chevalier S., Aprikian A., Chen J.Z. Simultaneous quantification of mitochondrial DNA damage and copy number in circulating blood: a sensitive approach to systemic oxidative stress. *BioMed Res. Int.* 2013;2013:157547. DOI 10.1155/2013/157547.
- Coskun P.E., Beal M.F., Wallace D.C. Alzheimer's brains harbor somatic mtDNA control-region mutations that suppress mitochondrial transcription and replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(29):10726-10731. DOI 10.1073/pnas.0403649101.
- Debette S., Schilling S., Duperron M., Larsson S.C., Markus H.S. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):81-94. DOI 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
- Deelen J., Evans D.S., Arking D.E., Tesi N., Nygaard M., Liu X., Wojczynski M.K., ... Zeng Y., Zheng W., Holstege H., Kiel D.P., Lunetta K.L., Slagboom P.E., Murabito J.M. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple longevity genes. *Nat. Commun.* 2019;10(1):3669. DOI 10.1038/s41467-019-11558-2.
- de Grey A.D.N.J. A proposed refinement of the mitochondrial free radical theory of aging. *BioEssays.* 1997;19(2):161-166. DOI 10.1002/bies.950190211.
- Demanelis K., Jasmine F., Chen L.S., Chernoff M., Tong L., Delgado D., Zhang C., Shinkle J., Sabarinathan M., Lin H., Ramirez E., Oliva M., Kim-Hellmuth S., Stranger B.E., Lai T.-P., Aviv A., Ardlie K.G., Aguet F., Ahsan H., Doherty J.A., Kibriya M.G., Pierce B.L. Determinants of telomere length across human tissues. *Science.* 2020;369(6509):eaaaz6876. DOI 10.1126/science.aaz6876.
- Diaz F. Human mitochondrial DNA with large deletions repopulates organelles faster than full-length genomes under relaxed copy number control. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(21):4626-4633. DOI 10.1093/nar/gkf602.
- Dolcini J., Wu H., Nwanaji-Enwerem J.C., Kiomourtozlogu M.A., Cayir A., Sanchez-Guerra M., Vokonas P., Schwarz J., Baccarelli A.A. Mitochondria and aging in older individuals: an analysis of DNA methylation age metrics, leukocyte telomere length, and mitochondrial DNA copy number in the VA normative aging study. *Ageing.* 2020;12(3):2070-2083. DOI 10.18632/ageing.102722.
- Dölle C., Flønes I., Nido G.S., Miletic H., Osuagwu N., Kristoffersen S., Lilleng P.K., Larsen J.P., Tysnes O.B., Haugarvoll K., Bindoff L.A., Tzoulis C. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. *Nat. Commun.* 2016;22(7):13548. DOI 10.1038/ncomms13548.
- Forero D.A., González-Giraldo Y., López-Quintero C., Castro-Vega L.J., Barreto G.E., Perry G. Meta-analysis of telomere length in Alzheimer's disease. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2016;71(8): 1069-1073. DOI 10.1093/gerona/glw053.
- Franco I., Helgadottir H.T., Moggio A., Larsson M., Vrtačnik P., Johansson A., Norgren N., Lundin P., Mas-Ponte D., Nordström J., Lundgren T., Stenvinkel P., Wennberg L., Supek F., Eriksson M. Whole genome DNA sequencing provides an atlas of somatic mutagenesis in healthy human cells and identifies a tumor-prone cell type. *Genome Biol.* 2019;20(1):285. DOI 10.1186/s13059-019-1892-z.
- Gampawar P., Schmidt R., Schmidt H. Telomere length and brain aging: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 2022;80:101679. DOI 10.1016/j.arr.2022.101679.
- Garagnani P., Marquis J., Delledonne M., Pirazzini C., Marasco E., Kwiatkowska K.M., Iannuzzi V., ... Bertamini L., Martinelli N., Girelli D., Olivieri O., Giuliani C., Descombes P., Franceschi C. Whole-genome sequencing analysis of semi-supercentenarians. *eLife.* 2021;10:e57849. DOI 10.7554/eLife.57849.
- Grünewald A., Rygiel K.A., Hepplewhite P.D., Morris C.M., Picard M., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA depletion in respiratory chain-deficient Parkinson disease neurons. *Ann. Neurol.* 2016;79(3):366-378. DOI 10.1002/ana.24571.
- Hackenhaar F.S., Josefsson M., Adolfsson A.N., Landfors M., Kauppi K., Hultdin M., Adolfsson R., Degerman S., Pudas S. Short leukocyte telomeres predict 25-year Alzheimer's disease incidence in non-APOE ε4-carriers. *Alzheimers Res. Ther.* 2021;13(1):130. DOI 10.1186/s13195-021-00871-y.
- Hausmann M.F., Winkler D.W., O'Reilly K.M., Huntington C.E., Nisbet I.C., Vleck C.M. Telomeres shorten more slowly in long-lived birds and mammals than in short-lived ones. *Proc. Biol. Sci.* 2003; 270(1522):1387-1392. DOI 10.1098/rspb.2003.2385.
- Hausmann M.F., Winkler D.W., Huntington C.E., Nisbet I.C., Vleck C.M. Telomerase activity is maintained throughout the lifespan of long-lived birds. *Exp. Gerontol.* 2007;42(7):610-618. DOI 10.1016/j.exger.2007.03.004.
- Hägg S., Zhan Y., Karlsson R., Gerritsen L., Ploner A., van der Lee S.J., Broer L., ... Kuh D., Starr J.M., Deary I.J., Slagboom P.E., van Duijn C.M., Codd V., Pedersen N.L. Short telomere length is associated with impaired cognitive performance in European ancestry cohorts. *Transl. Psychiatry.* 2017;7(4):e1100. DOI 10.1038/tp.2017.73.
- He Y.H., Lu X., Wu H., Cai W.W., Yang L.Q., Xu L.Y., Sun H.P., Kong Q.P. Mitochondrial DNA content contributes to healthy aging

- in Chinese: a study from nonagenarians and centenarians. *Neurobiol. Aging*. 2014;35(7):1779.e1-1779.e4. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.015.
- Herbst A., Widjaja K., Nguy B., Lushaj E.B., Moore T.M., Hevener A.L., McKenzie D., Aiken J.M., Wanagat J. Digital PCR quantitation of muscle mitochondrial DNA: age, fiber type, and mutation-induced changes. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2017;72(10):1327-1333. DOI 10.1093/gerona/glx058.
- Herbst A., Lee C.C., Vandiver A.R., Aiken J.M., McKenzie D., Hoang A., Allison D., Liu N., Wanagat J. Mitochondrial DNA deletion mutations increase exponentially with age in human skeletal muscle. *Aging Clin. Exp. Res.* 2021a;33(7):1811-1820. DOI 10.1007/s40520-020-01698-7.
- Herbst A., Prior S.J., Lee C.C., Aiken J.M., McKenzie D., Hoang A., Liu N., Chen X., Xun P., Allison D.B., Wanagat J. Skeletal muscle mitochondrial DNA copy number and mitochondrial DNA deletion mutation frequency as predictors of physical performance in older men and women. *Geroscience*. 2021b;43(3):1253-1264. DOI 10.1007/s11357-021-00351-z.
- Holt A.G., Davies A.M. The effect of mitochondrial DNA half-life on deletion mutation proliferation in long lived cells. *Acta Biotheor.* 2021;69(4):671-695. DOI 10.1007/s10441-021-09417-z.
- Huang Z., Sun S., Lee M., Maslov A.Y., Shi M., Waldman S., Marsh A., Siddiqui T., Dong X., Peter Y., Sadoughi A., Shah C., Ye K., Spivack S.D., Vijg J. Single-cell analysis of somatic mutations in human bronchial epithelial cells in relation to aging and smoking. *Nat. Genet.* 2022;54(4):492-498. DOI 10.1038/s41588-022-01035-w.
- Hudson G., Nalls M., Evans J.R., Breen D.P., Winder-Rhodes S., Morrison K.E., Morris H.R., Williams-Gray C.H., Barker R.A., Singleton A.B., Hardy J., Wood N.E., Burn D.J., Chinnery P.F. Two-stage association study and meta-analysis of mitochondrial DNA variants in Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(22):2042-2048. DOI 10.1212/WNL.0b013e318294b434.
- Hunt S.C., Chen W., Gardner J.P., Kimura M., Srinivasan S.R., Eckfeldt J.H., Berenson G.S., Aviv A. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study and the Bogalusa Heart Study. *Aging Cell*. 2008;7(4):451-458. DOI 10.1111/j.1474-9726.2008.00397.x.
- Ikebe S., Tanaka M., Ohno K., Sato W., Hattori K., Kondo T., Mizuno Y., Ozawa T. Increase of deleted mitochondrial DNA in the striatum in Parkinson's disease and senescence. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990;170(3):1044-1048. DOI 10.1016/0006-291x(90)90497-b.
- Just R.S., Irwin J.A., Parson W. Mitochondrial DNA heteroplasmy in the emerging field of massively parallel sequencing. *Forensic Sci. Int. Genet.* 2015;18:131-139. DOI 10.1016/j.fsigen.2015.05.003.
- Kennedy S.R., Loeb L.A., Herr A.J. Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration. *Mech. Ageing Dev.* 2012;133(4):118-126. DOI 10.1016/j.mad.2011.10.009.
- Kim J.-H., Kim H.K., Ko J.-H., Bang H., Lee D.-C. The relationship between leukocyte mitochondrial DNA copy number and telomere length in community-dwelling elderly women. *PLoS One*. 2013;8(6):e67227. DOI 10.1371/journal.pone.0067227.
- Kowald A., Kirkwood T. Resolving the enigma of the clonal expansion of mtDNA deletions. *Genes (Basel)*. 2018;9(3):126. DOI 10.3390/genes9030126.
- Lee J.W., Park K.D., Im J.A., Kim M.Y., Lee D.C. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood is associated with cognitive function in apparently healthy elderly women. *Clin. Chim. Acta*. 2010;411(7-8):592-596. DOI 10.1016/j.cca.2010.01.024.
- Levstek T., Redenšek S., Trošt M., Dolžan V., Podkrajšek K.T. Assessment of the telomere length and its effect on the symptomatology of Parkinson's disease. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(1):137. DOI 10.3390/antiox10010137.
- Li H., Slone J., Fei L., Huang T. Mitochondrial DNA variants and common diseases: A mathematical model for the diversity of age-related mtDNA mutations. *Cells*. 2019;8(6):608. DOI 10.3390/cells8060608.
- Lodato M.A., Rodin R.E., Bohrsen C.L., Coulter M.E., Barton A.R., Kwon M., Sherman M.A., Vitzthum C.M., Luquette L.J., Yandava C.N., Yang P., Chittenden T.W., Hatem N.E., Ryu S.C., Woodworth M.B., Park P.J., Walsh C.A. Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons. *Science*. 2018;359(6375):555-559. DOI 10.1126/science.aao4426.
- Machado H.E., Mitchell E., Øbro N.F., Kübler K., Davies M., Leon-gamornlert D., Cull A., Maura F., Sanders M.A., Cagan A.T.J., McDonald C., Belmonte M., Shepherd M.S., Vieira Braga F.A., Osborne R.J., Mahbubani K., Martincorena I., Laurenti E., Green A.R., Getz G., Polak P., Saeb-Parsy K., Hodson D.J., Kent D.G., Campbell P.J. Diverse mutational landscapes in human lymphocytes. *Nature*. 2022;608(7924):724-732. DOI 10.1038/s41586-022-05072-7.
- Mahoney E.R., Dumitrescu L., Seto M., Nudelman K.N.H., Buckley R.F., Gifford K.A., Saykin A.J., Jefferson A.J., Hohman T.J. Telomere length associations with cognition depend on Alzheimer's disease biomarkers. *Alzheimers Dement. (NY)*. 2019;5:883-890. DOI 10.1016/j.trci.2019.11.003.
- Melicher D., Illés A., Pállinger É., Kovács Á.F., Littvay L., Tárnoki Á.D., Tárnoki D.L., Bikov A., Molnár M.J., Buzás E.I., Falus A. Tight co-twin similarity of monozygotic twins for hTERT protein level of T cell subsets, for telomere length and mitochondrial DNA copy number, but not for telomerase activity. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018;75(13):2447-2456. DOI 10.1007/s00018-017-2738-z.
- Mengel-From J., Thinggaard M., Dalgård C., Kyvik K.O., Christensen K., Christiansen L. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells declines with age and is associated with general health among elderly. *Hum. Genet.* 2014;133(9):1149-1159. DOI 10.1007/s00439-014-1458-9.
- Mikhailova A.G., Mikhailova A.A., Ushakova K., Tretiakov E.O., Iliushchenko D., Shamansky V., Lobanova V., Kozenkov I., Efimenko B., Yurchenko A.A., Kozenkova E., Zdobnov E.M., Makeev V., Yurov V., Tanaka M., Gostimskaya I., Fleischmann Z., Annis S., Franco M., Wasko K., Denisov S., Kunz W.S., Knorre D., Mazunin I., Nikolaev S., Fellay J., Reymond A., Khrapko K., Gunbin K., Popadin K. A mitochondria-specific mutational signature of aging: increased rate of A > G substitutions on the heavy strand. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(18):10264-10277. DOI 10.1093/nar/gkac779.
- Milholland B., Dong X., Zhang L., Hao X., Suh Y., Vijg J. Differences between germline and somatic mutation rates in humans and mice. *Nat. Commun.* 2017;8(1):15183. DOI 10.1038/ncomms15183.
- Miller M.B., Huang A.Y., Kim J., Zhou Z., Kirkham S.L., Maury E.A., Ziegenfuss J.S., Reed H.C., Neil J.E., Rento L., Ryu S.C., Ma C.C., Luquette L.J., Ames H.M., Oakley D.H., Frosch M.P., Hyman B.T., Lodato M.A., Lee E.A., Walsh C.A. Somatic genomic changes in single Alzheimer's disease neurons. *Nature*. 2022;604(7907):714-722. DOI 10.1038/s41586-022-04640-1.
- Miwa S., Kashyap S., Chini E., von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J. Clin. Invest.* 2022;132(13):e158447. DOI 10.1172/JCI158447.
- Movérare-Skrict S., Johansson P., Mattsson N., Hansson O., Wallin A., Johansson J.O., Zetterberg H., Blennow K., Svensson J. Leukocyte telomere length (LTL) is reduced in stable mild cognitive impairment but low LTL is not associated with conversion to Alzheimer's disease: a pilot study. *Exp. Gerontol.* 2012;47(2):179-182. DOI 10.1016/j.exger.2011.12.005.
- Müezzinzinler A., Zaineddin A.K., Brenner H. A systematic review of leukocyte telomere length and age in adults. *Ageing Res. Rev.* 2013;12:509-519. DOI 10.1016/j.arr.2013.01.003.
- Müller-Nedebock A.C., Meldau S., Lombard C., Abrahams S., van der Westhuizen F.H., Bardien S. Increased blood-derived mitochondrial DNA copy number in African ancestry individuals with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2022;101:1-5. DOI 10.1016/j.parkreldis.2022.06.003.
- Nido G.S., Dölle C., Flønes I., Tuppen H.A., Alves G., Tysnes O.-B., Haugarvöll K., Tzoulis C. Ultradeep mapping of neuronal mitochondrial deletions in Parkinson's disease. *Neurobiol. Aging*. 2018;63:120-127. DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2017.10.024.



- Perier C., Bender A., García-Arumí E., Melià M.J., Bové J., Laub C., Klopstock T., Elstner M., Mounsey R.B., Teismann P., Prolla T., Andreu A.L., Vila M. Accumulation of mitochondrial DNA deletions within dopaminergic neurons triggers neuroprotective mechanisms. *Brain*. 2013;136(Pt. 8):2369-2378. DOI 10.1093/brain/awt196.
- Poovathingal S.K., Gruber J., Lakshmanan L., Halliwell B., Gunawan R. Is mitochondrial DNA turnover slower than commonly assumed? *Biogerontology*. 2012;13(5):557-564. DOI 10.1007/s10522-012-9390-7.
- Qiu C., Enquobahrie D., Gelaye B., Hevner K., Williams M. The association between leukocyte telomere length and mitochondrial DNA copy number in pregnant women: A pilot study. *Clin. Lab.* 2015; 61(3-4):363-369. DOI 10.7754/Clin.Lab.2014.140313.
- Rice A.C., Keeney P.M., Algarzae N.K., Ladd A.C., Thomas R.R., Bennett J.P. Jr. Mitochondrial DNA copy numbers in pyramidal neurons are decreased and mitochondrial biogenesis transcriptome signaling is disrupted in Alzheimer's disease hippocampi. *J. Alzheimer's Dis.* 2014;40(2):319-330. DOI 10.3233/JAD-131715.
- Rose G., Romeo G., Dato S., Crocco P., Bruni A.C., Hervonen A., Majamaa K., Sevinci F., Franceschi C., Passarino G. Somatic point mutations in mtDNA control region are influenced by genetic background and associated with healthy aging: A GEHA study. *PLoS One*. 2010;5(10):e13395. DOI 10.1371/journal.pone.0013395.
- Sallevelt S.C., de Die-Smulders C.E., Hendrickx A.T., Hellebrekers D.M., de Coo I.F., Alston C.L., Knowles C., Taylor R.W., McFarland R., Smeets H.J. De novo mtDNA point mutations are common and have a low recurrence risk. *J. Med. Genet.* 2017;54(2):73-83. DOI 10.1136/jmedgenet-2016-103876.
- Sanders J.L., Newman A.B. Telomere length in epidemiology: A biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol. Rev.* 2013;35(1):112-131. DOI 10.1093/epirev/mxs008.
- Sondheimer N., Glatz C.E., Tirone J.E., Deardorff M.A., Krieger A.M., Hakonarson H. Neutral mitochondrial heteroplasmy and the influence of aging. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20(8):1653-1659. DOI 10.1093/hmg/ddr043.
- Tedone E., Huang E., O'Hara R., Batten K., Ludlow A.T., Lai T.-P., Arosio B., Mari D., Wright W.E., Shay J.W. Telomere length and telomerase activity in T cells are biomarkers of high-performing centenarians. *Aging Cell*. 2019;18(1):e12859. DOI 10.1111/ace1.12859.
- Terry D.F., Nolan V.G., Andersen S.L., Perls T.T., Cawthon R. Association of longer telomeres with better health in centenarians. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2008;63(8):809-812. DOI 10.1093/gerona/63.8.809.
- Thomas P., O'Callaghan N.J., Fenech M. Telomere length in white blood cells, buccal cells and brain tissue and its variation with ageing and Alzheimer's disease. *Mech. Ageing Dev.* 2008;129(4):183-190. DOI 10.1016/j.mad.2007.12.004.
- Tranah G.J., Nalls M.A., Katzman S.M., Yokoyama J.S., Lam E.T., Zhao Y., Mooney S., Thomas F., Newman A.B., Liu Y., Cummings S.R., Harris T.B., Yaffe K. Mitochondrial DNA sequence variation associated with dementia and cognitive function in the elderly. *J. Alzheimers. Dis.* 2012;32(2):357-372. DOI 10.3233/JAD-2012-120466.
- Tyrka A.R., Carpenter L.L., Kao H.-T., Porton B., Philip N.S., Ridout S.J., Ridout K.K., Price L.H. Association of telomere length and mitochondrial DNA copy number in a community sample of healthy adults. *Exp. Gerontol.* 2015;66:17-20. DOI 10.1016/j.exger.2015.04.002.
- van den Berg N. Family matters in unraveling human longevity. *Aging*. 2020;12(22):22354-22355. DOI 10.18632/aging.104218.
- van Leeuwen N., Beekman M., Deelen J., van den Akker E.B., de Craen A.J.M., Slagboom P.E., 't Hart L.M. Low mitochondrial DNA content associates with familial longevity: the Leiden Longevity Study. *Age (Dordr.)*. 2014;36(3):9629. DOI 10.1007/s11357-014-9629-0.
- Vera E., Bernardes de Jesus B., Foronda M., Flores J.M., Blasco M.A. The rate of increase of short telomeres predicts longevity in mammals. *Cell Rep.* 2012;2(4):732-737. DOI 10.1016/j.celrep.2012.08.023.
- Victorelli S., Passos J.F. Telomeres and cell senescence – size matters not. *EBioMedicine*. 2017;21:14-20. DOI 10.1016/j.ebiom.2017.03.027.
- Vijg J., Dong X. Pathogenic mechanisms of somatic mutation and genome mosaicism in aging. *Cell*. 2020;182(1):12-23. DOI 10.1016/j.cell.2020.06.024.
- Wachsmuth M., Hübner A., Li M., Madea B., Stoneking M. Age-related and heteroplasmy-related variation in human mtDNA copy number. *PLoS Genet.* 2016;12(3):e1005939. DOI 10.1371/journal.pgen.1005939.
- Yang S.Y., Castellani C.A., Longchamps R.J., Pillalamarri V.K., O'Rourke B., Guallar E., Arking D.E. Blood-derived mitochondrial DNA copy number is associated with gene expression across multiple tissues and is predictive for incident neurodegenerative disease. *Genome Res.* 2021;31(3):349-358. DOI 10.1101/gr.269381.120.
- Zhang R., Wang Y., Ye K., Picard M., Gu Z. Independent impacts of aging on mitochondrial DNA quantity and quality in humans. *BMC Genomics*. 2017;18(1):890. DOI 10.1186/s12864-017-4287-0.
- Zhao X., Liu X., Zhang A., Chen H., Huo Q., Li W., Ye R., Chen Z., Liang L., Liu Q.A., Shen J., Jin X., Li W., Nygaard M., Liu X., Hou Y., Ni T., Bolund L., Gottschalk W., Tao W., Gu J., Tian X.L., Yang H., Wang J., Xu X., Lutz M.W., Min J., Zeng Y., Nie C. The correlation of copy number variations with longevity in a genome-wide association study of Han Chinese. *Aging (Albany NY)*. 2018; 10(6):1206-1222. DOI 10.18632/aging.101461.

#### ORCID ID

V.P. Volobaev orcid.org/0000-0001-7355-9882  
S.S. Kunizheva orcid.org/0000-0003-1882-0667  
L.I. Uralsky orcid.org/0000-0002-5565-7961  
D.A. Kupriyanova orcid.org/0009-0002-2228-6276  
E.I. Rogaev orcid.org/0000-0002-0351-8783

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 19-75-30039 (Р.Е.И., К.С.С., У.Л.И.) и научно-технологического университета «Сириус» в рамках научного проекта GEN-RND-2019 (В.В.П., К.Д.А.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 28.11.2022. После доработки 07.02.2023. Принята к публикации 07.02.2023.