

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ХОЛЕСТЕРОЛА И ТРИГЛИЦЕРИДОВ У ЛЮДЕЙ СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Андреева И.Н.

*младший научный сотрудник, аспирант лаборатории
экологической генетики и биотехнологии
Государственного научного учреждения
«Институт генетики и цитологии»
Национальной академии наук Беларуси
г. Минск, Беларусь
irishka14790@mail.ru*

Михаленко Е.П.

*кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории экологической генетики и биотехнологии
Государственного научного учреждения
«Институт генетики и цитологии»
Национальной академии наук Беларуси
г. Минск, Беларусь*

Кузьминова Е.И.

*научный сотрудник лаборатории экологической
генетики и биотехнологии
Государственного научного учреждения
«Институт генетики и цитологии»
Национальной академии наук Беларуси
г. Минск, Беларусь*

Байда А.В.

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры
общей врачебной практики с курсом гериатрии
Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»
г. Минск, Беларусь*

Кильчевский А.В.

*доктор биологических наук, профессор, научный
руководитель лаборатории экологической
генетики и биотехнологии
Государственного научного учреждения
«Институт генетики и цитологии»*

Национальной академии наук Беларуси
г. Минск, Беларусь

Аннотация. У людей пожилого возраста проведена комплексная оценка параметров липидного обмена и данных молекулярно-генетических исследований полиморфных локусов rs320 гена LPL, rs1137101 гена LEPR, rs1800588 гена LIPC и rs2000813 гена LIPG. Выявлена связь полиморфных вариантов генов LIPC, LIPG и LEPR с показателями липидного обмена у лиц старше 60 лет как с избыточной, так и с нормальной массой тела.

Ключевые слова: продолжительность жизни; старение; долголетие; липидный обмен; генетический полиморфизм

GENETIC FEATURES OF CHOLESTEROL AND TRIGLYCERIDE METABOLISM IN PEOPLE OVER 60 YEARS

Andreeva I.N.

Junior researcher, graduate student of the laboratory
ecological genetics and biotechnology
State scientific institution
"Institute of Genetics and Cytology"
National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, the Republic of Belarus
e-mail: irishka14790@mail.ru

Mikhalenko E.P.

Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher
laboratory of ecological genetics and biotechnology
State scientific institution
"Institute of Genetics and Cytology"
National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, the Republic of Belarus

Kuzminova E.I.

Researcher, laboratory of Ecological
genetics and biotechnology
State scientific institution
"Institute of Genetics and Cytology"
National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, the Republic of Belarus

Baida A.V.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department

*general medical practice with a course in geriatrics
State educational institution
"Belarusian Medical Academy
Postgraduate Education"
Minsk, the Republic of Belarus*

Kilchevsky A.V.

*Doctor of biological sciences, professor, scientific
head of the environmental laboratory
genetics and biotechnology
State scientific institution
"Institute of Genetics and Cytology"
National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, the Republic of Belarus*

Annotation. *In elderly people, a comprehensive assessment of lipid metabolism parameters and data from molecular genetic studies of polymorphic loci rs320 of the LPL gene, rs1137101 of the LEPR gene, rs1800588 of the LIPC gene, and rs2000813 of the LIPG gene was carried out. A relationship was found between polymorphic variants of the LIPC, LIPG, and LEPR genes and lipid metabolism in people over 60 years of age, both with overweight and with normal body weight.*

Keywords: *lifespan; aging; longevity; lipid metabolism; genetic polymorphism*

Прогрессирующее старение населения, обусловленное увеличением доли людей старших возрастных групп в общей численности населения, остается одной из наиболее актуальных проблем современного общества.

В период старения происходит тенденция снижения основного обмена и понижение скорости метаболических процессов [1]. Известно, что у пожилых лиц отмечается снижение содержания мышечной массы и увеличение доли жировой ткани, снижение уровня метаболической активности в организме. Ускорение процессов атероматоза и высокий риск развития возраст ассоциированных заболеваний, наличие полиморбидной патологии связаны зачастую с усугублением нарушений липидного гомеостаза. Одним из характерных лабораторных показателей у пожилых пациентов с нарушением толерантности к углеводам или клинически диагностированным диабетом, имеющим к тому же избыточный вес и ожирение, является выраженная гипертриглицеридемия [2, 3].

Это следует учитывать в клинической практике и выделять группы лиц, у которых наблюдается неблагоприятное сочетание избыточной массы тела и дислипидемии, так как этот комплекс факторов может значительно повышать

риск сердечно-сосудистых, опухолевых, эндокринных и неврологических нарушений [2, 3].

Цель нашего исследования – изучить влияние аллельного полиморфизма генов, кодирующих ферменты липидного обмена (*LPL*, *LEPR*, *LIPC* и *LIPG*) на уровень показателей липидного обмена у людей старше 60-ти лет.

Материалы и методы. Всего было собрано 424 пробы биологического материала добровольцев старшей возрастной группы, в том числе 141 долгожитель Беларуси (старше 90 лет) и 283 человека в возрасте 60-89 лет, находившихся на лечении в отделениях Минского областного клинического госпиталя инвалидов Великой Отечественной Войны имени П.М. Машерова (г. Минск). Все пациенты дали информированное согласие на данное исследование. На первом этапе из нашего исследования были исключены пациенты с эндокринными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа, т.к. эти заболевания достоверно связаны с нарушениями липидного обмена и гормонального статуса человека. Молекулярно-генетические исследования проводились у 318 пациентов в возрасте старше 60 лет. Проведено антропометрическое исследование с расчетом индекса массы тела (ИМТ) у 297 человек. В зависимости от индекса массы тела были сформированы две группы исследования. В первую (основную) группу вошли пациенты старше 60 лет с избыточной массой тела (ИМТ ≥ 25) – 81 человек (31 мужчин и 50 женщин); во вторую (группа сравнения) – пациенты старше 60 лет с нормальной массой тела (ИМТ < 25) – 216 человек (102 мужчин и 114 женщин).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов периферической венозной крови осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование rs320 гена *LPL*, rs1137101 гена *LEPR* и rs1800588 гена *LIPC* проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Полиморфизм rs2000813 гена *LIPG* исследовали с помощью ПЦР в реальном времени.

У 163 добровольцев определены биохимические показатели крови (общий холестерин (ОХ) и его фракции - холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ)) с использованием коммерческих диагностических наборов CORMAY (Польша), DIALAB (Австрия), Витал Диагностикс СПб (РФ), Erba Mannheim (Франция), Biomaxima (Польша) на биохимических анализаторах Dialab Autolyzer (Австрия), Clima MC-15 (Испания). Биохимические исследования осуществлялись в лабораториях Института физиологии НАН РБ и БелМАПО.

Статистическую обработку данных проводили с использованием онлайн-программы SNPStats (http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats_web) и программы

GraphPad InStat Version 3.05. При сравнении частот генотипов использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона и отношение шансов (OR) с расчётом 95% доверительного интервала (95% CI). Проверку числовых значений на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Все количественные параметры соответствовали закону нормального распределения, поэтому проводили анализ с помощью t-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа при межгрупповом сравнении. Количественные данные представляли в виде среднего арифметического и стандартной ошибки (Mean \pm SE). Статистически значимыми являлись различия при $p < 0,05$ независимо от метода применяемого анализа.

Результаты. На первом этапе исследования проанализированы частоты встречаемости полиморфных вариантов исследуемых генов у долгожителей Беларуси и лиц старшей возрастной группы (таблица 1). Среди обследованных добровольцев носители генотипов GA и GG rs1137101 гена *LEPR* достоверно чаще встречались в группе долгожителей (старше 90 лет) по сравнению с лицами младше 90 лет (OR=0,58; CI:0,33-0,99; $p=0,043$).

Таблица 1 – Частоты встречаемости полиморфных вариантов исследуемых генов в группе долгожителей и старшей возрастной группе

Модель	Генотип	Долгожители (старше 90 лет)	Старшая возрастная группа (60-89 лет)	OR (95% CI)	P-value
rs320 гена <i>LPL</i>					
Кодоминантная	T/T	50 (48,5%)	103 (53,1%)	1,00	0,36
	G/T	48 (46,6 %)	76 (39,2%)	0,77 (0,47-1,26)	
	G/G	5 (4,8%)	15 (7,7%)	1,46 (0,50-4,23)	
Доминантная	T/T	50 (48,5%)	103 (53,1%)	1,00	0,46
	G/T-GG	53 (51,5%)	91 (46,9%)	0,83 (0,52-1,34)	
rs1137101 гена <i>LEPR</i>					
Кодоминантная	A/A	24 (23,3%)	67 (34,5%)	1,00	0,1
	A/G	63 (61,2%)	96 (49,5%)	0,55 (0,31-0,96)	
	G/G	16 (15,5%)	31 (16%)	0,69 (0,32-1,49)	
Доминантная	A/A	24 (23,3%)	67 (34,5%)	1,00	0,043
	A/G-G/G	79 (76,7%)	127 (65,5%)	0,58 (0,33-0,99)	
rs2000813 гена <i>LIPG</i>					
Кодоминантная	C/C	57 (55,3%)	105 (54,1%)	1,00	0,95
	C/T	39 (37,9%)	74 (38,1%)	1,03 (0,62-1,71)	

	T/T	7 (6,8%)	15 (7,7%)	1,16 (0,45-3,02)	
Доминантная	C/C	57 (55,3%)	105 (54,1%)	1,00	0,84
	C/T-T/T	46 (44,7%)	89 (45,9%)	1,05 (0,65-1,70)	
rs1800588 гена LIPC					
Кодоминантная	C/C	57 (55,3%)	104 (53,6%)	1,00	0,36
	C/T	33 (32%)	74 (38,1%)	1,23 (0,73-2,07)	
	T/T	13 (12,6%)	16 (8,2%)	0,67 (0,30-1,50)	
Доминантная	C/C	57 (55,3%)	104 (53,6%)	1,00	0,78
	C/T-T/T	46 (44,7%)	90 (46,4%)	1,07 (0,66-1,73)	

Результаты анализа полиморфных вариантов rs320, rs1137101, rs1800588 и rs2000813 у обследуемых добровольцев в зависимости от ИМТ показали отсутствие статистически значимых различий.

Предполагается, что полиморфизмы в гене *LEPR* играют важную роль в регуляции рецептора лептина и патофизиологических механизмах ожирения. Среди известных полиморфизмов гена *LEPR* полиморфизм rs1137101 (A>G, Gln223Arg) является наиболее частым и вызывает снижение функциональной активности рецептора лептина [4]. Метаанализ 11 исследований (около 5000 случаев) показал, что полиморфизм rs1137101 в значительной степени связан с диабетом 2-го типа [5].

Неоспоримым является факт, что нарушение липидного обмена играет важную роль в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. При этом известно, что определенные патогенетические механизмы нарушения липидного обмена связаны с гормональным статусом, возрастом и генетическими особенностями человека [7]. Поэтому, несомненно, имеет большое значение поиск генетических маркеров, влияющих на липидный обмен у людей в пожилом возрасте.

Была проведена комплексная оценка параметров липидного обмена с данными молекулярно-генетических исследований. В 2-х группах сравнения в зависимости от индекса массы тела выявлены достоверные различия в уровнях показателей липидного обмена.

Установлено, что уровень ХС ЛПНП ($4,72 \pm 0,65$) у женщин с избыточной массой тела и генотипом СС rs1800588 гена *LIPC* достоверно выше, чем у носительниц генотипов СТ и ТТ ($3,66 \pm 1,13$), уровень значимости $p=0,0084$. Согласно результатам исследования INTERHEART, повышенные уровни ХС-ЛПНП и ОХ достоверно повышали риск ишемической болезни сердца (ИБС) и общую смертность [8].

Для полиморфизма rs2000813 гена *LIPG* уровни ХС ЛПВП были достоверно ниже у женщин с избыточной массой тела с генотипом СС

($1,00 \pm 0,34$) по сравнению с генотипами СТ и ТТ ($1,40 \pm 0,53$), уровень значимости $p=0,035$.

У мужчин с нормальной массой тела и генотипом СС ($1,05 \pm 0,43$) rs2000813 гена *LIPG* уровень триглицеридов был достоверно ниже по сравнению с носителями генотипов СТ и ТТ ($1,42 \pm 0,57$), уровень значимости $p=0,0031$. Также установлено, что уровень общего холестерина (ОХ) у мужчин с нормальной массой тела и генотипом АА ($5,58 \pm 1,30$) rs1137101 гена *LEPR* достоверно выше, чем у генотипов АГ и GG ($4,83 \pm 1,30$), уровень значимости $p=0,028$.

Заключение. Выявлена связь полиморфных вариантов генов *LIPC*, *LIPG*, *LEPR* с показателями липидного спектра (общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды) у пациентов пожилого возраста как с избыточной, так и с нормальной массой тела.

С учетом установленной роли и влияния полиморфизмов генов *LIPC*, *LIPG*, *LEPR* на липидный статус представляется целесообразным включение этих локусов в панели оценки предрасположенности к дислипидемии и заболеваниям, связанным с нарушением липидного статуса (сердечно-сосудистые и онкологические).

Список литературы

1. Тот П.П. Нарушения липидного обмена. / Тот П.П. [и др.] // – М., – 2010.
2. Погодина А.Б. Основы геронтологии и гериатрии: учеб.пособие / А.Б. Погодина [и др.] // – Ростов н/Д: Феникс, – 2007. – 252 с.
3. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm /Lewis G.F. [et al.] // *Endocr Rev.* – 2015. – Vol. 36, №1. – P. 131-47.
4. *LEPR* p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients / Ben Ali S. [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2009. – Vol. 40. – P.186–190.
5. Variations in the Obesity Gene "LEPR" Contribute to Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence from a Meta-Analysis \ Ming M.Y. [et al.] // *J. Diabetes Res. Epub.* – 2016, Apr 18.
6. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ / ВОЗ; редкол.: F. Branca [и др.] // – Копенгаген. – ВОЗ Европа. – 2009. – 392 с.
7. Ежов М.В. Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза /Ежов М.В.// *Российский кардиологический журнал.* – 2012. – №4 (прил. 1). – 32 с.

8. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study/ Yusuf S. [et al.] // *Lancet*. — 2004. — Vol. 364.