

И. В. Полякова^{1, 2, 3}, О. С. Глотов^{1, 2, 3}, Л. П. Хорошинина⁴, Л. В. Турьева⁴,
Т. Э. Иващенко¹, В. С. Баранов^{1, 3}

АНАЛИЗ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВ *UCP* И *PPAR* В ГРУППЕ ЖИТЕЛЕЙ БЛОКАДНОГО ЛЕНИНГРАДА И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ*

¹ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3;
e-mail: irena.88@inbox.ru; ² ООО «БиоГлот», 197341 Санкт-Петербург, Коломяжский пр., 28, к. 2, пом. 31-Н, лит. А;

³ Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9;

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41

Установлено, что употребление в пищу менее калорийных продуктов и снижение энергетической ценности питания является одним из эффективных способов предупреждения старения и сохранения активного долголетия. В связи с этим, особый интерес представляет изучение особенностей генома у жителей блокадного Ленинграда, которым удалось выжить несмотря на продолжительный период голодания. Для исследования были выбраны гены, продукты которых обеспечивают энергетический обмен клетки и влияют на сохранение энергии. Это, прежде всего, гены разобщающих белков 2 и 3 (*UCP2* и *UCP3*), которые препятствуют окислению АДФ до АТФ, и гены рецепторов активации пролиферации пероксисом (*PPARA*, *PPARD* и *PPARG*). Предполагалось, что молекулярно-генетический анализ позволит установить, какие полиморфные варианты этих генов способствовали выживанию и предрасполагают к долгожительству, а какие подверглись элиминации. Проведен анализ частот генотипов и аллелей генов *UCP2* (*Ala55Val*), *UCP3* (*C-55T*), *PPARA* (*G/C*), *PPARD* (*+294T/C*) и *PPARG* (*Pro12Ala*) у 206 жителей блокадного Ленинграда и у 139 лиц старше 69 лет из популяционной выборки города (контрольная группа). У жителей блокадного города установлено достоверное увеличение частоты аллели *G* и генотипа *G/G* гена *PPARA*, что в условиях длительного голода способствовало выживанию. А генотип *C/C* гена *UCP3* способствовал выживанию только у женщин.

Ключевые слова: гены *PPAR*, гены *UCP*, ассоциации, старение, долголетие, выживание, жители блокадного Ленинграда, голод

Исследование причин старения и поиск путей продления «активного долголетия» человека являются актуальными проблемами современной биологии и молекулярной медицины [3, 4]. Наряду с широко распространенными теориями старения (генетической, свободнорадикальной и др.), есть

явления, труднообъяснимые в рамках этих теорий. В частности, увеличение максимальной продолжительности жизни при умеренном голодании (употреблении в пищу менее калорийных продуктов), благотворное действие АФК — продуктов работы митохондрий — на осуществление жизненно важных функций и т. д. [<http://humbio.ru/humbio/starenie/0000c7e9.htm>, 1, 5, 18].

За долгое время накопились данные, свидетельствующие о том, что адаптация — это не только приспособление митохондрий к гипоксии, но одновременно и к недостатку глюкозы (гипогликемия). Адаптированные к гипогликемии люди лучше переносят стрессы, даже длительные и тяжелые. Одним из наиболее ярких примеров длительного стресса является блокада Ленинграда (1941–1944 г.), которая явила миру уникальный по жестокости и масштабу социальный эксперимент: почти три года население крупного европейского города находилось в кольце военной блокады и переживало длительные периоды голодания, бомбовые и артиллерийские удары, смерть близких людей, холод, отсутствие средств связи и другие негативные стрессорные воздействия. Наиболее высокая смертность была вызвана алиментарной дистрофией. Голод являлся основным экстремальным воздействием, определившим катастрофически высокую смертность гражданского населения в блокадном Ленинграде [7]. Можно предполагать, что выросшие и повзрослевшие дети и подростки блокадного Ленинграда имеют уровень здоровья, отличный от такового у их сверстников, избежавших экстремальных условий жизни [8]. Поэтому ныне живущие жители блокадного Ленинграда

* Работа поддержана грантом президента РФ МК-4113.2009.7 и государственным контрактом Минобрнауки России № 16.512.11.2035.

представляют собой уникальную популяционную группу для изучения отдаленных последствий голода (ограничения энергетической ценности питания).

Логично предполагать, что некоторые селективные преимущества блокадникам могли давать аллельные варианты генов, продукты которых вовлечены в терморегуляцию (разобщающие белки 2 и 3 — *UCP2*, *UCP3*), а также метаболизм липидов и глюкозы (рецепторы активации пролиферации пероксисом — *PPARA*, *PPARD*, *PPARG*). Сравнительный анализ полиморфизма данных генов у лиц, переживших блокаду, и у тех, кто ее избежал, позволит установить, какие генотипы преимущественно элиминировались, а какие сохранились и способствовали выживанию в условиях длительного голода и, по-видимому, предрасполагают к долгожительству. Выяснение особенностей частот аллельных вариантов этих генов у блокадников в сравнении с таковой в популяции и составило задачу данного следования.

1. Семейство разобщающих белков

Белки *UCP2* и *UCP3* препятствуют окислению АДФ до АТФ, что способствует сохранению энергии, необходимой для обычной повседневной жизни, и особенно для выживания при длительном голодании [14]. Они также регулируют перемещение протонов, продукцию пероксида и других АФК.

Гены *UCP2* и *UCP3* регулируют энергетические процессы в митохондриях, аккумуляции жиров и рассеивание энергии. Установлена ассоциация полиморфизма генов *UCP2* и *UCP3* с ожирением [9, 20].

В гене *UCP2* наиболее полно изучен полиморфизм в экзоне 4 (rs660339), приводящий к замене аланина на валин в 55-м положении белка (*Ala55Val*). Популяционная частота аллеля *Val* варьирует от 40 до 60%. Аллель характеризуется повышенной метаболической активностью и увеличивает вероятность развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД2) у его носителей. Аллель *Ala* ассоциирован с нормальной терморегуляцией [2].

Продукт гена *UCP3* регулирует расход энергии, его повышенная экспрессия уменьшает риск ожирения. Полиморфизм $-55C/T$ этого гена (rs1800849) ассоциирован с высоким риском ожирения, атеросклероза и СД2. В российской популяции аллель *T* встречается почти в 30% и ассоциирован с повышенным риском СД2. У людей с

генотипом *T/T* отмечается повышенная концентрация холестерина в плазме крови по сравнению с таковым у гетерозигот *T/+* и лиц с *+/+* генотипом. Аллель *C* ассоциирован с нормальной терморегуляцией [2, 19].

2. Семейство рецепторов активации пролиферации пероксисом

Три подтипа белков *PPARs* (*PPAR α* , *PPAR δ* и *PPAR γ*) принадлежат к гормональному суперсемейству рецепторов клеточного ядра и являются транскрипционными факторами. Основные функции белков *PPARs* — регуляция обмена липидов, глюкозы и энергетического гомеостаза, а также массы тела и воспалительного процесса [11, 16]. Они влияют на экспрессию многих генов, связанных с метаболизмом жирных кислот в пероксисомах и митохондриях, в том числе и белков *UCPs* [15, 22, 25]. Совместно с продуктами генов *UCPs* они уменьшают оксидантный стресс и нормализуют метаболический баланс, помогают в адаптации к меняющимся условиям среды. Эти белки способствуют переносу жирных кислот от жировой ткани к энергетическим тканям (мышцам) во время голода. В частности, при голодании активируется превращение глицерина в глюкозу посредством индукции ряда печеночных ферментов и глицеринкиназы. Экспрессия этих ферментов, а также транспортеров глицерина, зависит от активности *PPAR α* [21].

Гены семейства *PPAR* (*PPARA*, *PPARD* и *PPARG*) локализованы на разных хромосомах, но в целом имеют сходную молекулярную структуру. Среди изученных полиморфизмов *PPARA* следует отметить 2528G/C полиморфизм 7-го интрона (rs4253778). При физических нагрузках сверхэкспрессия гена *PPARA* приводит к снижению утилизации глюкозы и повышению окисления жирных кислот [10, 17]. Замена нуклеотида G на C в положении 2528 гена *PPARA* ведет к снижению экспрессии, вследствие чего меняется регуляция липидного и углеводного обмена. Носители аллели *C* имеют повышенный риск развития атеросклероза, СД2 и ИБС [23].

Среди аллельных вариантов гена *PPARD* наибольший интерес представляет полиморфизм 4-го экзона $+294T/C$ (rs2016520), расположенный в промоторе. У аллеля *C* гена *PPARD* транскрипционная активность промотора на 39% выше, чем у аллеля *T*. Замена нуклеотида *T* на *C* приводит к образованию нового сайта связывания с транскрипционными факторами (*Sp-1*), который усили-

вает экспрессию *PPARD*. Показано, что аллель *C* кодирует белок, который способствует более эффективному сгоранию жиров и, в определенной степени, снижает риск развития ожирения [24].

Наиболее изученным полиморфизмом гена *PPARG* является *Pro12Ala* (*rs1801282*), который ведет к замене нуклеотида *C* на *G* в 34-м положении экзона *B*, следствием чего является замещение пролина на аланин в положении 12 изоформы *PPARG* γ 2. Аллель *Ala* коррелирует со снижением активности белка, подавлением липолиза в адипоцитах и снижением уровня свободных жирных кислот. Метаанализ 30 разных исследований с общей выборкой 19 136 человек показал, что носители аллеля *Ala* имеют больший ИМТ. Гомозиготы *Pro/Pro* труднее теряют массу на гипокалорийной диете, но быстро набирают после ее прекращения, поскольку их мышцы в большей степени утилизируют глюкозу и имеют повышенную чувствительность к инсулину [12, 13].

На основании вышеизложенного можно предполагать, что в группах тех, кто пережил блокаду Ленинграда, и тех, кто избежал ее, частота функционально различных вариантов генов *UCP2*, *UCP3*, *PPARA*, *PPARD* и *PPARG* может быть разной.

Материалы и методы

Работа выполнена на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови, с применением методов ПЦР, ферментативного гидролиза и электрофореза в полиакриламидном геле.

В исследование были взяты две группы людей: 206 жителей блокадного Ленинграда 68–96 лет

(срок проживания в блокаде не менее 4 мес), средний возраст — 78 лет, и 139 человек 69–102 лет (контрольная группа), средний возраст — 81 год, проживающих в Северо-Западном регионе России.

В табл. 1–4 приведены характеристики изученных групп и подгрупп.

Жители блокадного Ленинграда и лица 69–102 лет были разделены на три основные подгруппы по возрасту согласно классификации ВОЗ — лица пожилого, старческого возраста и долгожители (см. табл. 1).

В зависимости от возраста выделены следующие подгруппы жителей блокадного Ленинграда: рожденные в блокаду (68–70 лет), дети блокады 2–11 лет (71–74 и 75–80 лет) и иждивенцы — дети старше 12 лет (81–85 лет), см. табл. 2.

Такое деление связано с тем, что постнатальный период имеет большое значение для дальнейшего формирования индивида, и мы предполагаем, что дети блокадного Ленинграда должны быть самыми «сильными», так как смогли нормально «развиться» в таких бедных условиях и дожить до преклонного возраста.

Жители блокадного Ленинграда были подразделены на подгруппы по срокам пребывания в городе: 4–7 мес (первая волна эвакуаций 22.01.1942–15.04.1942), 8 мес–1 год 8 мес (прибавление одного года до следующей зимы — вторая волна эвакуации 05.1942–10.1942), 1 год 9 мес–2 года 5 мес (см. табл. 3).

Результаты и обсуждение

1. Соответствие распределений генотипов закону Харди–Вайнберга

Для анализа соответствия распределений генотипов закону Харди–Вайнберга проведено сопоставление наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов по генам *UCP2*, *UCP3*, *PPARA*, *PPARD* и *PPARG* у жителей блокадного Ленинграда и лиц контрольной группы. Анализ ожидаемых и наблюдаемых частот генотипов не выявил различий в исследованных выборках ($p > 0,05$) по изученным генам (см. табл. 4).

2. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов по генам семейства *UCP*

Ген *UCP2*

Сравнительный анализ распределения частот генотипов по гену *UCP2* не выявил статистически значимых различий между подгруппами жителей

Таблица 1

Характеристика групп

Группа	Жители блокадного Ленинграда	Контрольная группа (лица 69–102 лет)
Общее число, <i>n</i>	206	139
Мужчины, <i>n</i>	65	28
Женщины, <i>n</i>	141	111
Лица пожилого возраста (68–74 года), <i>n</i>	87	35
	муж. — 36, жен. — 51	муж. — 18, жен. — 17
Лица старческого возраста (75–89 лет), <i>n</i>	115	80
	муж. — 29, жен. — 86	муж. — 10, жен. — 70
Долгожители (более 90 лет), <i>n</i>	4	24
	муж. — 0, жен. — 4	муж. — 0, жен. — 24

Подгруппы жителей блокадного Ленинграда с учетом возраста, в котором они попали в блокаду

Подгруппы жителей блокадного Ленинграда, n=206	Мужчины, n=65	Женщины, n=141
Лица пожилого возраста (68–74 года), n=87 (42,3%)	n=36 (41,4%)	n=51 (58,6%)
рожденные в блокаду (68–70 лет), n=27 (31,0%)	n=10 (37,0%)	n=17 (63,0%)
дети блокады 2–5 лет (71–74 года), n=60 (69,0%)	n=26 (41,6%)	n=34 (58,4%)
Лица старческого возраста (75–89 лет), n=115 (55,8%)	n=29 (25,2%)	n=86 (74,8%)
дети блокады 6–11 лет (75–80 лет), n=53 (46,1%)	n=27 (50,1%)	n=26 (49,9%)
иждивенцы (81–89 лет), n= 62 (53,9%)	n=2 (3,2%)	n=60 (96,8%)
Долгожители (старше 90 лет), n=4 (1,9%)	–	n=4 (100%)

Таблица 3

Подгруппы жителей разной длительности пребывания в блокадном Ленинграде

Подгруппа жителей блокадного Ленинграда	n=206	Мужчины, n=65	Женщины, n=141
4–7 мес	n=35 (17,0%)	n=12 (34,3%)	n=23 (65,7%)
8 мес — 1 год 8 мес	n=42 (20,4%)	n=18 (42,8%)	n=24 (57,2%)
1 год 9 мес — 2 года 5 мес	n=129 (62,6%)	n=35 (27,1%)	n=94 (72,9%)

Таблица 4

Анализ соответствия распределений генотипов по генам *UCP2*, *UCP3*, *PPARA*, *PPARD* и *PPARG*

Ген	Жители блокадного Ленинграда, n=205	Лица 69–102 лет, n=139
<i>UCP2</i>	$\chi^2=0,0965, p=0,7561$	$\chi^2=0,0047, p=0,9452$
<i>UCP3</i>	$\chi^2=0,0508, p=0,8218$	$\chi^2=0,1768, p=0,6741$
<i>PPARA</i>	$\chi^2=0,0459, p=0,8304$	$\chi^2=0,5150, p=0,4730$
<i>PPARD</i>	$\chi^2=0,7640, p=0,3821$	$\chi^2=0,4285, p=0,5127$
<i>PPARG</i>	$\chi^2=0,4213, p=0,5163$	$\chi^2=2,7035, p=0,1001$

блокадного Ленинграда и лицами контрольной группы ($\chi^2 \leq 5,99, p > 0,05, df=2$). Сравнительный анализ частот аллелей по гену *UCP2* также не выявил статистически значимых различий между исследованными группами ($\chi^2 \leq 3,84, p > 0,05, df=1$).

При сравнительном гендерном анализе по гену *UCP2* статистически значимых различий между генотипами подгрупп жителей блокадного Ленинграда и лицами контрольной группы также не обнаружено ($p > 0,05, df=1$).

Ген *UCP3*

Сравнительный анализ распределения частот генотипов по гену *UCP3* также не выявил статистически значимых различий между подгруппами жителей блокадного Ленинграда и лицами контрольной группы ($\chi^2 \leq 5,99, p > 0,05, df=2$). Сравнительный анализ частот аллелей по гену *UCP3* также не выявил статистически значимых различий между исследованными группами ($\chi^2 \leq 3,84, p > 0,05, df=1$).

Однако при сравнительном гендерном анализе между мужчинами и женщинами блокадного Ленинграда были найдены статистически значимые различия частот генотипов С/С (36,9 и 53,2%, соответственно, $\chi^2=4,7, p=0,03, df=1$)

и С/Т (53,8 и 38,3%, соответственно, $\chi^2=4,4, p=0,04, df=1$).

Установлено также, что частота генотипа С/С достоверно выше у женщин блокадного Ленинграда по сравнению с таковой у женщин контрольной группы (53,2 и 40,5%, соответственно, $\chi^2=4,0, p=0,046, df=1$).

3. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов генов семейства *PPAR*

Ген *PPARA*

Сравнительный анализ распределения частот генотипов по гену *PPARA* выявил статистически значимые различия между подгруппами жителей блокадного Ленинграда и лицами контрольной группы ($\chi^2=8,0, p=0,02, df=2$).

Частота генотипа G/G по гену *PPARA* оказалась достоверно выше у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой в контрольной группе (72,2 и 57,4%, соответственно, $\chi^2=7,8, p=0,005, df=1$). Частота генотипа G/C была достоверно ниже у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой у лиц контрольной группы (25,9 и 38,8%, соответственно, $\chi^2=6,2, p=0,01, df=1$).

При сравнительном гендерном анализе гена *PPARA* найдены статистически значимые различия между группами. Так, частота генотипа *G/G* оказалась достоверно выше у женщин блокадного Ленинграда по сравнению с контрольной группой женщин (68,6 и 55,8 %, соответственно, $\chi^2=4,2$, $\rho=0,04$, $df=1$).

Ген *PPARD*

Сравнительный анализ распределения частот генотипов по гену *PPARD* не выявил статистически значимых различий между подгруппами жителей блокадного Ленинграда и лицами контрольной группы ($\chi^2 \leq 5,99$, $\rho > 0,05$, $df=2$).

Однако частота генотипа *T/C* достоверно ниже у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой у лиц контрольной группы (19,0 и 29,1 %, соответственно, $\chi^2=4,5$, $\rho=0,03$, $df=1$).

При сравнительном гендерном анализе по гену *PPARD* статистически значимых различий между генотипами жителей блокадного Ленинграда и лиц контрольной группы также не обнаружено ($\rho > 0,05$, $df=1$).

Ген *PPARG*

Сравнительный анализ распределения частот генотипов по гену *PPARG* не выявил статистически значимых различий между подгруппами жителей блокадного Ленинграда и лицами контрольной группы ($\chi^2 \leq 5,99$, $\rho > 0,05$, $df=2$). Сравнительный анализ частот аллелей по гену *PPARG* также не выявил статистически значимых различий между исследованными группами ($\chi^2 \leq 3,84$, $\rho > 0,05$, $df=1$).

При сравнительном гендерном анализе статистически значимых различий генотипов по гену *PPARG* у жителей блокадного Ленинграда и лиц контрольной группы также не найдено ($\rho > 0,05$, $df=1$).

4. Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследуемых генов у лиц разного возраста и срока пребывания в блокадном Ленинграде

Сравнительный анализ частот аллелей гена *UCP2* выявил статистически значимые различия между подгруппами старческого возраста и долгожителями у лиц контрольной группы ($\chi^2=5,9$, $\rho=0,015$, $df=1$). При этом частота генотипа *Ala/Ala* была достоверно ниже в подгруппе лиц пожилого возраста по сравнению с таковой в подгруппе долгожителей (21,2 и 50,0 %, соответственно,

$\chi^2=5,0$, $\rho=0,03$, $df=1$) и в подгруппе лиц старческого возраста по сравнению с таковой в подгруппе долгожителей (21,8 и 50,0 %, соответственно, $\chi^2=6,7$, $\rho=0,009$, $df=1$).

Было также показано, что частота генотипа *T/T* по гену *UCP3* достоверно выше в подгруппе лиц старческого возраста по сравнению с таковой в подгруппе долгожителей (15,0 и 0,0 %, соответственно, $\chi^2=4,1$, $\rho=0,04$, $df=1$).

У жителей блокадного Ленинграда частота генотипа *C/C* по гену *UCP3* достоверно ниже в подгруппе детей блокады по сравнению с таковой в подгруппе иждивенцев и трудоспособных лиц (40,7 и 57,6 %, соответственно, $\chi^2=4,8$, $\rho=0,03$, $df=1$). А частота генотипа *C/T* достоверно выше в подгруппе детей блокады по сравнению с таковой в подгруппе иждивенцев и трудоспособных лиц (51,3 и 33,3 %, соответственно, $\chi^2=5,4$, $\rho=0,02$, $df=1$).

Частота генотипа *G/C* по гену *PPARA* достоверно ниже у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой в контрольной подгруппе лиц пожилого возраста (24,4 и 43,8 %, соответственно, $\chi^2=4,2$, $\rho=0,04$, $df=1$).

Сравнительный анализ частот аллелей по гену *PPARA* выявил статистически значимые различия между группами жителей блокадного Ленинграда и лицами старческого возраста контрольной группы ($\chi^2=6,3$, $\rho=0,01$, $df=1$). Так, частота генотипа *G/G* оказалась достоверно выше у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой в контрольной подгруппе лиц старческого возраста (73,0 и 57,3 %, соответственно, $\chi^2=5,1$, $\rho=0,02$, $df=1$).

Установлено также, что частота генотипа *T/T* по гену *PPARD* достоверно выше у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой в контрольной подгруппе лиц старческого возраста (80,0 и 67,1 %, соответственно, $\chi^2=3,9$, $\rho=0,047$, $df=1$), а частота генотипа *T/C* достоверно ниже у жителей блокадного Ленинграда по сравнению с таковой в контрольной подгруппе лиц старческого возраста (17,4 и 31,5 %, соответственно, $\chi^2=5,0$, $\rho=0,02$, $df=1$).

Частоты аллелей и генотипов по остальным генам в возрастных подгруппах (см. табл. 1 и 2) внутри и между группами жителей блокадного Ленинграда и лицами контрольной группы статистически значимо не различались.

Частоты аллелей и генотипов по исследованным генам в группе жителей блокадного Ленинграда независимо от срока пребывания в городе (см.

табл. 3) также статистически значимо не различались.

Известно, что уменьшение энергетической ценности питания, снижение энергетического обмена вследствие мутаций гена рецептора инсулина и снижение окислительного стресса при мутациях митохондриальных генов положительно коррелируют с долголетием.

Все изученные гены играют важную роль в регуляции обмена липидов и глюкозы, обеспечивают энергетический гомеостаз, влияя на экспрессию генов, вовлеченных в пероксисомное и митохондриальное окисление и поддержание термогенеза. Можно предполагать, что долголетие и выживание в условиях голода могут быть ассоциированы с теми аллелями и генотипами генов, которые усиливают вероятность ожирения и замедляют метаболизм. Полученные результаты отчасти подтверждают это предположение.

Достоверные различия частот генотипов и аллелей у жителей блокадного Ленинграда и лиц контрольной группы установлены для двух генов (*UCP3* и *PPARA*), регулирующих обмен углеводов, жиров, а также активность окислительных процессов. В частности, наличие аллеля *G* и генотипа *G/G* по гену *PPARA* оказалось благоприятным для выживания в условиях блокады, которые достоверно чаще встречались у жителей блокадного Ленинграда, чем у лиц контрольной группы, не испытавших блокадный голод. В случае гена *UCP3* у женщин блокадного Ленинграда преобладал «нормальный» аллель *C* и генотип *C/C*, тогда как «мутантный» аллель *T*, наличие которого соответствует высокой функциональной активности и ассоциировано с атеросклерозом, СД2 и ожирением, встречался достоверно реже. В отношении мужчин, перенесших блокаду, такой зависимости не было отмечено.

Более того, генетический анализ возрастных подгрупп блокадников указывает на то, что генотип *C/T* (*UCP3*) как будто в большей степени способствовал выживанию лиц 71–80 лет (бывших детей блокады 2–11 лет), а генотип *C/C* (*UCP3*) — лиц 81–96 лет (бывших иждивенцев и трудоспособных лиц), а аллель *G* (*PPARA*), генотипы *G/G* (*PPARA*) и *T/T* (*PPARD*) — лиц 75–89 лет (бывших детей и подростков 7–21 года). Небольшие размеры этих подгрупп не позволяют делать окончательных выводов. Не исключено, однако, что полученные данные свидетельствуют о том, что ведущую роль в обмене жиров и углеводов в разном возрасте могут выполнять разные алле-

ли генов энергетического обмена, которые могут способствовать выживанию организма в условиях блокадного голода.

Преобладание в подгруппах пожилого и старческого возраста определенных наборов генотипов и аллелей, отличных от таковых в подгруппе долгожителей (старше 69 лет), свидетельствует в пользу существования «возрастных генетических порогов», показанных нами ранее для других генов, например генов системы детоксикации [6]. По мере старения организма аллели и генотипы определенных генов могут «менять» своё действие на противоположное и, тем самым, препятствовать или способствовать долголетию. Так, аллель *Ala* и генотип *Ala/Ala* (*UCP2*), по-видимому, начинают способствовать долголетию после преодоления «возрастного порога» 90 лет, поскольку их частоты выше в подгруппе долгожителей по сравнению с младшими подгруппами, а генотип *T/T* (*UCP3*), напротив, с возрастом элиминируется.

Более того, полученные данные подтверждают, что достаточно условное деление индивидов на возрастные подгруппы согласно рекомендациям ВОЗ имеет не только фенотипическую, но и реальную генетическую основу.

Не обнаружены ассоциации генов *UCP2* и *PPARC* с выживанием в условиях блокады, несмотря на то, что продукты данных генов также являются ключевыми регуляторами метаболизма углеводов и жирных кислот.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено существенное варьирование частот аллелей и генотипов трех (из пяти) важных генов, регулирующих жировой и углеводный обмен, участвующих в процессах окисления, энергообеспечения и поддержания гомеостаза. Необходимы дальнейшие исследования на больших выборках индивидов разных возрастных групп для более объективного суждения об ассоциации полиморфизма изученных генов с долголетием и выживанием в период блокады Ленинграда.

Литература

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. СПб.: Наука, 2003.
2. Ахметов И.И., Дружевская А.М., Хакимуллина А.М. и др. Генетические маркеры предрасположенности к занятиям футболом // Науч.-теоретич. журн. «Учёные записки». 2007. № 11(33). С. 7.
3. Баранов В.С., Глотов О.С., Баранова Е.В. Геномика старения и предиктивная медицина // Успехи геронтол. 2010. Т. 23. №3. С. 329–338.

4. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В. и др. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
5. Воейков В.Л. Биофизико-химические аспекты старения и долголетия // Успехи геронтол. 2002. Вып. 3. С. 261.
6. Потулова С.В., Глотов О.С., Баранов В. С. Анализ полиморфизма генов IGF1 и PGC1, участвующих в энергетическом обмене, в двух возрастных группах населения Санкт-Петербурга // Экол. генетика. 2009. Т. 7. № 1. С. 12–18.
7. Хорошинина Л.И. Особенности соматической патологии у людей старших возрастных групп, переживших в детстве блокаду Ленинграда: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб., 2002.
8. Хорошинина Л.П., Новикова В.П., Агеенко Е.М. и др. Морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у пожилых людей, переживших в детстве длительное голодание // Клин. геронтол. 2006. Т. . № 1. С. 9–11.
9. Cassell P.G., Neverova M., Janmohamed S. et al. An uncoupling protein 2 gene variation is associated with a raised body mass index but not Type II diabetes // Diabetologia. 1999. Vol. 42. P. 688–692.
10. Djouadi F., Weinheimer C.J., Saffitz J.E. et al. A gender-related defect in lipid metabolism and glucose homeostasis in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-deficient mice // J. clin. Invest. 1998. Vol. 102. P. 1083–1091.
11. Evans R.M., Barish G.D., Wang Y.X. PPARs and the complex journey to obesity // Nature Med. 2004. Vol. 10. P. 355–361.
12. Galbete C., Toledo J., Martínez-González M.A. et al. Lifestyle factors modify obesity risk linked to PPAR γ 2 and FTO variants in an elderly population: a cross-sectional analysis in the SUN Project // Genes & Nutrition. 2012. Vol. 10(1007). P. 12263–12275.
13. Hegele R.A., Cao H., Harris S.B. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 P12A and type 2 diabetes in Canadian Oji-Cree // J. clin. Endocr. Metab. 2000. Vol. 85. P. 2014–2019.
14. Krauss S., Zhang C., Lowell B. The mitochondrial uncoupling-protein homologues // Nature Rev. Molec. Cell Biol. 2005. Vol. 6(3). P. 248–261.
15. Lee C.H., Olson P., Evans R.M. Minireview: lipid metabolism, metabolic diseases and peroxisome proliferator-activated receptors // Endocrinology. 2003. Vol. 144. P. 2201–2207.
16. Lee Y., Yu X., Gonzales F. et al. PPAR α is necessary for the lipopenic action of hyperleptinemia on white adipose and liver tissue // Proc. nat. Acad. Sci. 2002. Vol. 99. P. 11848–11853.
17. Lefebvre P., Chinetti G., Fruchart J., Staels B. Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis // Clin. Invest. 2006. Vol. 116(3). P. 571–580.
18. Masoro E.J., Katz M.S., McMahan C.A. Evidence for the glycation hypothesis of aging from the food-restricted rodent model // J. Geront. 1989. Vol. 44. P. 20–22.
19. Meirhaeghe A., Amouyel P., Helbecque N. et al. An uncoupling protein 3 gene polymorphism associated with a lower risk of developing Type II diabetes and with atherogenic lipid profile in a French cohort // Diabetologia. 2000. Vol. 43. P. 1424–1428.
20. Otabe S., Clement K., Dina C. et al. A genetic variation in the 5' flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity // Diabetologia. 2000. Vol. 43. P. 245–249.
21. Patsouris D., Mandard S., Peter J.V. et al. PPAR α governs glycerol metabolism // J. clin. Invest. 2004. Vol. 114. P. 94–103.
22. Rosen E.D., Spiegelman B.M. PPAR γ : a nuclear regulator of metabolism, differentiation and cell growth // J. biol. Chem. 2001. Vol. 276. P. 37731–37734.
23. Seda O., Sedova L. Peroxisome proliferator-activated receptors as molecular targets in relation to obesity and Type 2 diabetes // Pharmacogenomics. 2007. Vol. 8. P. 587–596.
24. Skogsberg J., Kannisto K., Cassel T.N. et al. Evidence that peroxisome proliferator-activated receptor δ influences cholesterol metabolism in men // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23. P. 637–643.
25. Stefan N., Thamer C., Staiger H. et al. Genetic variations in PPAR δ and PPAR γ C1A determine mitochondrial function and change in aerobic physical fitness and insulin sensitivity during lifestyle intervention // J. clin. Endocr. Metab. 2007. Vol. 92. P. 1827–1833.

Adv. geront. 2014. Vol. 27. № 3. P. 418–424

I. V. Polyakova^{1,2,3}, O. S. Glotov^{1,2,3}, L. P. Khoroshinina⁴, L. V. Turjeva⁴,
T. E. Ivashchenko¹, V. S. Baranov^{1,3}

**GENOTYPE AND ALLELE FREQUENCIES OF UCP AND PPAR GENE FAMILIES
IN RESIDENTS OF BESIEGED LENINGRAD AND IN THE CONTROL GROUP**

¹ D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology of RAMS, 3 Mendeleevskaya Liniya, St. Petersburg 199034; e-mail: irena.88@inbox.ru; ² LLC BioGlott, 28 bld.2, 31-N Kolomyazhsky pr., St. Petersburg 197341; ³ St. Petersburg State University, 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg 199034;

⁴ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya ul., St. Petersburg 191015;

Genotype and allele frequencies of uncoupling proteins 2 and 3 genes (UCP2 and UCP3) and peroxisome proliferator-activated receptors genes (PPARA, PPAR δ and PPAR γ) were studied in 206 residents of the siege and in 139 individuals of more than 69 years old (control group). Studied polymorphisms included UCP2 (Ala55Val), UCP3 (C-55T), PPARA (G/C), PPAR δ (+294T/C), and PPAR γ (Pro12Ala). The G allele and the G/G genotype (PPARA) were overrepresented in the group of survivors and C/C (UCP3) genotype prevailed in the women of besieged Leningrad compared to relevant control groups of the persons of the same age who did not suffered hungry disaster. Feasible protective effects of PPARA gene allele G and C allele of UCP2 genes are briefly discussed.

Key words: genes PPAR, genes UCP, associations, aging, longevity, survival, residents of besieged Leningrad, hunger