



© С. В. Потулова, О. С. Готов,  
В. С. Баранов

ГУ НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербургский  
государственный университет

### АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *IGF-1* И *PGC-1*, УЧАСТВУЮЩИХ В ЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ ОБМЕНЕ, В ДВУХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ НАСЕЛЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

✿ С помощью метода ПЦР нами было проведено изучение генотипов 149 новорожденных и 136 лиц старше 69 лет. Так, частота аллели 20 (генотип 20/–) *IGF-1* «с возрастом» увеличивается с 26,7 до 44,1 % ( $\chi^2 = 8,57$ ,  $p = 0,0034$ ), а частота генотипа 19/19 уменьшается почти в 2 раза (с 51 до 27,9 %,  $p = 0,0001$ ). Генотип 19/20 встречается в 2 раза чаще у долгожителей мужчин по сравнению с женщинами (44,4 и 21,1 %, соответственно,  $p = 0,025$ ). Выявлено, что частота генотипа G/G по гену *PGC-1* выше у женщин по сравнению с мужчинами (51,0 и 27,3 %, соответственно,  $p = 0,0438$ ), а также то, что частота A/A генотипа по гену *PGC-1* выше в группе людей с острым нарушением мозгового кровообращения по сравнению с группой без острого нарушения мозгового кровообращения (27,8 и 7,9 %, соответственно,  $p = 0,0377$ ).

✿ **Ключевые слова:** полиморфизм; долголетие; *IGF-1*; *PGC-1*; гены предрасположенности.

#### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день нет точного ответа на вопрос, почему стареют живые организмы, как замедлить процесс старения и предотвратить связанные с ним болезни. Поэтому изучение проблемы старения и продления жизни человека в настоящее время является одной из современных, наиболее актуальных тем для проведения различного рода исследований.

В течение последних лет ведется интенсивный поиск кандидатов на роль генов долголетия. Таковыми являются ген инсулин-подобного фактора роста-1 (*IGF-1*) и ген 1-альфа-коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (*PGC-1*). В ряде исследований были показаны ассоциации полиморфизма по данным генам с различными возрастными заболеваниями (Bleumink et al., 2005; Rivadeneira et al., 2004; Yazdanpanah et al., 2006).

Важно отметить, что уровень сывороточных *IGF-1* и *PGC-1* зависит от возраста человека, благодаря чему эти ферменты, вероятно, и участвуют в патогенезе различных возрастных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, сахарный диабет 2 типа, ожирение, атеросклероз и другие. Конститутивный уровень *IGF-1* и *PGC-1* определяются аллельными вариантами соответствующих генов.

Система гормон роста — *IGF-1* — инсулин — глюкоза играет одну из основных ролей в механизме старения (Vaessen et al., 2001). Важно отметить, что эта система очень консервативна, и ее строение и функция весьма сходны у дрожжей, нематод, дрозофил, мыши и человека (Анисимов, 2003; Nara et al., 2002). Активация рецепторов гормона роста в печени и в других тканях организма ведет к стимуляции и секреции *IGF-1*. Важным звеном в возрастных нарушениях функции этой системы является уменьшение индуцируемой гормоном роста продукции *IGF-1*, что может быть дополнительным фактором, определяющим низкий уровень этого фактора в плазме крови и тканях в старческом возрасте (Анисимов, 2003).

Инсулиноподобный фактор роста-1 (*IGF-1*) или соматомедин С — митогенный полипептид с молекулярной массой около 7 kD, является важнейшим посредником действия соматотропного гормона. *IGF-1* продуцируется большинством тканей, особенно гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропных рецепторов. Циркулирующий инсулиноподобный фактор роста — I оказывает влияние на рост и пролиферацию многих тканей и клеток как *in vivo*, так и *in vitro* (Bloor et al., 2001). Синтез *IGF-1* происходит в костях, хрящах, в мозге, мышцах и в других тканях, где, как считают, он регу-

Поступила в редакцию 09.02.2009  
Принята к публикации 10.03.2009

лирует процессы роста и дифференцировки. Основным фактором, регулирующим продукцию *IGF-I*, является гормон роста. В свою очередь, через систему обратной связи *IGF-I*, воздействуя на гипофиз, угнетает секрецию этого гормона (Bloog et al., 2001). Количество *IGF-I* медленно нарастает в детстве, стабильно у лиц среднего возраста, но снижается при старении (Черных, 2003). Количество *IGF-I* резко снижается при дефиците гормона роста, при голодании и тяжелой форме диабета.

Ген *IGF-1* человека расположен на длинном плече хромосомы 12, представлен 6 экзонами и включает 90 т. п. о. В промоторе гена *IGF-1* идентифицирован полиморфизм — *CA* повторы, количество которых определяет уровень экспрессии этого гена. Полиморфизм ассоциирован с уровнем сывороточного *IGF-1*, весом и ростом ребенка при рождении, риском развития диабета, сердечно-сосудистых болезней (Rivadeneira et al., 2004), опухолей легких, костей, печени, груди, простаты, болезни Альцгеймера (Sonntag et al., 1999). Наиболее частые аллели *IGF-1* (19 и 20 *CA* повторов) ассоциированы с максимальным уровнем сывороточного *IGF-1*. Их отсутствие приводит к значительному снижению *IGF-1*, что ассоциировано с риском внезапной остановки сердца (Watson, 2000), повышенным риском переломов костей (Rivera et al., 2005). Низкий уровень *IGF-1* коррелирует с высокой смертностью (Carpola et al., 2003), а его высокому уровню соответствует повышенная мышечная масса и сила у пожилых людей.

Белок *PGC-1* главным образом экспрессируется в тех тканях, где происходит усиленный катаболизм жиров, для получения большого выхода энергопродукции — в медленных мышечных волокнах, почках, сердце и бурой жировой ткани, в меньшей степени — печени, поджелудочной железе и головном мозге. Причем, в мышечных тканях ген *PGC-1* экспрессируется в 7 раз больше, чем в жировой ткани (Finch et al., 2003). Считается, что активность фермента *PGC-1* уменьшается с возрастом, с этим связывают риск возникновения таких болезней, как сахарный диабет 2 типа (Ling et al., 2004), атеросклероз (Chakravarthy et al., 2005), ожирение, гипертония, а также пониженная физическая активность у пожилых людей.

*PGC-1* также может играть роль в регуляции кровяного давления посредством взаимодействия с минералокортикоидами и с эстрогеновыми рецепторами, и, следовательно, он может влиять на возникновение артериальной гипертонии в совокупности с другими факторами, такими, например, как возраст, индекс массы тела и другие (Cheurfa, 2004). Таким образом, изменение активности фермента *PGC-1* ассоциировано с развитием многих мультифакториальных заболеваний. Более того, известно, что аллельные варианты гена *PGC-1* определяют уровень экспрессии этого гена (Muller, 2003).

Ген 1-альфа-коактиватор гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом, кодирующий *PGC-1 $\alpha$* , локализован у человека на 4 хромосоме локусе

Таблица 1

## Характеристика групп

Факторы, N	Новорожденные	Лица старше 69 лет
Общее число	149	136
Мужчины	69	27
Женщины	80	109
Лица пожилого возраста (69–74 лет):		
Мужчины	—	27
Женщины		11
Лица старческого возраста (75–89 лет):		
Мужчины	—	75
Женщины		15
Долгожители (более 90 лет):		
Мужчины	—	32
Женщины		1
		31

4p15.1, имеет размер  $\approx 67$  т. п. о., состоит из 13 экзонов. [2] В гене *PGC-1* найден Gly482Ser полиморфизм. Он заключается в замене нуклеотида G на A в положении 1444 8-го экзона и приводит к замещению глицина на серин в аминокислотном положении 482 белка *PGC-1 $\alpha$* . Частота аллели A в европейской популяции находится в пределах 30–40 % (Barroso et al., 2006) и ассоциирована со снижением уровня экспрессии гена *PGC-1*.

Данный полиморфизм ассоциирован с «ответом инсулина» (Naga et al., 2002), варьированием индекса массы тела у женщин (Esterbauer et al., 2002), с измененным метаболизмом липидов и обменом инсулина (Muller et al., 2003), а также с такими болезнями, как сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипертония, атеросклероз (Chakravarthy, 2005).

На основании вышеизложенного, можно предполагать, что в разных возрастных группах частота функционально различных полиморфных вариантов гена *IGF-1* и гена *PGC-1* может отличаться. Для проверки данного предположения в работе изучены частоты генотипов и аллелей гена *IGF-1* и гена *PGC-1* у новорожденных и лиц старше 69 лет Северо-Западного региона России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на образцах ДНК, предварительно выделенных из лейкоцитов периферической крови с применением методов ПЦР, ферментативного гидролиза и электрофореза в полиакриламидном геле. Проведено изучение 285 человек в двух возрастных группах. Первая группа состояла из 149 новорожденных (НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН), вторая — из 136 лиц старше 69 лет (1-й Санкт-Петербургский городской дом престарелых), несколько поколений которых проживало в Северо-Западном регионе России (см. таблицу 1).

У лиц пожилого возраста были выявлены следующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (**ИБС**); гипертоническая болезнь (**ГБ**); инсулинозависимый сахарный диабет (**ИНСД**); острое нарушение мозгового кровообращения (**ОНМК**); катаракта.

Методом ПЦР-анализа исследована частота *CA* повторов в промоторной области гена *IGF-1* в образцах ДНК новорожденных и долгожителей Северо-Западного региона России. Смесь для амплификации объемом 25 мкл включала 67 мМ трис- $\text{HCl}$ , pH 8,8 при 25°C; 16,6 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ; 6,7 мМ  $\text{MgCl}_2$ ; 6,7 мкМ ЭДТА; 10 мМ 2-меркаптоэтанол, 170 мкг БСА, смесь четырех основных dNTP в концентрации 1,0 мМ каждого и термостабильную ДНК-полимеразу 0,2 ед/мкл и по 0,001 оптической единицы каждого олигопраймера. Для амплификации использовали программируемый ДНК-амплификатор фирмы «ДНК-технология» (Россия). Для амплификации фрагментов промоторной области гена *IGF-1* была разработана пара праймеров (F: 5'-AGA CTC CCT CTG TCA TAC AC -3'; R: 5'-ACC ACT CTG GGA GAA GGG TA-3'). После предварительной денатурации ДНК (6 минут при 95°C) проводили 37 циклов амплификации в следующем режиме: денатурация образовавшихся двунитевых структур при 95°C — 40 сек., гибридизация ДНК с праймерами (отжиг праймеров) при 56°C — 50 сек., синтез последовательности, комплементарной матричной ДНК (элонгация) при 72°C — 1 мин. и заключительный этап синтеза при 71°C — 5 мин.

Для амплификации фрагментов гена *PGC-1* были разработаны следующие праймеры — F: 5'-GAGCCGAG CTGAACAAGCAC-3'; R: 5'-GGAGACACATTGAACAATGA ATAGGATTG-3'.

После предварительной денатурации ДНК (5 минут при 95°C) проводили 30 циклов амплификации в режиме: денатурация образовавшихся двунитевых структур при 95°C — 1 мин., гибридизация ДНК с праймерами (отжиг праймеров) при 60°C — 1 мин., синтез последовательности, комплементарной матричной ДНК (элонгация) при 72°C — 1 мин., и заключительный этап синтеза при 71°C — 5 мин.

Продуктами амплификации участка 8 экзона гена *PGC-1* являлись фрагменты ДНК длиной 238 п. о. Наличие замены нуклеотида А на Г в положении 1444 8-го экзона гена *PGC-1* создает сайт рестрикции (C↓CGG) для эндонуклеазы *MspI*. К продуктам ПЦР гена *PGC-1* (5 мкл) добавляли ампулированную воду (3,5 мкл), буфер Tango (Fermentas) (1 мкл), *MspI* (Fermentas) (0,5 мкл) (5 ед). Инкубацию рестрикционной смеси с продуктами амплификации проводили в отдельной пробирке в термостате при 37°C (ночь). Анализ длин рестрикционных продуктов гена *PGC-1*, а также анализ динуклеотидных повторов гена *IGF-1* проводился электрофоретическим разделением в 6% полиакриламидном геле (**ПААГ**), приготовленном на десятикратном трис-боратном буфере в аппарате для вертикального электрофореза с длиной

стекла 20–22 см. После амплификации непосредственно к аликвотам реакционной смеси (~5 мкл) добавляли буфер для нанесения проб (~2 мкл) и проводили электрофорез (шестикратный буфер для нанесения проб состоял из 0,25% бромфенола, 0,25% ксилен-цианола и 15% фикола). Электрофорез проводили при напряжении 100В до тех пор, пока образец не входил в гель и не проходил около 1 см от начала лунок. В дальнейшем напряжение увеличивали до 300В. Остановку электрофореза проводили за 3 см до выхода бромфенола из геля (максимальная «разгонка» ПЦР-продуктов) в случае идентификации полиморфизма гена *IGF-1* и за 5 см до выхода ксилен-цианола в случае идентификации полиморфизма гена *PGC-1*. Продукты реакции окрашивали этидиумбромидом и визуализировали в проходящем УФ на трансиллюминаторе Marcovue (LKB, UK). Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ STATISTICA v5.5a и GraphPad InStat. При сравнении частот генотипов использовали стандартный критерий  $\chi^2$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что уровень сывороточного *IGF-1* колеблется с возрастом и связан с возникновением различных заболеваний. Его максимальный уровень ассоциирован с наличием аллелей, имеющих 19 и 20 (*CA*) повторов в промоторной области гена, аллели меньше 19 и больше 20 (*CA*) повторов связаны с пониженной продукцией *IGF-1* (Черных, 2003).

При анализе полиморфизма гена *IGF-1* выявлены аллели с 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 (*CA*) повторами в промоторной области. Распределение частот генотипов *IGF-1* в группах новорожденных и долгожителей представлено на рисунке 1.

В группе новорожденных выявлено преобладание частоты генотипа 19/19 по сравнению с таковым у долгожителей (51%, 27,9%, соответственно,  $\chi^2 = 14,815$ ,  $p = 0,0001$ ), тогда как у долгожителей в отличие от новорожденных доминирующим оказался генотип 19/20 (25,7%, 16,8%, соответственно). Сравнительный анализ частоты носительства аллели 20 (генотип 20/—) гена *IGF-1* между выборками новорожденных и лиц старше 69 лет (долгожителей) выявил статистически значимые различия ( $\chi^2 = 8,57$ ,  $p = 0,0034$ ). Частота носительства данной аллели была увеличена в группе долгожителей, по сравнению с таковой у новорожденных (44,1 и 26,7%, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что присутствие аллели 20 (генотип 20/—) гена *IGF-1* дает человеку некоторые преимущества и, вероятно, ассоциировано с долголетием.

По всей вероятности, гетерозиготное носительство 19 *CA* аллели гена *IGF-1* ассоциировано с увеличением продолжительности жизни. Нельзя исключить, что именно данная аллель в гетерозиготном состоянии обе-

Таблица 2

Частоты генотипов по гену *PGC-1* среди мужчин и женщин разных возрастов

Ген	Частоты генотипов				$\chi^2$ , p, df = 1 (между М. и Ж.)
	Новорожденные		Лица старше 69 лет		
	М. (n = 69)	Ж. (n = 80)	М. (n = 27)	Ж. (n = 109)	
<i>PGC-1</i>	G/G — 36,9 %	G/G — 36,8 %	G/G — 27,3 %	G/G — 51,0 %	$\chi^2 = 4,063$ , p = 0,0438 — —
	G/A — 56,9 %	G/A — 51,5 %	G/A — 54,5 %	G/A — 39,6 %	
	A/A — 6,2 %	A/A — 11,7 %	A/A — 18,2 %	A/A — 9,4 %	

Рис. 1. Частоты генотипов по гену *IGF-1* (CA повторы) у новорожденных и лиц старше 69 лет.

\* — достоверные отличия между группами (p &lt; 0,05)

достоверное отличие между частотами генотипов по гену *IGF-1* как у мужчин и женщин в группе новорожденных и долгожителей, так и между мужчинами и женщинами разных возрастов (см. рисунок 2). Так, частота генотипа 19/19 у мужчин уменьшалась с 47,8 до 37 %, тогда как у женщин — от 53,8 до 25,7 %. Различия между частотами данного генотипа в двух возрастных группах женщин при первой системе расчета были достоверны ( $\chi^2 = 14,317$ , p = 0,0002). Выявлены отличия для особей женского пола среди новорожденных и долгожителей в частоте гетерозигот по 19 аллели (23,8 и 43,1 %, соответственно,  $\chi^2 = 6,788$ , p = 0,0092).

Частота генотипа 19/20 оказалась в 2 раза выше в группе новорожденных мальчиков по сравнению с девочками (23,2 и 11,3 %, соответственно) и у мужчин по сравнению с женщинами в группе долгожителей (44,4 и 21,1 %, соответственно,  $\chi^2 = 5,009$ , p = 0,025 — при сравнении данный генотип против остальных). Установлено также, что частота носительства аллели 20 CA (генотип 20/–) достоверно ниже у новорожденных по сравнению с долгожителями как женского (23,8 и 40,4 %, соответственно,  $\chi^2 = 5,009$ , p = 0,025 — при сравнении данный генотип против остальных), так и мужского пола (30,4 и 59,3 %, соответственно,  $\chi^2 = 5,644$ , p = 0,0175 — данный генотип против остальных).

Таким образом, можно предполагать, что функциональный полиморфизм гена *IGF-1* в зависимости от пола проявляется по-разному. Так, для женщин основным фактором, влияющим на долголетие, является аллель 19 CA в гомо- или в гетерозиготном состоянии, тогда как у мужчин долголетие зависит от присутствия аллели 20 CA.

Также нами был проведен анализ частот генотипов и аллелей данного гена у лиц старше 69 лет с ишемической болезнью сердца (**ИБС**), инсулинозависимым сахарным диабетом (**ИНСД**), острым нарушением мозгового кровообращения (**ОНМК**) и катарактой в анамнезе. Группу сравнения составили индивидуумы того же возраста и пола, но без соответствующей патологии. Согласно полученным данным, частота гетерозиготного (n/m) генотипа по гену *IGF-1* у лиц

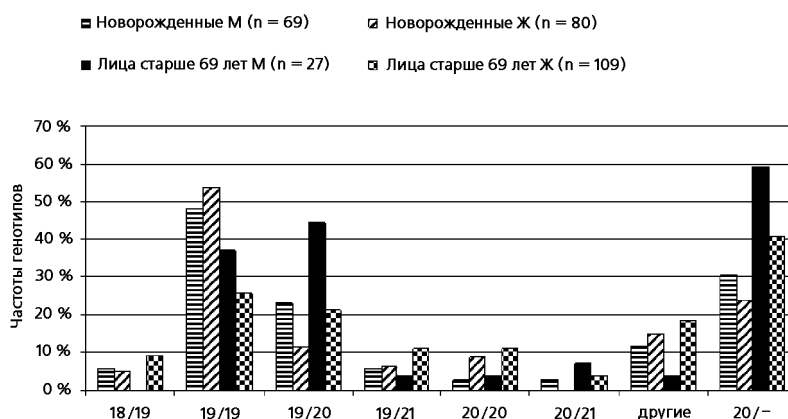
Рис. 2. Частоты генотипов по гену *IGF-1* (CA повторы) среди мужчин и женщин в группах новорожденных и лиц старше 69 лет.



Таблица 3

Распределение частот генотипов по гену *IGF-1* в зависимости от генотипа по гену *PGC-1*

<i>PGC-1</i>	<i>IGF-1</i>		
	n/n	n/m	m/m
G/G	33,3 %	53,7 %	51,3 %
G/A	48 %	41,3 %	41 %
A/A	18,7 %	5 %	7,7 %

старше 69 лет с ИБС выше по сравнению с группой без ИБС (65,6 %, 36,3 %, соответственно,  $\chi^2 = 6,837$ ,  $p = 0,0089$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 1,12$ ,  $CI: 0,63-2,00$ ), а также частота этого генотипа среди больных катарактой в 2 раза ниже, чем без катаракты (23,8 и 49,5 %, соответственно,  $\chi^2 = 3,56$ ,  $p = 0,0581$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 1,19$ ,  $CI: 0,61-2,33$ ) (см. рис. 3).

Частота носительства аллели 20 СА повторов у лиц старше 69 лет без ИБС была выше по сравнению с людьми, имеющими данное заболевание (62,5 и 40,6 %, соответственно,  $\chi^2 = 3,6$ ,  $p = 0,0518$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 0,69$ ,  $CI: 0,36-1,30$ ); тогда как частота носительства данной аллели была выше у больных ГБ по сравнению с группой без ГБ (52,0 и 85,7 %, соответственно,  $\chi^2 = 4,359$ ,  $p = 0,0368$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 3,25$ ,  $CI: 1,00-10,57$ ), у больных ИНСД по сравнению с группой без ИНСД (50,0 и 56,9 %, соответственно), у больных ОНМК по сравнению с группой без ОНМК (54,3 и 66,6 %, соответственно) и у больных катарактой по сравнению с группой без катаракты (55 и 62 %, соответственно) (см. рисунок 4).

Согласно данным, полученным при исследовании частоты полиморфизма гена *PGC-1*, частоты аллелей и генотипов в двух возрастных группах достоверно не отличаются. При сравнительном анализе частот генотипов по гену *PGC-1* среди мужчин и женщин двух возрастных групп (новорожденные и лица старше 69 лет) было обнаружено увеличение частоты генотипа G/G у лиц старше 69 лет женского пола по сравнению с мужским (51,0 и 27,3 %, соответственно,  $\chi^2 = 4,063$ ,  $p = 0,0438$ ,  $df = 1$ ) (см. таблицу 2). Возможно, женщины, имеющие данный генотип, после 69 лет имеют некоторые преимущества в долголетьи по сравнению с мужчинами.

Также нами был проведен анализ частот генотипов и аллелей данного гена у лиц старше 69 лет с ишемической болезнью сердца (ИБС), инсулинозависимым сахарным диабетом (ИНСД), острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и катарактой в анамнезе. Группу сравнения составили индивидуумы того же возраста и пола, но без соответствующей патологии. Согласно полученным данным установлено, что частота «мутантного» (A/A) генотипа по гену *PGC-1* в группе лиц старше 69 лет больных ОНМК достоверно выше по сравнению с контрольной группой (27,8 и 7,9 %, соответственно,  $\chi^2 = 4,318$ ,  $p = 0,0377$ ,  $df = 1$ ,  $OR = 2,65$ ,  $CI: 1,31-5,35$ ). Таким образом, выявленная закономерность может указывать на связь пониженного уровня *PGC-1* (A/A генотип) с возникновением данного заболевания.

При комплексном анализе двух генов в общей выборке было выявлено, что с генотипом G/G по гену *PGC-1* чаще встречается генотип n/m по гену *IGF-1*, чем n/n (53,7 и 33,3 %, соответственно,  $\chi^2 = 5,75$ ,  $p = 0,0165$ ,

Частоты генотипа n/m

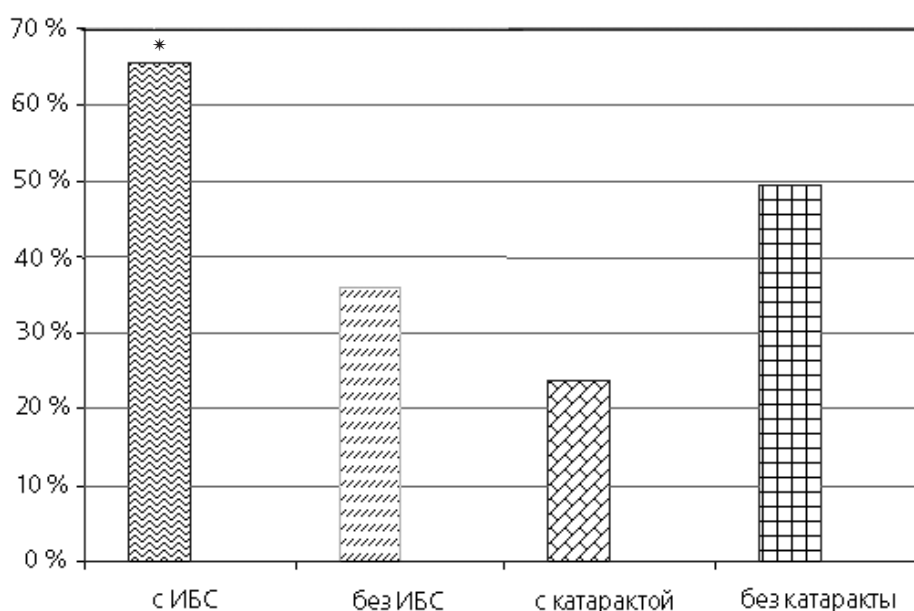


Рис. 3. Частоты генотипа n/m при 1 системе подсчета по гену *IGF-1* среди лиц старше 69 лет с ИБС и катарактой и без таковых.

\* — достоверные отличия между группами ( $p < 0,05$ )

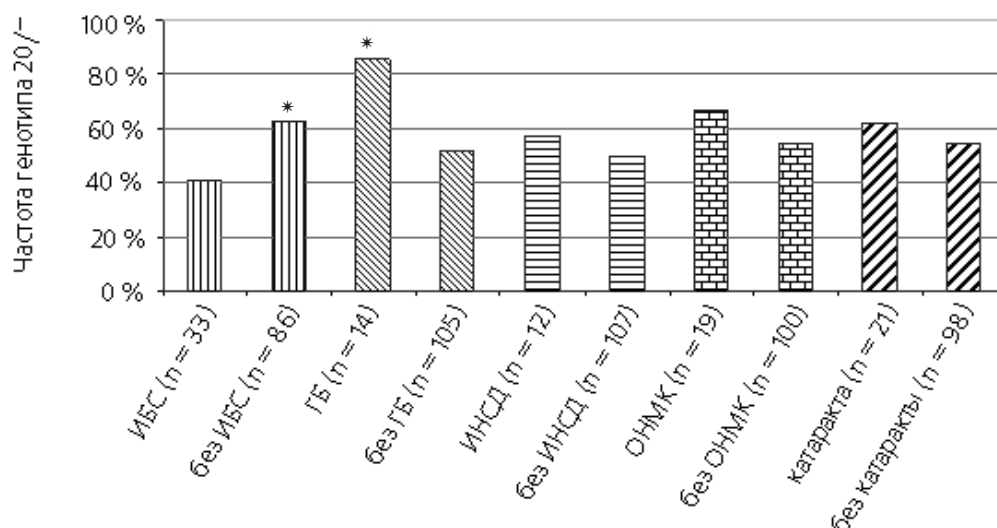


Рис. 4. Частоты генотипа 20/- в группе лиц старше 69 лет с различными заболеваниями.

\* — достоверные отличия между группами ( $p < 0,05$ )

df = 1). А с генотипом А/А — генотип п/м (18,7 и 5 %, соответственно,  $\chi^2 = 6,309$ ,  $p = 0,012$ , df = 1) (см. табл. 3). В группе лиц старше 69 лет было обнаружено, что генотип А/А по гену *PGC-1* чаще встречается с генотипом п/п по гену *IGF-1*, чем с генотипом п/м (22,9 и 4 %, соответственно,  $\chi^2 = 5,353$ ,  $p = 0,0207$ , df = 1).

Таким образом, полученные данные подтверждают участие гена *IGF-1* в возможности увеличения продолжительности жизни, его вовлеченность в возникновение некоторых возрастных заболеваний, зависимость от пола. Для гена *PGC-1* показана зависимость распределения частот генотипов от пола у лиц старше 69 лет, а также ассоциация с ОНМК. Выявлен совместный вклад изученных генов в долголетие у женщин. Полученные данные могут сыграть существенную роль в изучении процессов старения и «терапии антистарения».

## Литература

1. Анисимов В. Н., 2003. Молекулярные и физиологические механизмы старения // СПб.: Наука.
2. Можайская И. А., Ахметов И. И., 2006. Ассоциация Gly482Ser полиморфизма гена *PGC1A* с аэробной выносливостью у спортсменов // Генетические, психофизические и педагогические технологии подготовки спортсменов. Сборник научных трудов, СПб., С. 91–94.
3. Черных С. И., 2003. Новые аспекты в изучении роли гормона роста человека в регуляции процессов роста и развития // Научно-практический журнал «Медицинский Вестник». Т. 3. № 2. С. 15–19.
4. Barroso I., 2006. Meta-analysis of the Gly482Ser variant in *PPARGC1A* in type 2 diabetes and related phenotypes // *Diabetologia*. Vol. 49. P. 501–505.
5. Bleumink G. S., Schut A. F. C., Sturkenboom M. C. J. M. et al., 2005. A promoter polymorphism of the insulin-like growth factor-I gene is associated with left ventricular hypertrophy // *Heart*, 2005. Vol. 91. P. 239–240.
6. Bloor C. A., Knight A. R., Ravindra K. et al., 2001. Differential mRNA Expression of Insulin-like Growth Factor-1 Splice Variants in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Sarcoidosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. Vol. 164. N2. P. 265–272.
7. Cappola A. R., Xue Q. L., Ferrucci L. et al., 2003. Insulin-like growth factor I and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. Vol. 88. № 5. P. 2019–2025.
8. Chakravarthy M. V., Pan Z., Zhu Y., Tordjman K., Schneider J. G., Coleman T., Turk J., Semenkovich C. F., 2005. «New» hepatic fat activates PPARalpha to maintain glucose, lipid, and cholesterol homeostasis // *Cell Metab*. Vol. 1(5). P. 309–322.
9. Cheurfa N., 2004. The Gly482Ser polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 gene is associated with hypertension in type 2 diabetic men // *Diabetologia*. Vol. 47(11). P. 1980–1983.
10. Esterbauer H., 1999. Human peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 (*PPARGC-1*) gene: cDNA sequence, genomic organization, chromosomal localization, and tissue expression // *Genomics*. Vol. 62. P. 98–102.
11. Finch C. E., 2003. The biology of aging in model organisms // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. Vol. 17(2). P. 39–41.
12. Hara K., Tobe K., Okada T., Kadowaki H. et al., 2002. A genetic variation in the *PGC-1* gene could confer insulin

- resistance and susceptibility to Type II diabetes // *Diabetologia*. N 45. P. 740–743.
13. Ling C., Poulsen P., Carlsson E., Ridderstrale M., Almgren P., Wojtaszewski J., Beck-Nielsen H., Groop L., Vaag A., 2004. Multiple environmental and genetic factors influence skeletal muscle *PGC-1 $\alpha$*  and *PGC-1 $\beta$*  gene expression in twins // *J. Clin. Invest.* V. 114. P. 1518–1526.
  14. Muller Y. L., Bogardus C., Pedersen O., Baier L. A., 2003. Gly482Ser missense mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 is associated with altered lipid oxidation and early insulin secretion in Pima Indians // *Diabetes*. Vol. 52(3). P. 895–898.
  15. Rietveld I., Onori P., Glaser S. S., 2004. A polymorphic CA repeat in the *IGF-I* gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height // *Clinical Endocrinology*. Vol. 61. P. 195–203.
  16. Rivadeneira F., Houwing-Duistermaat J. J., Beck T. J. et al., 2004. The Influence of an Insulin-Like Growth Factor I Gene Promoter Polymorphism on Hip Bone Geometry and the Risk of Nonvertebral Fracture in the Elderly: The Rotterdam Study // *Journal of bone and mineral research*. Vol. 19.
  17. Rivera E. J., Goldin A., Fulmer N. et al., 2005. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine // *Journal of Alzheimer's Disease*. P. 247–268.
  18. Sonntag W. E., Lynch C. D., Cefalu W. T., 1999. Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* Vol. 54. N 12. P. 521–538.
  19. Vaessen N., Heutink P., Janssen J. A., Witteman J. C. M. et al., 2001. A Polymorphism in the Gene for *IGF-I*. Functional Properties and Risk for Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction // *Diabetes*. Vol. 50. P. 637–642.
  20. Yazdanpanah M., Rietveld I., Janssen J. A. M. J. L. et al., 2006. An Insulin-Like Growth Factor-I Promoter Polymorphism Is Associated With Increased Mortality in Subjects With Myocardial Infarction in an Elderly Caucasian Population // *Am J Cardiol*. N 97. P. 1274–1276.
  21. Watson R. W., O'Brien F., Coffey R. N., Fitzpatrick J. M., 2000. Insulin-like growth factor-1 alters apoptotic signalling in prostate cancer // *Prostate Cancer Prostatic. Dis.* Vol. 3 P. 42.

#### «Ageing features» analysis of *IGF-1* and *PGC-1* genes polymorphism

S. V. Potulova, O. S. Glotov, V. S. Baranov

✿ **SUMMARY:** Our goal was to investigate whether a polymorphism in *IGF-1* gene (wild-type, 192 base pairs) and in the *PGC-1* gene (Gly482Ser polymorphism) influence life expectancy. Different distribution of *IGF-1* (CA repeats) gene polymorphism was shown. Increasing of 20/- genotype in elderly people compared with newborn group (26,7 and 44,1 %, accordingly,  $\chi^2 = 8,57$ ,  $p = 0,0034$ ) and decreasing of 19/19 genotype (51 and 27,9 %, accordingly,  $\chi^2 = 14,815$ ,  $p = 0,0001$ ) were founded. Furthermore, it was shown different distribution of *IGF-1* (CA repeats) gene polymorphism in man and woman. It was detected increasing of 19/20 genotype in newborn man compared with newborn woman (23,2 and 11,3 %, accordingly), and significantly increasing of 19/20 genotype in elderly man compared with elderly woman (44,4 and 21,1 %, accordingly,  $\chi^2 = 5,009$ ,  $p = 0,025$ ). A possible role of *IGF-1* gene CA-polymorphism in ageing that is suggested.

The prevalent Gly482Ser polymorphism of the *PGC-1* gene has not been shown to be associated with life expectancy. It was detected increasing of Gly/Gly genotype in elderly woman compared with elderly man (51,0 and 27,3 %, accordingly,  $\chi^2 = 4,063$ ,  $p = 0,0438$ ). The joint contribution of *IGF-1* gene and *PGC-1* gene is involved in ageing between groups of newborn and elderly people (20 %, 41,8 %, accordingly,  $\chi^2 = 4,858$ ,  $p = 0,0275$ ).

✿ **KEY WORDS:** genetic polymorphisms; multifactorial diseases; associations; *IGF-1*; *PGC-1*; longevity.

#### ✿ Информация об авторах

Потулова Светлана Владимировна — студент.  
СПбГУ, 199034 Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7–9.  
E-mail: sveta\_po2000@mail.ru

Глотов Олег Сергеевич — к. б. н., с. н. с.  
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.  
199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3.  
E-mail: olglotov@mail.ru

Баранов Владислав Сергеевич — член-корр. РАМН, зав. лаб., профессор.  
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.  
199034 Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3.  
E-mail: baranov@VB2475.spb.edu

Potulova Svetlana Vladimirovna — student.  
Saint-Petersburg State University, 199034 Russia, Universitetskaya nab., 7–9  
E-mail: sveta\_po2000@mail.ru

Glotov Oleg Sergeevich — scientific resecher, PhD,  
Institute of Obstetrics and Gynecology, named after D. O. Ott, Russian Academy of Medical Sciences, 199034, Mendeleyevskaya line, 3, Saint-Petersburg, Russia.  
E-mail: olglotov@mail.ru

Baranov Vladislav Sergeevich — corresponding member of RAMS, the head of laboratory, professor.  
Institute of Obstetrics and Gynecology, named after D. O. Ott, Academy of Medical Science of Russia, 199034, Mendeleyevskaya line, 3, Saint-Petersburg, Russia.  
E-mail: baranov@VB2475.spb.edu