

Эрдман В.В.^{1*}, Туктарова И.А.¹, Насибуллин Т.Р.¹, Матуа А.З.²,
Данилко К.В.³, Викторова Т.В.³

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕНОВ «ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ»: ОТ РОЖДЕНИЯ ДО ДОЛГОЛЕТИЯ

¹*Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация;*

²*Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии АНА, г. Сухум, Абхазия;*

³*Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Российская Федерация.*

*email: danivera@mail.ru

Введение

В связи с ростом доли лиц пожилого и старческого возраста в структуре населения развитых стран мира актуальной задачей медико-биологических наук становится разработка технологий, способствующих повышению качества жизни лиц преклонного возраста. Продолжительность и качество жизни человека во многом определяются адаптационными возможностями организма.

В адаптации организма к воздействию разнообразных экзо- и эндогенных факторов активное участие принимает система ферментов метаболизма токсичных соединений, эволюционно приспособленная к элиминации из организма побочных продуктов обмена веществ, а с появлением техногенных агентов взявшая на себя роль борьбы с ксенобиотиками, поступающими в организм из окружающей среды. Гены системы детоксикации, или, другими словами, гены «внешней среды», широко используются в исследованиях старения и долголетия [1].

Структурные и функциональные особенности генов «внешней среды», участвующих в адаптации и выживаемости, могут неоднозначно проявлять себя на протяжении жизни. Это явление описы-

вается в теории «антагонистической плейотропии», основанной на предположении о существовании плейотропных генов, оказывающих разный эффект для выживания организмов на протяжении разных периодов жизни [2].

Цель исследования заключалась в анализе ассоциаций полиморфных маркеров генов «внешней среды» с возрастом.

Материалы и методы

На этнически однородной группе, состоящей из 1976 татар в возрасте от 1 до 109 лет, проживающих на территории Республики Башкортостан, проведено исследование полиморфных маркеров генов «внешней среды» – *MSRA*, *CAT*, *PON1*, *PTGS2*, *MTHFR*, *GSR*, *CYP1A2*, *CYP2D6*, *CYP2C9* и *CYP2C19*. Вся выборка была дифференцирована на возрастные группы в соответствии с принятой ВОЗ градацией [3]. Для исследования были отобраны лица, физически сохранные по сердечно-сосудистой и нервной системе. ДНК выделяли из периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Аллельные варианты изучаемых полиморфных сайтов целевых генов определяли методом аллель-специфичной ПЦР, ПЦР-ПДРФ, ПЦР в реальном времени с использованием ТаqMan-зондов. Соответствие наблюдаемых частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга тестировали в программе Arlequin (v.3.0). Заключение о наличии ассоциаций полиморфных локусов с возрастом основывалось на результатах анализа данных попарного сравнения частот генотипов/аллелей в двух контрастных возрастных группах с помощью точного двустороннего критерия Фишера и логистической регрессии (SPSS v.21.0).

Результаты

В трех из десяти исследованных полиморфных ДНК-маркеров обнаружены различия в частотах генотипов между возрастными группами, и выявлена возрастная динамика частот генотипов.

По полиморфному маркеру rs10098474**MSRA* обнаружены возраст зависимые различия в частотах генотипов *MSRA*T/T* и *MSRA*C/C*. Частота генотипа *MSRA*C/C* ниже в группе лиц пожи-

лого возраста, чем в группе детей (4.21% и 18% соответственно, $P=0.011$), частота генотипа $MSRA^*T/T$ выше среди долгожителей, чем среди детей (54.55% и 28% соответственно, $P=0.037$).

Полиморфный маркер rs662**PON1* оказался ассоциирован с возрастом. Частота генотипа $PON1^*Q/Q$ возрастает в ряде групп: дети (33.33%), подростки (36.36%), юноши (45.35%), первый зрелый возраст (45.63%), второй зрелый возраст (51.3%), при этом статистически значимые различия в частотах данного генотипа выявлены между группами подростков и лиц второго зрелого возраста ($P=0.016$). Результаты логистического регрессионного анализа также демонстрируют возрастание шансов обнаружения генотипа $PON1^*Q/Q$ в возрастном диапазоне от 1 до 45 лет ($OR=1.019$, $P=0.023$).

Нелинейная возрастная динамика частот генотипов установлена для полиморфного маркера rs1001179**CAT*. Частота генотипа CAT^*T/C снижается в группе лиц второго зрелого возраста относительно таковой в группах лиц детского и подросткового возраста (24.71% против 52.63% и 38.64%, $P=0.01$). Однако, по сравнению с этой же группой (второй зрелый возраст), среди лиц пожилого и старческого возрастов данный генотип вновь встречается с большей частотой (34.47% и 36.7%, $P=0.008$ и 0.0009 соответственно). Генотип CAT^*C/C обнаруживается с большей частотой среди лиц второго зрелого возраста (71.81%), по сравнению с таковой в группах детей (47.37%, $P=0.03$), подростков (56.82%, $P=0.01$), лиц пожилого (62.11%, $P=0.01$) и старческого (59.44%, $P=0.0009$) возраста. Согласно данным логистического регрессионного анализа, в возрастном диапазоне от 36 до 80 лет вероятность обнаружения генотипа CAT^*T/C возрастает ($OR=1.022$, $P=0.001$), а генотипа CAT^*C/C , напротив, снижается ($OR=0.979$, $P=0.001$).

Заключение

Установленная нелинейная зависимость изменения частот генотипов $MSRA^*T/T$, $MSRA^*C/C$, $PON1^*Q/Q$, CAT^*T/C и CAT^*C/C с возрастом, вероятно, свидетельствует в пользу того, что в популяции может происходить отбор против определенного аллеля или генотипа по заболеваемости и смертности, причем в разном возрасте

этот отбор имеет неоднозначный характер. Тем самым подтверждается гипотеза об участии генов «внешней среды» в формировании адаптационного фона, изменяющегося на протяжении всей жизни.

Грантовая поддержка. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007.

Список литературы

1. Барапов ВС, Барапова ЕВ. Генетические аспекты старения. Успехи геронтологии. 2007;20(2):26-34.
2. Williams PD, Day T. Antagonistic pleiotropy, mortality source interactions, and the evolutionary theory of senescence. Evolution. 2003;57(7):1478-1488.
3. Хрисанфова Е.Н. «Основы геронтологии (Антрапологические аспекты)». М.: Изд-во Владос. 1999. 151 с.