

DOI: 10.18522/2308-9709-2026-55-14

УДК: 575.22

Изучение локусов длинных некодирующих РНК, ассоциированных с долголетием по результатам полногеномных исследований (GWAS)

Столярова Т.П., Шкурят Т.П.

Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель исследования — систематизировать GWAS-значимые локусы длинных некодирующих РНК, ассоциированных с продолжительностью жизни, долголетием родителей и биомаркерами старения у человека. Данные были отобраны из GWAS каталога и библиографических баз данных с использованием критерия значимости на уровне всего генома $p \leq 5 \times 10^{-8}$. Для каждого локуса оценивали ассоциированный признак, эффект-аллель, численность выборки, этническое происхождение участников и уровень доказательности с долголетием. Наиболее убедительными локусами гена *CDKN2B-AS1* длинной некодирующей РНК являются *rs1556516-G*; *rs1556516-G*; *rs1333042-A*; *rs7859727-C* ассоциированные с долголетием. Локусы *rs12696304-G* гена *TERC* и *rs75517899-C* гена *MIR31HG* имеют сильную биологическую значимость при оценке долголетия, но их вклад следует интерпретировать преимущественно как длину теломер и эпигенетический возраст.

Ключевые термины: долголетие, длинные некодирующие РНК (lncRNAs), полиморфизмы генов, биоинформатический анализ.

Study of long non-coding RNAs loci associated with longevity based on genome-wide association studies (GWAS)

Stolyarova T.P.¹, Shkurat T.P.

¹Southern Federal University, 194/1 Stachki Avenue, Rostov on Don 344090, Russian Federation, tstoliarova@sfedu.ru

Abstract

The aim of the study was to systematize GWAS-significant loci of long non-coding RNAs associated with life expectancy, parental longevity and biomarkers of aging in humans. Data were selected from the GWAS catalog and bibliographic databases using the significance criterion at the whole-genome level $p \leq 5 \times 10^{-8}$. For each locus, the associated trait, allele effect, sample size, ethnic origin of the participants and the level of evidence with longevity were estimated. The most convincing loci of the *CDKN2B-AS1* long non-coding RNA gene are *rs1556516-G*; *rs1556516-G*; *rs1333042-A*; *rs7859727-C*, which are associated with longevity. The *rs12696304-G* locus of the *TERC* gene and the *rs75517899-C* locus of the *MIR31HG* gene have strong biological significance in assessing longevity, but their contribution should be interpreted primarily as telomere length and epigenetic age.

Keywords: longevity, long non-coding RNAs (lncRNAs), gene polymorphisms, and bioinformatics analysis.

Введение

Современные исследования продемонстрировали, что основная доля генома человека не участвует в синтезе белков, но многие его фрагменты активно транскрибируются, образуя разнообразные типы РНК. Количество транскрибируемых участков может достигать минимум 70% всей ДНК человека. Особый интерес представляют длинные некодирующие РНК (lncRNAs), которые относятся к одному из самых многочисленных классов некодирующей РНК — их длина превышает 200 нуклеотидов, а экспрессия характерна для конкретных тканей или этапов онтогенеза (Балашенко и др., 2017).

Согласно статистике веб-сайта GENCODE версии 44 (v44) показатели (www.encodegenes.org/human/stats.html (дата обращения 28 сентября 2023 года)), 31,8% (19 922/62 700) из общего числа аннотированных генов являются генами lncRNA, в то время как 23,0% (58 246/252 835) аннотированных транскриптов представляют собой транскрипты локусов lncRNA (Adgero, et al., 2024). Для сравнения, на дату обращения 19 мая 2026 года (v49) отношение количества генов lncRNA к общему количеству генов составляет 45,6% (35899/78691), а аннотированных транскриптов — 37,7% (191079/507365). Несмотря на то, что функции бóльшей части lncRNAs пока не установлены, известно, что эти молекулы принимают участие во множестве клеточных процессов — включая дифференцировку, пролиферацию, эпигенетическую регуляцию, апоптоз и другие. Особенно интенсивно изучаются механизмы влияния lncRNAs на процессы старения организма (Бейлерли, 2020). Целью данной работы было изучение локусов длинной некодирующей РНК, ассоциированных с долголетием по результатам полногеномных исследований (GWAS).

Материалы и методы

Поиск проводили в GWAS Catalog, PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar и OpenGenes. Использовали запросы: “longevity”, “parental longevity”,

“lifespan”, “exceptional longevity”, “telomere length”, “epigenetic age”, “DNA methylation age”, “long non-coding RNA”, “lncRNA”, “*CDKN2B-AS1*”, “*ANRIL*”, “*TERC*”, “*MIR31HG*”, “*LINC02064*”. Включали исследования с критерием значимости на уровне всего генома $p \leq 5 \times 10^{-8}$. Для каждого полиморфизма извлекали rsID, ассоциированный признак, направление эффекта, p-value, численность выборки, этническое происхождение участников.

Использовались следующие критерии доказательности (табл. 1).

Таблица 1. — Критерии доказательности ассоциации SNP с продолжительностью жизни

Уровень	Критерий
Высокий	GWAS по долголетию или долголетию родителей $p \leq 5 \times 10^{-8}$
Средний	Ассоциация с биомаркерами старения: длина теломер, эпигенетический возраст.
Низкий	Функциональная или ассоциация с заболеваниями без прямого GWAS-признака долголетия
Локусный	Локус находится в регионе lncRNA, но причинная роль именно lncRNA не доказана
Молекулярный	Есть eQTL и функциональное нарушение, ассоциированное с локусом или экспрессией или функцией lncRNA

Результаты исследований

Новизна работы состоит в систематизации GWAS-значимых локусов некодирующих РНК, связанных с продолжительностью жизни, parental longevity и биомаркерами старения у человека, с выделением уровня доказательности для каждого локуса. Практическая значимость заключается в приоритизации lncRNA-кандидатов для последующей функциональной валидации, включая eQTL/colocalization-анализ, проверку тканеспецифической экспрессии и экспериментальные модели клеточной сенесценции.

Полногеномные исследования ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) выявили определённое количество однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) длинных некодирующих РНК.

Длинные некодирующие РНК (lncRNAs) способны опосредованно влиять на продолжительность жизни. Исследователи анализируют их участие в регуляции генов, отвечающих за процессы старения, а также в механизмах продления жизненного цикла организма.

Длинные некодирующие РНК могут модулировать экспрессию генов посредством отложения эпигенетических модификаторов в определённых областях генома путем цис-регуляции (происходящей в пределах одного и того же локуса, например, когда антисмысловая lncRNA регулирует свою аналоговую смысловую мРНК, транскрибируемую в противоположном направлении в том же локусе) или транс-регуляцию (любой сценарий, где РНК и её мишень кодируются в разных локусах) (Wood et al., 2013).

На транскрипционном уровне они могут модулировать экспрессию генов благодаря формированию комплексов с транскрипционными факторами либо путём привлечения хроматин-модифицирующих структур — репрессорных комплексов PRC1, PRC2, LSD1 или активационного комплекса TrxG. С другой стороны, длинные некодирующие РНК проявляют свою активность и на посттранскрипционном уровне. Они способны напрямую взаимодействовать с микроРНК, косвенно влияя на уровень экспрессии целевых молекул. Дополнительно такие РНК могут образовывать двойные цепочки с мРНК-мишенями, блокируя процесс трансляции или меняя степень стабильности сообщений. К тому же отдельные длинные некодирующие РНК оказывают воздействие на альтернативный сплайсинг пре-мРНК. Несмотря на ограниченное число изученных примеров, стало понятно, что данные молекулы играют ключевую роль в патогенезе множества заболеваний — онкологических, нейродегенеративных, сердечно-сосудистых расстройств, нарушений геномного

импринтинга и других состояний, снижающих продолжительность жизни (Филатова и др., 2017).

Длинные некодирующие РНК также участвуют в регуляции длины теломер. Теломеры — это участки нуклеопротеинового комплекса, локализованные на концах хромосом у млекопитающих, играющие ключевую роль в поддержании геномной стабильности, участвующие в процессах репликативного старения и являющиеся важным элементом при таких патологиях, как рак. Долгое время теломеры считались некодирующими структурами, не участвующими в транскрипции, однако позже было установлено, что с них могут транскрибироваться РНК, содержащие теломерные повторы, либо специфические теломерные РНК. Эти некодирующие РНК различаются по размеру и синтезируются с различных субтеломерных локусов. Их связывание с хроматином подавляется белками SMG, что препятствует избыточному укорочению концов хромосом и указывает на возможную роль SMG в контроле длины теломер. Кроме того, в экспериментах *in vitro* продемонстрировано, что TERRA снижает активность теломеразы, что говорит о потенциальной способности этих РНК регулировать функционирование этого фермента (Балашенко и др., 2017).

Анализ GWAS-локусов некодирующих РНК, ассоциированных с продолжительностью жизни, долголетием родителей и биомаркерами старения у человека представлен в таблице 2.

Таблица 2. — GWAS-локусы некодирующих РНК, ассоциированные с продолжительностью жизни, долголетием родителей и биомаркерами старения у человека.

Ген	Биологический процесс	локус	CI	p-value ($\leq 5 \times 10^{-8}$)	Источник	Этническая группа и число пациентов в GWAS исследованиях и происхождение пациентов
<i>CDKN2B-ASI</i>	Транскрибирует длинную некодирующую РНК, которая регулирует экспрессию гена циклин-зависимого ингибитора киназы 2A (CDKN2A).	<i>rs1556516-G</i>	-	1×10^{-20}	Pilling et al., 2017	7 182 Европа случай – 79 767 Европа контроль
		<i>rs1556516-G</i>	[0.18-0.33]	7×10^{-11}	Timmers et al., 2019	14 746 Европа – случай + 25 483 Европа – контроль; 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль; 177 афроамериканцев - случай, происхождения, 211 афроамериканцев - контроль.
		<i>rs1333042-A</i>	[0.015-0.025]	7×10^{-15}	Wright et al., 2019	14 746 Европа – случай + 25 483 Европа – контроль; 2 178 Восточная Азия - случай, 2 299 Восточная Азия – контроль
		<i>rs7859727-C</i>	-	4×10^{-18}	Timmers et al., 2019	11 262 – Европа случай, 25 483 – Европа контроль
<i>LINC02064</i>	Транскрибирует длинную некодирующую РНК 2064 Связанные заболевания включают почечноклеточную карциному.	<i>rs649357-C</i>	-	4×10^{-8}	Gurinovich et al., 2021	320 Европа - случай, 2 899 Европа – контроль 1 320 Европа случай, 2 899 Европа контроль

<i>MIR31HG</i>	Ускорение метилирования ДНК	<i>rs75517899-C</i>	[1.4-2.82]	5×10^{-9}	McCartney et al., 2021	6 148 афроамериканцев в 34 710 европейцев
<i>RNU6-637P, TERC</i>	Длина теломерных областей	<i>rs12696304-G</i>	[0.08-0.14]	4×10^{-14}	Codd et al., 2010	2 917 Европа случай 9492 Европа контроль
		<i>rs2293607-C</i>	-	5×10^{-48}	Dorajoo et al., 2019	23 096 Китай 37 505 Европа
		<i>rs113818057-G</i>	[0.075-0.089]	1×10^{-107}	Burren et al., 2024	462 666 Европа (Великобритания)
		<i>rs368690906-T</i>	[0.12-0.15]	2×10^{-105}	Burren et al., 2024	462 666 Европа (Великобритания)
		<i>rs75130944-T</i>	[0.044-0.059]	4×10^{-43}	Burren et al., 2024	462 666 Европа (Великобритания)
		<i>rs375723022-A</i>	[0.083-0.111]	4×10^{-43}	Liu et al., 2024	327790 Европа (Великобритания)
		<i>rs55981864-A</i>	[0.054-0.078]	7×10^{-26}	Liu et al., 2024	327790 Европа (Великобритания)
		<i>rs9681784-G</i>	[0.027-0.043]	2×10^{-16}	Liu et al., 2024	327790 Европа (Великобритания)
		<i>rs114865682-T</i>	[0.023-0.043]	5×10^{-12}	Liu et al., 2024	327790 Европа (Великобритания)

Кратко обобщим предполагаемые механизмы связи указанных локусов с процессами, влияющими на продолжительность жизни человека (табл. 3).

Таблица 3. — Механизмы ассоциации генов длинных некодирующих РНК с продолжительностью жизни человека

Ген	Механизм	Признак старения
<i>CDKN2B-AS1</i>	Регуляция CDKN2A/CDKN2B, p16INK4A/p15INK4B, клеточный цикл	Клеточное старение
<i>MIR31HG</i>	p16INK4A, экспрессия и секреции компонентов SASP, BRAF-индуцированная сенесценция	Старение, воспаление
<i>TERC / TERRA</i>	Теломераза, теломеры, репликативная сенесценция	Уменьшение теломер
<i>LINC02064</i>	Кандидатный locus, механизм слабо доказан	Требуется уточнения

Ген *CDKN2B-AS1* (ранее называемый *ANRIL*) — это длинная некодирующая РНК, регулирующая экспрессию гена *CDKN2A*, кодирующего циклин-зависимый ингибитор киназы 2A. Эти два гена расположены в одном генетическом участке — локусе *CDKN2A/B*. Мутации в этой зоне коррелируют с развитием сердечно-сосудистых и онкологических патологий. Транскрибируемая геном lncRNA взаимодействует с комплексами 1 (PRC1) и 2 (PRC2). Это приводит к значительным эпигенетическим изменениям, таким как метилирование и моноубиквитинирование гистоновых белков хроматина. В результате изменяются структура хроматина и экспрессия генов. *CDKN2B-AS1* также участвует в контроле ключевых путей, связанных с раком, таких как пролиферация клеток, апоптоз, клеточный цикл, эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), инвазия и миграция (Pilling et al., 2017; Timmers et al., 2019; Wright et al., 2019).

Ген длинной некодирующей РНК *LINC02064* транскрибирует длинную некодирующую РНК *LINC02064* (Gurinovich et al., 2021). Авторы рассматривали генетические варианты, ассоциированные с молекулярной скоростью старения и протеомных сигнатур. Вариант *rs649357* является локусом-кандидатом долголетия.

Длинная некодирующая РНК *MIR31HG* — модулирует старение, вызванное активацией гена *BRAF*, влияя на уровень экспрессии и секреции компонентов SASP (сенесценция-ассоциированного секреторного фенотипа). Во время *BRAF*-индуцированного старения *MIR31HG* транслоцируется в цитоплазму и регулирует экспрессию и секрецию некоторых компонентов SASP. Это происходит через взаимодействие с белком *YBX1* и киназой *RSK*, что приводит к фосфорилированию *YBX1* и индукции трансляции *IL1A* — ключевого компонента SASP. Осуществляет регуляцию гена *p16INK4A* — супрессора опухолевого роста. В пролиферирующих клетках *MIR31HG* связывается с промотором гена *p16INK4A* и привлекает комплексы репрессоров Polycomb, что

подавляет экспрессию *p16INK4A* и препятствует остановке клеточного цикла. При наличии онкогенного стимула (например, при активации *BRAF*) экспрессия гена длинной некодирующей РНК *MIR31HG* повышается, а её взаимодействие с Polysomb белками снижается, что позволяет активировать *p16INK4A* и запускать старение клеток (McCartney et al., 2021).

Ген длинной некодирующей РНК *TERC* (Telomerase RNA Component, также обозначаемый также *TERRA*) транскрибирует некодирующую РНК — ключевой компонент фермента теломеразы, который служит матрицей для синтеза теломерных повторов и участвует в поддержании теломер (Codd et al., 2010; Dorajoo et al., 2019; Delgado et al., 2018; Burren et al., 2024; Liu et al., 2024).

Codd et al. показали, что вариант *rs12696304* гена длинной некодирующей РНК *TERC* ассоциирован с длиной лейкоцитарных теломер. Минорный аллель соответствовал примерно 75 пн более коротким теломерам, что авторы сопоставили примерно с 3,6 годами возрастного теломерного укорочения. Лocus *rs2293607* также ассоциирован с длиной теломер и поддерживает роль *TERC*-региона в теломерном гомеостазе. Burren et al. использовали совместную метрику длины теломер по ПЦР-РВ и полногеномным исследованиям у 462 666 участников, проживающих в Великобритании и выявили редкие и распространенные варианты, ассоциированные с теломерной длиной.

Обсуждение

Генетические варианты *rs1556516-G*, *rs1333042-A/G*, *rs7859727-C* гена длинной некодирующей РНК *CDKN2B-AS1* являются самыми биологически значимыми для долголетия. Ген длинной некодирующей РНК *CDKN2B-AS1* находится в регионе 9p21.3 рядом с генами *CDKN2A* и *CDKN2B*, которые кодируют ключевые регуляторы клеточного цикла и сенесценции. В GWAS исследованиях по изучению продолжительности жизни родителей (parental lifespan) авторы Pilling et al. (2017) обнаружили сигнал *rs1556516* в *CDKN2B-AS1*,

а Timmers et al. (2019) подтвердили ассоциации этого локуса *CDKN2B-AS1* с продолжительностью жизни родителей на больших выборках. В работе Wright et al. *rs1333042-A* был ассоциирован с большей продолжительностью жизни родителей. GWAS выявляет статистическую ассоциацию варианта или геномного региона с признаком, но не доказывает, что причинным механизмом является именно lncRNA-транскрипт. В данном случае следует различать локусную и молекулярную доказательность. Для перехода от ассоциации локуса к молекулярному механизму необходимы данные точного картирования, анализа гаплотипов, количественной оценки экспрессии (eQTL) в релевантных тканях и экспериментальной валидации. Это особенно важно для *CDKN2B-AS1*, потому что Wright et al. прямо подчёркивают кандидатный характер локусов, ассоциированных с долголетием, и отсутствие полноценного функционально-механистического доказательства для части сигналов. Наиболее вероятным вариантом воздействия локуса на продолжительность жизни выступает регуляция генов клеточного цикла *p16INK4A*, *p15INK4B* и *p14ARF*, следовательно, важен баланс между пролиферацией, сенесценцией, опухолевой супрессией и сосудистым старением. Генетический вариант *rs1556516* находится в интроне гена длинной некодирующей РНК *CDKN2B-AS1*, а наличие у пациентов аллеля, ассоциированного с увеличением продолжительности жизни приводило к повышенной экспрессии данного гена; авторы также связывают этот регион с атеросклерозом, диабетом 2 типа, инфарктом миокарда, периферической сосудистой болезнью и онкологическими фенотипами.

Оценка доказательности является высокой для ассоциации *CDKN2B-AS1* с продолжительностью жизни родителей и средней для утверждения, что причинной молекулой является именно длинная некодирующая РНК *CDKN2B-AS1*, а не соседние регуляторные элементы.

Полиморфный локус *rs75517899* гена *MIR31HG* трактуется как вариант, связанный с эпигенетической скоростью старения. *MIR31HG* позиционируется

как ген биологических часов эпигенетического старения согласно работе McCartney et al., которые исследовали биомаркеры метилирования ДНК по GWAS.

Генетические варианты *TERC* влияют прежде всего на длину теломер, но их роль в экстремальном долголетии не доказана. Укорочение теломер может способствовать репликативной сенесценции, иммунному старению и снижению регенеративного потенциала; однако генетически более длинные теломеры могут повышать риск некоторых опухолей, поэтому связь с долголетием не является линейной. Доказательность для вклада в долголетие – умеренная. Полиморфные локусы гена *TERC* не прямое доказательство долголетия, так как основная ассоциация в приведённых работах относится к длине теломер.

Таким образом, наиболее убедительными локусами гена *CDKN2B-AS1* длинной некодирующей РНК являются *rs1556516-G*; *rs1556516-G*; *rs1333042-A*; *rs7859727-C* ассоциированные с долголетием. Локусы *rs12696304-G* гена *TERC* и *rs75517899-C* гена *MIR31HG* имеют сильную биологическую значимость при оценке долголетия, но их вклад следует интерпретировать преимущественно как длину теломер и эпигенетический возраст. В целом ассоциация генов длинных некодирующих РНК с долголетием контекст-зависима и требует осторожности в выводах об участии того или иного локуса в воздействии на продолжительность жизни, так как реальный эффект может идти не через ближайший ген длинной некодирующей РНК, а через соседний кодирующий ген- энхансер или LD-блок. Указанные явления требуют дальнейшего расширенного исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности *FENW-2026-0030*.

Список использованной литературы

1. Балашенко, Н. А. Длинные некодирующие РНК и их функции / Н. А. Балашенко, С. Е. Дромашко // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2017. – № 4. – С. 110–119.
2. Бейлерли О.А., Гареев И.Ф. Длинные некодирующие РНК: какие перспективы? Профилактическая медицина. 2020;23(2):124-128. <https://doi.org/10.17116/profmed202023021124>.
3. Филатова А. Ю., Спарбер П. А., Кривошеева И. А., Скоблов М. Ю. Длинные некодирующие РНК - перспективная мишень для терапии различных заболеваний // Вестник РГМУ. 2017. №3.
4. Adgero, D. A.; Zhou, H.; Pashoal, A. R.; Dimitrova, N.; Derevyanchuk, E. G.; Shkurat, T. P.; Leb, J. A.; Martinez, I.; Lipovich, L. (2024). Problems of lncRNA biology: Views and opinions. *Noncoding RNA*, 10, 43. DOI:10.3390/ncrna10040043.
5. Burren O. S., Dhindsa R. S., Devi S. V., Wen S., Nag A., Mitchell J., Hu F., Löscher D. P., Smith C. R., Ruzdan N., Olsson H., Platt A., Vitsios D., Wu K.; AstraZeneca Genomics Initiative; Codd V, Nelson C. P, Samani N. J, March R. E, Wasilewski S, Carss K, Fabre M, Wang Q, Pangalos M. N, Petrovski S. The genetic architecture of telomere length in 462,666 whole-genome sequences from the UK Biobank. *Nat Genet*. 2024;56(9):1832–1840. DOI: 10.1038/s41588-024-01884-7. Epub 2024 Aug 27. PMID: 39192095; PMCID: PMC11387196.
6. Codd V., Mangino M., van der Harst P., Braund P. S., Kaiser M., Beveridge A. J., Raffelt S., Moore J., Nelson C., Soranzo N., Zhai G., Waldes A. M., Blackburn H., Mateo-Liñeira I., de Boer R. A., Kimura M., Aviv A.; Wellcome Trust Case Control Consortium; Goodall A. H., Ouweland W., van Veldhuisen D. J., van Gilst W. H., Navis G., Burton P. R., Tobin M. D., Hall A. S., Thompson J. R., Spector T., Samani N. J. Common variants near TERC are associated with mean telomere length. *Nat. Genet*. 2010; 42(3):197–199.

7. Dorajoo R., Chang X., Gurung R. L., Li Z., Wang L., Wang R., Beckman K. B., Adams-Haduch J., M Y., Liu S., Meah W. Y., Sim K. S., Lim S. C., Friedlander Y., Liu J., van Dam R. M., Yuan J. M., Koh W. P., Khor C. C., Heng C. K. Loci of leukocyte telomere length in a Singapore Chinese population and trans-ethnic genetic studies. *Nat. Commun.*, 10, 2491 (2019).
8. Gurinovich A, Song Z, Zhang W, Federico A, Monti S, Andersen SL et al. Effect of longevity genetic variants on the molecular aging rate. *GeroScience*. 2021 Jun;43(3):1237-1251. doi: 10.1007/s11357-021-00376-4.
9. McCartney, D. L., Min, J. L., Richmond, R. C., et al. (2021). Genome-wide association studies identify 137 genetic loci for DNA methylation biomarkers of aging. *Genome Biology*, 22, 194.
10. Liu, W. S., Wu, B. S., Yang, L., Chen, S. D., Zhang, Y. R., Deng, Y. T., Wu, X. R., He, X. Y., Yang, J., Feng, J. F., Cheng, W., Xu, Y. M., & Yu, J. T. (2024). Analysis of whole exome sequencing reveals novel telomere length genes and their biomedical implications. *GeroScience*, 46(5), 5365–5385.
11. Pilling LC, Kuo CL, Sicinski K, Tamosauskaite J, Kuchel GA, Harries LW, Herd P, Wallace R, Ferrucci L, Melzer D. Human longevity: 25 genetic loci associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging (Albany NY)*. 2017 Dec 6;9(12):2504-2520. doi: 10.18632/aging.101334.
12. Timmers PR, Mounier N, Lall K, Fischer K, Ning Z, Feng X, Bretherick AD, Clark DW; eQTLGen Consortium; Shen X, Esko T, Kutalik Z, Wilson JF, Joshi PK. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *Elife*. 2019 Jan 15;8:e39856. doi: 10.7554/eLife.39856.
13. Wood EJ, Chin-Inmanu K, Jia H, Lipovich L. Sense-antisense gene pairs: sequence, transcription, and structure are not conserved between human and mouse. *Front Genet*. 2013; 4:183. doi: 10.3389/fgene.2013.00183

14. Wright KM, Rand KA, Kermany A, Noto K, Curtis D, Garrigan D, Slinkov D, Dorfman I, Granka JM, Byrnes J, Myres N, Ball CA, Ruby JG. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 (Bethesda)*. 2019 Sep 4;9(9):2863-2878. doi: 10.1534/g3.119.400448.

Статья поступила в редакцию 24 марта 2026 г.

Принята к печати 20 апреля 2026 г.

The article was received by the editors on March 24, 2026.

Accepted for publication on April 20, 2026.