

Федоров Даниил Александрович

магистр, аспирант

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

г. Санкт-Петербург

DOI 10.31483/r-112064

ПОКАЗАТЕЛЬ G В МОДЕЛИ ГОМПЕРТЦА У МУЖЧИН ЗАВИСИТ ОТ ГЕНОТИПА ПО NOS3-INTRON-4-VNTR?

Аннотация: в статье высказана гипотеза о том, что показатель G в модели Гомпертца у мужчин зависит от генотипа по NOS3-intron-4-VNTR.

Ключевые слова: NOS3-intron-4-VNTR, ecNOS4a/4b, 27bp VNTR intron4 гена NOS3, ложноотрицательный результат, модель Гомпертца, ген NOS3, фермент NOS3, eNOS.

Ранее автором настоящих тезисов, на данных, полученных О. С. Готовым в работе [2], было показано, что гипотеза о случайном характере возрастания частоты генотипа 5./5 (или в других обозначениях 4b/4b) 27bp VNTR intron4 гена NOS3 (ecNOS4a/4b) с возрастом у мужчин отвергается при уровне значимости 0,01 [12]. Достоверность разности между выборочными долями генотипа 5./5 у мужчин 75 лет и старше и в группе новорожденных мальчиков составила более 0,99. Точный критерий Фишера составил 0,032 [9] Следует сказать, что при малых или не очень больших выборках, точный критерий Фишера, как правило, «излишне осторожен» [1, с.62]. Уже в [9] было отмечено отсутствие противоречия данных результатов с выводами, сделанными в [15], так как в [15] исследовали ассоциации с долголетием других полиморфных сайтов гена NOS3.

Материалы и методы исследования в работе [2] были следующие: работа была выполнена на образцах ДНК, выделенных из лейкоцитов периферической крови, с применением методов ПЦР, электрофореза в полиакриламидном геле, гидролиза ПЦР продуктов эндонуклеазами рестрикции, гетеродуплексного анализа, гибридизации на биологическом «ПФ-биочипе» с последующим анализом

результатов на биочип – анализаторе. Был проведен анализ образцов ДНК 376 человек. В исследование были взяты 3 группы. Первая группа – 109 новорожденных (НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН), из них 56.9% (62) девочки и 43.1% (47) мальчики; вторая группа – 119 человек в качестве популяционного контроля в возрасте 20–50 лет (точный возраст людей в этой группе указан не был), не являющиеся родственниками и проживающие в Северо-з ападном регионе России, из них 51.3% (61) женщины и 48.7% (58) мужчины; третья группа (группа С) – 148 лиц старше 69 лет (I-й Санкт-Петербургский городской дом престарелых) несколько поколений, которых проживало в Северо-западном регионе России из них 81.1% (120) женщины и 18.9% (28) мужчины. При анализе данных автор настоящих тезисов использовал самостоятельно разработанный метод, названный им методом определения целесообразной выборки [9], G-критерий знаков [7, 11] и более мощный, чем G-критерий знаков, непараметрический парный критерий знаковых рангов [12].

Результаты и обсуждение. Итак, ранее при уровне значимости 0,01 [12] была подтверждена гипотеза о том, что в [2] был получен ложноотрицательный результат об отсутствии ассоциации с долголетием генотипа 5./5 (или в других обозначениях 4b/4b) 27bp VNTR intron4 гена *NOS3*. Стоит сказать, что люди (в некоторых работах, например, в [14] только мужчины), имеющие этот генотип, в разных популяциях оказались менее подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям [10]. Ген *NOS3* кодирует синтазу оксида азота третьего типа *NOS3*, называемую также эндотелиальной синтазой оксида азота *eNOS*. Это главная изоформа фермента, образующего монооксид азота в сердечно-сосудистой системе. Ген *NOS3* имеет много полиморфных участков, содержащих либо замены одного нуклеотида (SNP), либо различное число tandemных повторов (VNTR). Не смотря огромную важность *NOS3* для организма человека [3], которая по достоинству оценена врачами-гериатрами (см., например, [4]) и важность снижения концентрации оксида азота при реабилитации [5], большинство исследований даже не рассматривало ген *NOS3* в качестве гена кандидата на ген ассоциированный с долголетием (в качестве примера можно привести работу [16]),

что теперь представляется не совсем разумным. В работе [6] автором были впервые представлены графики общего количества мужчин в группе С старше определённого возраста (верхний) и количества мужчин в группе С с генотипом 5./5 по гену *NOS3* старше определённого возраста (нижний) (в работе [8] те же графики приведены в увеличенном виде). Очевидно, что наклоны графиков разные: нижний график более пологий, то есть можно предположить, что скорость старения (показатель *G* в модели Гомпертца) у мужчин в группе С с генотипом 5./5 по гену *NOS3* меньше, чем в целом по группе С. Стоит также обратить внимание на то, что пересекаются они не «в нуле», а в точке, где все 8 мужчин 76 лет и старше имеют только этот один генотип 5./5 (или в других обозначениях *4b/4b*) 27bp VNTR intron4 гена *NOS3* (ecNOS4a/4b). То, что скорость старения (показатель *G* в модели Гомпертца) у мужчин в группе С с генотипом 5./5 по гену *NOS3* меньше, чем в целом по группе С подтверждается и экспоненциальным характером нарастания относительной частоты генотипа 5./5 в группе С. (рис. 1).

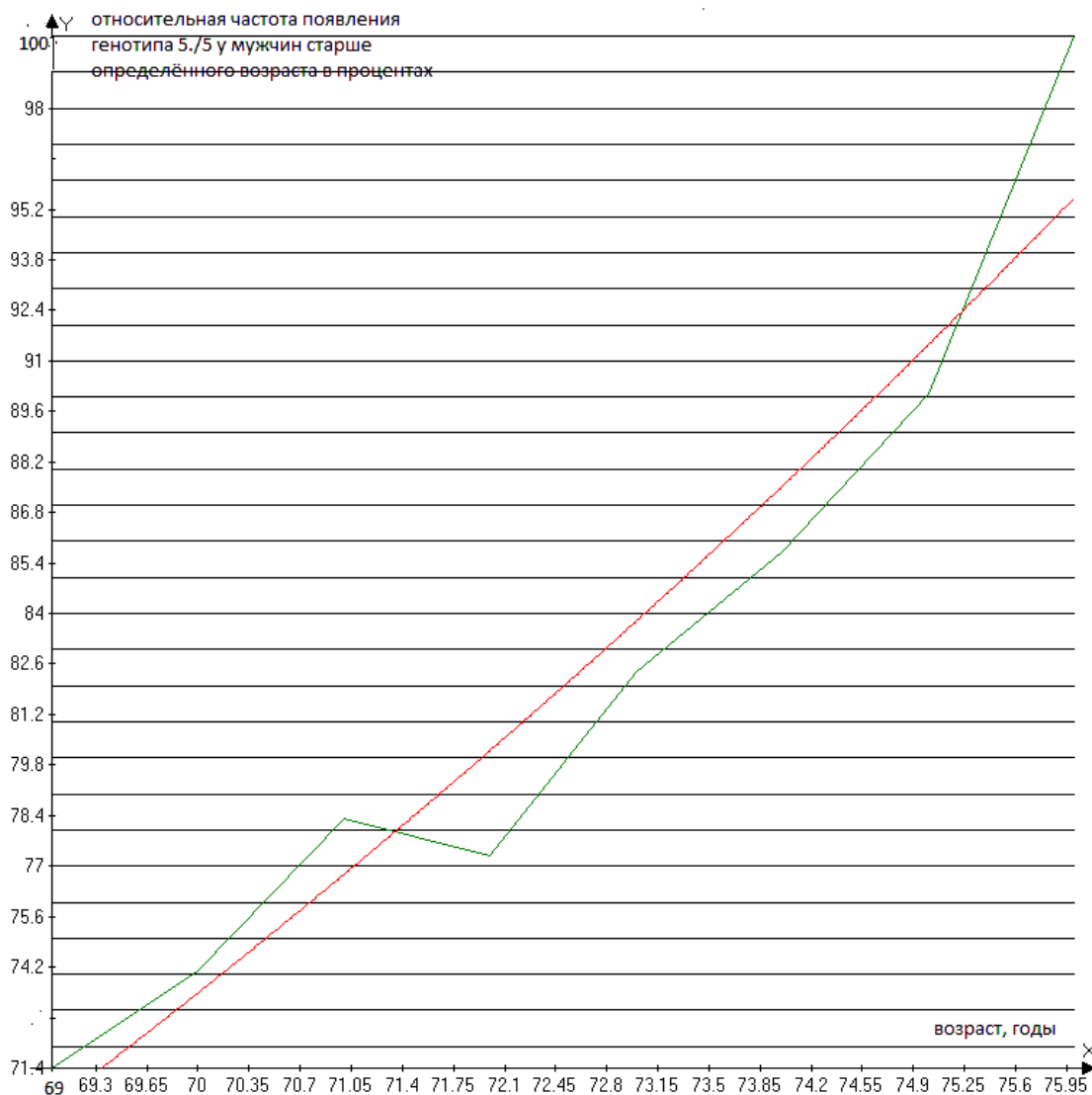


Рис. 1

Зелёная ломаная представляет собой соединённые отрезками относительные частоты генотипа 5./5 у мужчин, начиная с возраста 69 лет и старше, 70 лет и старше, и далее, вплоть до 76 лет и старше, когда относительная частота генотипа 5./5, выраженная в процентах, становится равна 100% для 8 мужчин (эти величины можно получить, например, из таблицы, приведённой в [12]). Красная кривая – кривая регрессии $Y(x) = 3.4499997 \cdot \exp(0.0436957 \cdot x)$; $R^2 = 0.940489$. Такой R-квадрат говорит о хорошем приближении кривой регрессии.

Не исключено, что выявленные в Северо-Западном регионе России существенные половые различия в ассоциации с долголетием *rsNOS4a/4b* гена *NOS3*, а также половые различия в ассоциации этого минисателлита с рядом за-

болеваний в некоторых популяциях (см., например, [14]) связаны с тем, что в посттрансляционных модификациях NOS3, вероятно, участвуют эстрогены [13].

Список литературы

1. Ван дер Варден Б.Л. Математическая статистика / Б.Л. Ван дер Варден; пер. с нем. Л.Н. Большева; под ред. Н.В. Смирнова. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1960.

2. Глотов О.С. Анализ полиморфизма генов сердечно-сосудистой системы и системы детоксикации в различных возрастных группах Санкт-Петербурга: специальность 03.00.15: дис. ... канд. биол. наук / Глотов Олег Сергеевич. – СПб., 2007. – 188 с. – EDN NOUQDN.

3. Кулева Н.В. Значение различных путей генерации оксида азота в кровеносных сосудах млекопитающих при старении / Н.В. Кулева, Д.А. Федоров, И.Е. Красовская // Цитология. – 2018. – Т. 60. №1. – С. 5–13. – DOI 10.31116/tsitol.2018.01.01. – EDN YMYTMK.

4. Кулева Н.В. О возможности использования нитрит-редуктазной системы млекопитающих в гериатрической практике при лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Н.В. Кулева, Д.А. Федоров, Л.М. Лавут [и др.] // Специалист здравоохранения. – 2017. – №14. – С. 29–30. – EDN VIKPYN.

5. Савельева И.Е. Концентрация оксида азота периферической крови и показатели кислородного гомеостаза мышечной ткани в восстановительном периоде инсульта / И.Е. Савельева // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2006. – №3. – С. 26–27. – EDN MJBQXD.

6. Федоров Д.А. NOS 3 как «ген дожития» мужчин северо-запада России / Д.А. Федоров // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2013. – №12–3. – С. 81–83. – EDN RVPGSH.

7. Федоров Д.А. О модификации простого метода поиска генотипов ассоциированных с долголетием / Д.А. Федоров // Биология – наука XXI века: 18-я Международная Пущинская школа-конференция молодых ученых (Пущино,

апрель 2014 г.): сборник тезисов. – Пущино, 2014. – С. 188–189.
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.27835.05925>

8. Федоров Д.А. Некоторые аспекты статистической обработки экспериментальных данных при поиске генотипов ассоциированных с долголетием / Д.А. Федоров // *Inter-Medical*. – 2014. – №1. – С. 136–141.

9. Федоров Д.А. Элементы возможной методики статистической обработки экспериментальных данных при поиске генотипов ассоциированных с долголетием / Д.А. Федоров // *В мире научных открытий*. – 2015. – №12–1 (72). – С. 274–283. – EDN VHAVZF.

10. Федоров Д.А. Сердечно-сосудистые заболевания, долголетие мужчин, проживающих в Северо-западном регионе России, и полиморфизм в четвёртом интроне гена NOS3 / Д.А. Федоров // *Специалист здравоохранения*. – 2019. – №20. – С. 37–38. – EDN AOGVQN.

11. Федоров Д.А. Борьба с ложноотрицательными результатами при поиске генотипов, ассоциированных с долголетием (на примере NOS3-intron-4-VNTR) / Д.А. Федоров // *Гены и Клетки*. – 2020. – Т. 15. № S3. – С. 151. – EDN EMPKFJ.

12. Федоров Д.А. Проверка гипотезы о случайном характере увеличения с возрастом частоты генотипа 5./5 27bp VNTR intron4 гена NOS3 у мужчин Северо-западного региона России с помощью непараметрического парного критерия знаковых рангов / Д.А. Федоров // *Фундаментальные и прикладные исследования по приоритетным направлениям биоэкологии и биотехнологии : Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Ульяновск, 22 мая 2023 года) / гл. ред. Е.И. Антонова. – Чебоксары: Среда, 2023. – С. 99–102. – DOI 10.31483/r-107114. – EDN FSLUKE.*

13. Dudzinski D., Michel T. Life History of eNOS: Partners and Pathways // *Cardiovasc Res*. (2007); 75 (2): 247–260. doi:10.1016/j.cardiores.2007.03.023. EDN IMXEJD

14. Matyar S., Attila C., Acarturk E. [et al.] eNOS gene intron 4 a/b VNTR polymorphism is a risk factor for coronary artery disease in Southern Turkey // *Clinica Chimica Acta* 354 (2005) 153–158. doi:10.1016/j.cccn.2004.11.022

15. Montesanto A., Crocco P., Tallaro F. [et al.] Common polymorphisms in nitric oxide synthase (NOS) genes influence quality of aging and longevity in humans. *Biogerontology* 14, 177–186 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10522-013-9421>. EDN SDQCOD

16. Soerensen M., Nygaard M., Debrabant B [et al.]. (2016). No Association between Variation in Longevity Candidate Genes and Aging-related Phenotypes in Oldest-old Danes. *Experimental Gerontology*, 78, 57–61. doi:10.1016/j.exger.2016.03.001