

УДК 575.17:575.174.015.3:616.1

## ПОЛИМОРФИЗМ PRO198→LEU ГЕНА ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ (*GPX1*): СВЯЗЬ С ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ЖИЗНИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

© 2012 г. Т. В. Жейкова<sup>1\*</sup>, М. В. Голубенко<sup>1</sup>, С. В. Буйкин<sup>1</sup>, О. Ю. Боткина<sup>1</sup>, О. А. Макеева<sup>1</sup>, А. А. Лежнев<sup>2</sup>, Е. В. Калянов<sup>3</sup>, И. В. Цимбалюк<sup>4</sup>, В. Н. Максимов<sup>5</sup>, М. И. Воевода<sup>5</sup>, В. М. Шипулин<sup>2</sup>, В. П. Пузырев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, 634050

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск, 634012

<sup>3</sup> Бюро судебно-медицинской экспертизы Томской области, Томск, 634041

<sup>4</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050

<sup>5</sup> Научно-исследовательский институт терапии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Новосибирск, 630089

Поступила в редакцию 26.09.2011 г.

Принята к печати 02.11.2011 г.

Изучено распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта гена *GPX1* (rs 1050450) (C→T), обуславливающего замену Pro198→Leu в глутатионпероксидазе, в нескольких выборках, включающих долгожителей, больных ишемической болезнью сердца, лиц, умерших до 55 лет, а также в контрольной популяционной выборке жителей г. Томска. Показано, что частота аллеля T статистически значимо выше у мужчин, больных ишемической болезнью сердца –34.84% ( $\chi^2 = 5.228$ ,  $p = 0.022$ , OR = 1.46), и мужчин, умерших до 55 лет от сердечно-сосудистых заболеваний –38.16% ( $\chi^2 = 6.461$ ,  $p = 0.011$ , OR = 1.69), по сравнению со здоровыми мужчинами –26.8%. Кроме того, обнаружена более высокая частота генотипа TT в группе больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда до 50 лет –19.44% по сравнению с популяционной выборкой жителей г. Томска –7.28% ( $\chi^2 = 9.55$ ,  $p = 0.002$ ). Частота генотипа TT у долгожителей (4.39%) статистически значимо отличается от частоты этого генотипа в группе больных ишемической болезнью сердца –12.79% ( $\chi^2 = 8.07$ ,  $p = 0.0045$ ) и в подгруппе больных ишемической болезнью сердца с инфарктом миокарда до 50 лет –19.44% ( $\chi^2 = 14.49$ ,  $p = 0.0001$ ). Эти результаты указывают на то, что аллель T полиморфизма Pro198→Leu (C > T) гена *GPX1*, соответствующий аминокислоте лейцину в этой позиции, дает неблагоприятный прогноз, указывающий на предрасположенность к развитию ишемической болезни сердца, более раннему инфаркту миокарда и ранней смерти.

**Ключевые слова:** глутатионпероксидаза, ПДРФ-анализ, человек, окислительный стресс.

THE GLUTATHIONE PEROXIDASE 1 (*GPX1*) SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM PRO198 LEU: ASSOCIATION WITH LIFE SPAN AND CORONARY ARTERY DISEASE, by T. V. Zheykova<sup>1,\*</sup>, M. V. Golubenko<sup>1</sup>, S. V. Buiyin<sup>1</sup>, O. Y. Botkina<sup>1</sup>, O. A. Makeeva<sup>1</sup>, A. A. Lezhnev<sup>2</sup>, E. V. Kalyanov<sup>3</sup>, I. V. Tsimbaliuk<sup>4</sup>, V. N. Maksimov<sup>5</sup>, M. I. Voevoda<sup>5</sup>, V. M. Shipulin<sup>2</sup>, V. P. Puzirev<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Research Institute of Medical Genetics, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 634050 Russia, \*e-mail: zheykova@mail.ru; <sup>2</sup>Research Institute of Cardiology, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, 643012 Russia; <sup>3</sup>Bureau of Forensic Medical Expertise of Tomsk Region, Tomsk, 634041 Russia; <sup>4</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia; <sup>5</sup>Research Institute of Therapy, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, 630089 Russia). In this study we genotyped polymorphism in *GPX1* Pro198Leu (C > T) rs 1050450 in four groups: patients with coronary artery disease, long-livers – above 90 years, early died peoples (before 55 years) from cardiovascular diseases and Russian population as control group. We have found significant higher allele T frequency in men with coronary artery disease –34.84% ( $\chi^2 = 5.228$ ,  $p = 0.022$ ; OR = 1.46) and in early died men from cardiovascular diseases –38.16% ( $\chi^2 = 6.461$ ,  $p = 0.011$ ; OR = 1.69) compared with control men –

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ВОЗ – всемирная организация здравоохранения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

\* Эл. почта: zheykova@mail.ru

26.8%. Moreover, significantly higher genotype TT frequency has been shown in patients with coronary artery disease and myocardial infarction before age 50 – 19.44% in comparison with control group – 7.28% ( $\chi^2 = 9.55$ ,  $p = 0.002$ ). The TT frequency in long-livers (4.39%) was the lowest and significantly different from coronary artery disease group – 12.79% ( $\chi^2 = 8.07$ ,  $p = 0.0045$ ) and from coronary artery disease subgroup with myocardial infarction before 50 – 19.44% ( $\chi^2 = 14.49$ ,  $p = 0.0001$ ). Thus our results indicate that allele T (Leu) of *GPX1* Pro198Leu (C>T) polymorphism is unfavorable for successful ageing. It predisposes to coronary heart disease, earlier myocardial infarction (before age 50) and earlier death (before age 55).

**Keywords:** glutathione peroxidase, RFLP, human, oxidative stress.

Окислительный стресс – следствие нарушения сбалансированной работы прооксидантной и антиоксидантной систем клетки. При нормальном протекании метаболических процессов активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы не накапливаются в клетках. Но при увеличении скорости генерации радикалов кислорода или снижении скорости их нейтрализации их уровень может значительно повышаться. АФК, в том числе перекись водорода, вызывают окислительную модификацию всех макромолекул: углеводов, белков, липидов и нуклеиновых кислот. В результате происходит нарушение функций клетки и стимулируются вторичные деструктивные процессы, приводящие к различным заболеваниям [1, 2]. Окислительный стресс играет важную роль в механизме старения и может быть одним из основных патогенетических механизмов развития ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 3].

ИБС широко распространена и служит одной из наиболее частых причин временной нетрудоспособности, инвалидности и смертности, что определяет большую медико-социальную значимость проблемы изучения, лечения и профилактики данного заболевания. Изучение физиологии и генетики “успешного старения” также является актуальным направлением исследований, – при наблюдающемся увеличении среднего возраста популяции в развитых странах.

Полиморфные варианты генов, оказывающих влияние на окислительный стресс, могут быть ассоциированы с долгожительством и старением, а также с предрасположенностью к ИБС. Поскольку окислительный стресс задействован как в патогенезе ИБС, так и старении, можно предположить, что генотипы, протективные по отношению к развитию ИБС, могут быть ассоциированы с долгожительством и наоборот – предрасполагающие к ИБС генотипы должны встречаться у долгожителей реже.

Глутатионпероксидаза – один из ключевых ферментов антиоксидантной системы организма, осуществляющий детоксикацию перекиси водорода путем восстановления ее до воды [4]. Фермент представляет собой селенсодержащий гли-

копротеин, состоящий из четырех субъединиц. Глутатионпероксидаза 1 – самая распространенная изоформа семейства глутатионпероксидаз, она локализуется как в цитоплазме, так и в митохондриях [5]. Фермент имеется практически во всех тканях организма, но уровень его экспрессии в разных тканях значительно варьирует. Ген *GPX1*, кодирующий этот фермент, локализован на хромосоме 3p21.3 и содержит два экзона [6]. Мыши, нокаутированные по данному гену, развиваются нормально, без признаков ускоренного старения, но более чувствительны к окислительному стрессу и имеют меньший вес по сравнению с мышами дикого типа. В митохондриях печени таких мышей более высокий уровень перекиси водорода и снижена выработка энергии. При действии на мышей высоких доз агентов, стимулирующих окислительный стресс, наблюдалась более высокая смертность [7].

Генетический полиморфизм глутатионпероксидазы 1 может оказывать значительное влияние на работу фермента. В частности, полиморфизм Pro198Leu (C→T) (rs1050450), локализованный во втором экзоне гена *GPX1*, характеризуется высокой степенью гетерозиготности и приводит к замене пролина (ССС) на лейцин (СТС). Это может сказываться на каталитической активности фермента, на его сродстве к субстрату, специфичности, стабильности структуры и т. д. На клеточных линиях показано, что фермент, имеющий лейцин в 198-ой позиции, обладает более низкой активностью в сравнении с белком “дикого типа”. У носителей аллеля Т каталитическая активность фермента ниже на 5% для каждой дополнительной копии Т [8]. Глутатионпероксидаза 1 – селен-зависимый фермент, и при замене пролина на лейцин он становится менее восприимчив к стимуляции его активности при добавлении селена [9].

Несколькими исследовательскими группами обнаружена ассоциация данного полиморфизма с различными заболеваниями, в патогенезе которых задействован окислительный стресс (рак молочной железы, легких, лейкозы, метаболический синдром, ИБС) [6, 8, 10].

Цель данного исследования – поиск ассоциаций полиморфизма Pro198Leu (C→T) rs1050450 в

гене *GPXI* с различными фенотипами, связанными с окислительным стрессом; а именно – с долгожительством, с ИБС, ранним инфарктом миокарда, а также с ранней смертью от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Исследовали четыре группы испытуемых:**

1) долгожители (более 90 лет); 2) больные ИБС с инфарктом миокарда в анамнезе; 3) умершие до 55 лет от ССЗ и нарушений мозгового кровообращения; 4) контрольная популяционная выборка из жителей г. Томска. В группы включали лиц, не родственных между собой. Этнический состав выборок: в основном, восточные славяне (русские, украинцы и белорусы).

Выборка долгожителей составила 210 человек (средний возраст  $92 \pm 3$  лет). Среди них 24% мужчин и 76% женщин. Выборка состояла из жителей г. Томска (133 человека) и г. Новосибирска (77 человек).

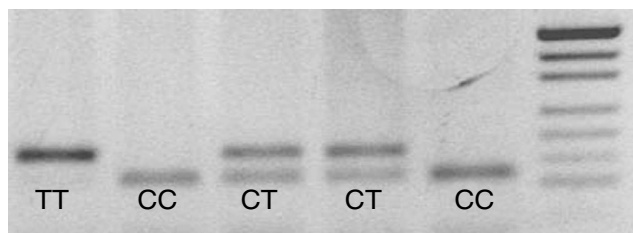
Группа больных ИБС составила 172 человека (средний возраст  $55 \pm 8$  лет) – 90% мужчин и 10% женщин. Выборка формировалась по мере поступления больных на стационарное лечение в НИИ кардиологии СО РАМН. Критерии включения в выборку – наличие ИБС и инфаркта миокарда в анамнезе. Диагноз ИБС ставили на основании результатов клинико-инструментального обследования в соответствии с критериями ВОЗ. Отдельно выделяли подвыборку из этой группы, в которую включали лиц, перенесших инфаркт миокарда до 50 лет (72 человека).

Выборка лиц, умерших в возрасте до 55 лет, составила 94 человека (средний возраст  $47 \pm 7$  лет) – 81% мужчин и 19% женщин. Выборку формировали на базе Бюро судебной медицинской экспертизы Томской области. Критерием включения являлся возраст и причина смерти – от ССЗ и нарушений мозгового кровообращения. В выборку не включали лиц, умерших вследствие хирургического вмешательства, отравления, катастроф и т. п.

Контрольная группа составила 412 человек, средний возраст которых  $47 \pm 10$  лет (от 22 до 74 лет); из них 54% мужчин и 46% женщин.

**Материал исследования** – геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови или из аутопсийных образцов печени (в выборке лиц, умерших до 55 лет) методом фенол-хлороформной экстракции.

Фрагменты ДНК, содержащие исследуемые полиморфные варианты, амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров, подобранных с помощью программы “Primer3” (F: 5'-TTGACATCGAGCCTGACATC-3' и R: 5'-CAGGTGT-



Картина электрофоретического разделения продуктов рестриционного анализа: последняя дорожка – маркер *puC19/MspI*, содержащий набор фрагментов ДНК определенной длины; аллель Т – 161 п.н., аллель С – 119 + 42 п.н.

TCCTCCCTCGTAG-3'). ПЦР проводили по следующей схеме: начальная денатурация –  $95^\circ\text{C}$ , 4 мин, 30 циклов амплификации в следующих условиях: денатурация –  $95^\circ\text{C}$  30 с, отжиг праймеров –  $55^\circ\text{C}$  30 с, элонгация –  $72^\circ\text{C}$  30 с, после чего пробы инкубировали 5 мин при  $72^\circ\text{C}$ . ПЦР проводили в объеме 15 мкл. Смесь содержала по 0.5 мкл прямого и обратного праймеров в концентрации 10 мкМ, 1.5 мкл 10-кратного буфера для Taq-полимеразы производства “СибЭнзим” (Россия) (1.5 мМ  $\text{MgCl}_2$ ), 1 е.а. Taq-полимеразы производства “Биосан” (Россия), 1 мкл смеси четырех дезоксирибонуклеотидтрифосфатов с концентрацией по 2 мМ каждого и около 100 нг геномной ДНК.

Генотипирование проводили путем анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов продуктов амплификации. Амплификат подвергали гидролизу рестриктазой *NotI* при температуре  $37^\circ\text{C}$  в течение 12–24 ч в смеси 10–15 мкл амплификата, 1.0–1.5 мкл 10-кратного буфера для рестрикции № 2 (“СибЭнзим”, Россия) и 2 ед. активности фермента. Продукты рестрикции фракционировали 30 мин в 3%-ном агарозном геле. Гель окрашивали бромистым этидием и визуализировали результаты в ультрафиолетовом свете (рисунок).

Данные обрабатывали при помощи программы Excel, статистического пакета Statistica 6.0. Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди–Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для попарного сравнения частот генотипов и аллелей между анализируемыми группами использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность или двусторонний точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0.05$ . Отношение шансов для отдельных генотипов и аллелей и доверительный интервал рассчитывали как описано ранее [11].

В анализе рассматривали как общие выборки, так и разделенные по полу: в выборке долгожителей выделяли подвыборку женщин (мужчин было

**Таблица 1.** Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму Pro198→Leu гена *GPXI*

<i>GPXI</i> (Pro198→Leu)	Количество	Абсолютное число генотипов и аллелей					Относительные частоты генотипов и аллелей, %				
		СС	СТ	ТТ	С	Т	СС	СТ	ТТ	С	Т
Контроль, общий	412	206	176	30	588	236	50	42.72	7.28	71.36	28.64
Контроль, мужчины	222	119	87	16	325	119	53.6	39.19	7.21	73.2	26.8
Контроль, женщины	190	87	89	14	263	117	45.79	46.84	7.37	69.21	30.79
Долгожители	210	93	108	9	294	126	44.28	51.43	4.29	70	30
Долгожители, женщины	156	69	81	6	219	93	44.23	51.92	3.85	70.19	29.81
Умершие до 55 лет	94	37	47	10	121	67	39.36	50	10.64	64.36	35.64
Умершие до 55 лет, мужчины	76	28	38	10	94	58	36.84	50	13.6	61.84	38.16
Больные ИБС	172	79	71	22	229	115	45.93	41.28	12.79	66.57	33.43
Больные ИБС, мужчины	155	67	68	20	202	108	43.23	43.87	12.9	65.16	34.84
Больные ИБС с ИМ до 50 лет	72	34	24	14	92	52	47.22	33.33	19.44	63.89	36.11

менее 60 человек), в выборках умерших и больных ИБС – подвыборки мужчин (женщин в этих выборках было менее 20 человек), в популяционной выборке анализировали ДНК как женщин, так и мужчин.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частоты генотипов и аллелей, полученные в данном исследовании, приведены в табл. 1. Распределение генотипов в популяционной выборке жителей г. Томска соответствует ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга ( $\chi^2 = 0.8374$ ,  $p > 0.05$ ). Различий по частотам генотипов и аллелей между мужчинами и женщинами в контрольной (популяционной) группе не обнаружено. Частота редкого аллеля Т, соответствующего аминокислоте лейцину, в популяционной выборке и у долгожителей не превышает 30%, а в группах больных ИБС и умерших от ССЗ варьирует от 33 до 38%.

Данные сравнительного анализа распределения частот генотипов и аллелей между исследуемыми выборками представлены в табл. 2. В выборках, состоящих из мужчин, обнаружена статистически значимо более высокая частота аллеля Т как у больных ИБС – 34.84% ( $\chi^2 = 5.228$ ,  $p = 0.022$ ; OR = 1.46, CI 1.05–2.02), так и у умерших до 55 лет от ССЗ – 38.16% ( $\chi^2 = 6.461$ ,  $p = 0.011$ ; OR = 1.69, CI 1.12–2.53) по сравнению с мужчинами из популяционной выборки (26.8%). Это может свидетельствовать о том, что аллель Т – фактор риска ССЗ для мужчин.

При сравнении распределения генотипов показаны статистически значимые различия в трех

случаях: между больными ИБС и долгожителями; между больными ИБС, перенесшими инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет, и популяционной выборкой; между мужчинами, умершими в возрасте до 55 лет, и популяционной подвыборкой мужчин (табл. 2). В первых двух случаях различия могут быть обусловлены более высокой частотой гомозиготного генотипа ТТ и более низкой – гетерозиготного генотипа в выборках с неблагоприятным фенотипом, а в третьем случае – разницей в частотах всех трех генотипов, обусловленной более высокой частотой аллеля Т в группе умерших от ССЗ.

Кроме того, при сравнении частоты редкого генотипа ТТ в исследуемых выборках обнаружена статистически значимо более высокая частота этого генотипа в группе больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда до 50 лет – 19.44%, по сравнению с популяционной выборкой жителей г. Томска – 7.28% ( $\chi^2 = 9.55$ ,  $p = 0.002$ ; OR = 3.07, CI 1.45–6.45). Частота генотипа ТТ у долгожителей (4.39%) была статистически значимо ниже, чем в группе больных ИБС – 12.79% ( $\chi^2 = 8.07$ ,  $p = 0.0045$ ) и в подгруппе больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда до 50 лет – 19.44% ( $\chi^2 = 14.49$ ,  $p = 0.0001$ ). В противоположность тому, что наблюдается в случае с долгожителями, имеющими самую низкую частоту генотипа ТТ, в группе больных с инфарктом миокарда до 50 лет наблюдается самое высокое значение доли этого генотипа. Таким образом, генотип ТТ можно рассматривать как фактор риска раннего инфаркта миокарда и, соответственно, как неблагоприятный с точки зрения продолжительности жизни.

Интересно, что частота гетерозиготного генотипа СТ у долгожителей — самая высокая из исследованных выборок (51.43%), а у больных с ранним инфарктом миокарда — наоборот, самая низкая (33.33%).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Опубликовано несколько работ по влиянию полиморфизма Pro198→Leu гена GPXI на старение и развитие ССЗ, с которыми наши результаты, в целом, согласуются. В работе Паук и соавт. [12] показано значение данного полиморфизма для достижения старческого возраста у татар, но в сочетании с определенными вариантами других ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, метионин-сульфоксидредуктазы А). В исследовании, проведенном в Дании, обнаружена более низкая частота генотипа ТТ у долгожителей по сравнению с общей популяцией [4].

В 2008 г. при изучении популяции китайцев показано, что генотипы СТ и ТТ статистически значимо чаще встречаются у больных ИБС по сравнению с контрольной группой [6]. При этом ассоциация с ИБС наблюдается только у лиц в возрасте до 64 лет [6, 12]. Это согласуется с данными по исследованию близнецов шведскими учеными, показавшими, что в развитии ИБС в молодом возрасте генетические механизмы играют большую роль, чем в более зрелом возрасте [13]. При отдельном сравнении групп мужчин и женщин обнаружено, что ассоциация сохраняется только в группе мужчин. Кроме того, в группе больных ИБС, разделенных на три подгруппы по тяжести заболевания в зависимости от количества пораженных коронарных артерий, ассоциаций с количеством пораженных сосудов не выявлено [6]. Наши результаты также указывают на более выраженный эффект этого полиморфизма у мужчин, в частности, в отношении ИБС и ранней смерти от ССЗ.

В японской популяции у больных диабетом 2-го типа, имеющих генотип СТ, толщина сосудистой стенки сонной артерии выше, чаще регистрировались ССЗ и периферические сосудистые осложнения, чем у носителей генотипа СС; также обнаружено, что генотип СТ у пациентов ассоциирован с высокой степенью кальцификации коронарных артерий [14, 15].

В то же время, при исследовании российских больных инсулин-независимым диабетом, гипертонией и инфарктом миокарда ассоциации инфаркта миокарда с полиморфизмом Pro198→Leu не было выявлено [16].

Как уже упоминалось, фермент с заменой пролина на лейцин (аллель Т) обладает более низкой ферментативной активностью и менее чувствите-

**Таблица 2.** Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма Leu198→Pro гена GPXI

Сравниваемые выборки	Генотипы	Аллели
Контроль, мужчины	$\chi^2 = 2.658$	$\chi^2 = 1.404$
Контроль, женщины	$p = 0.265$	$p = 0.236$
Контроль	$\chi^2 = 5.247$	$\chi^2 = 0.188$
Долгожители	$p = 0.073$	$p = 0.665$
		OR = 1.07
Контроль, женщины	$\chi^2 = 2.335$	$\chi^2 = 0.039$
Долгожители, женщины	$p = 0.311$	$p = 0.844$
		OR = 1.05
Контроль	$\chi^2 = 3.815$	$\chi^2 = 3.247$
Умершие до 55 лет	$p = 0.148$	$p = 0.072$
		OR = 1.38
Контроль, мужчины	$\chi^2 = 7.1$	$\chi^2 = 6.461$
Умершие до 55 лет, мужчины	$p = 0.029$	$p = 0.011$
		OR = 1.69
Долгожители	$\chi^2 = 4.587$	$\chi^2 = 1.654$
Умершие до 55 лет	$p = 0.101$	$p = 0.198$
		OR = 1.29
Контроль	$\chi^2 = 4.607$	$\chi^2 = 2.425$
Больные ИБС	$p = 0.1$	$p = 0.119$
		OR = 0.8
Контроль	$\chi^2 = 11.375$	$\chi^2 = 2.925$
Больные ИБС с ИМ до 50 лет	$p = 0.003$	$p = 0.087$
		OR = 1.41
Контроль, мужчины	$\chi^2 = 5.58$	$\chi^2 = 5.228$
Больные ИБС, мужчины	$p = 0.061$	$p = 0.022$
		OR = 1.46
Больные ИБС	$\chi^2 = 1.878$	$\chi^2 = 0.174$
Умершие до 55 лет	$p = 0.391$	$p = 0.676$
		OR = 1.1
Больные ИБС	$\chi^2 = 10.564$	$\chi^2 = 0.878$
Долгожители	$p = 0.005$	$p = 0.349$
		OR = 0.85

$\chi^2$  — значение критерия;  $p$  — уровень значимости; OR — отношение шансов.

лен к активизации селеном [9]. Глутатионпероксидаза защищает сосудистую стенку от окислительного стресса и атерогенеза [17, 18]. В исследовании на мышцах обнаружено, что дефицит глутатионпероксидазы приводит к эндотелиальной дисфункции и ускоряет процесс атеросклероза [19]. У пациентов с ИБС — носителей аллеля Т-активность эритроцитарной глутатионпероксидазы снижена на 17% [20].

Таким образом, наши результаты, согласующиеся с данными других исследователей, свидетельствуют о функциональной значимости полиморфизма Pro198→Leu в гене GPXI для формиро-

вания фенотипов, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и продолжительностью жизни. Носительство более редкого аллеля Т (Pro198→Leu), приводящего к относительному снижению активности фермента, является фактором риска ИБС и ранней смерти от ССЗ у мужчин. Неблагоприятный эффект наиболее выражен у носителей генотипа ТТ независимо от пола, у которых значительно повышен риск раннего инфаркта миокарда (OR = 3.07).

Работа получила финансовую поддержку Федеральной целевой программы “Научные и научно-педагогические кадры для инновационной России”, ГК № П722 от 12.08.2009, П977 от 20.08.2009.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Droge W. 2002. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol. Rev.* **82**, 47–95.
2. Magalhaes J.P., Church G.M. 2005. Cells discover fire: Employing reactive oxygen species in development and consequences for aging. *Exp. Gerontol.* **41**, 1–10.
3. Touyz R.M. 2004. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension.* **44**, 248–252.
4. Soerensen M., Christensen K., Stevnsner T., Christiansen L. 2009. The Mn-superoxide dismutase single nucleotide polymorphism rs4880 and the glutathione peroxidase 1 single nucleotide polymorphism rs1050450 are associated with aging and longevity in the oldest old. *Mechan. Age. Devel.* **130**, 308–314.
5. Esworthy R.S., Ho Y.S., Chu F.F. 1997. The *GPX1* gene encodes mitochondrial glutathione peroxidase in the mouse liver. *Arch. Biochem. Biophys.* **340**, 59–63.
6. Tang N.P., Wang L.S., Yang L., Gu H.J., Sun Q.M. 2008. Genetic variant in glutathione peroxidase 1 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Clin. Chim. Acta.* **395**, 89–93.
7. Haan J.B., Bladier C., Griffiths P., Kelner M., O’Shea, R.D., et al. 1998. Mice with a homozygous null mutation for the most abundant glutathione peroxidase, *GPX1*, show increased susceptibility to the oxidative stress-inducing agents paraquat and hydrogen peroxide. *J. Biol. Chem.* **273**, 22528–22536.
8. Ravn-Haren G., Olsen A., Tjønneland A., Dragsted L.O., Nexø B.A., et al. 2006. Associations between *GPX1* Pro198Leu polymorphism, erythrocyte GPX activity, alcohol consumption and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Carcinogenesis.* **27**, 820–825.
9. Hu Y.J., Diamond A.M. 2003. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res.* **63**, 3347–3351.
10. Cox D.G., Tamimi R.M., Hunter D.J. 2006. Gene-gene interaction between MnSOD and GPX-1 and breast cancer risk: a nested case-control study. *BMC Cancer.* **6**, 2–17.
11. Bland J.M., Altman D.G. 2000. Statistics notes. The odds ratio. *Brit. Med. J.* **320**, 14–68.
12. Паук В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Зуева Л.П., Мустафина О.Е. 2008. Полиморфизм генов ферментов антиоксидантной защиты в связи с продолжительностью жизни. *Успехи геронтологии.* **21**, 593–595.
13. Marenberg M.E., Risch N., Berkman L.F., Floderus B., de Faire U. 1994. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N. Engl. J. Med.* **330**, 1041–1046.
14. Hamanishi T., Furuta H., Kato H., et al. 2004. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (*GPx-1*) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes.* **53**, 55–60.
15. Nemoto M., Nishimura R., Sasaki T., et al. 2007. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography. *Cardiovasc. Diabetol.* **6**, 23.
16. Сергеева Т.В., Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. 2001. Полиморфизм генов каталазы и глутатионпероксидазы у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом и гипертонией. *Генетика.* **37**, 418–421.
17. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C., et al. 2003. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1603–1613.
18. Torzewski M., Ochsenhirt V., Kleschyov A.L., et al. 2007. Deficiency of glutathione peroxidase-1 accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **27**, 850–857.
19. Forgione M.A., Weiss N., Heydrick S., et al. 2002. Cellular glutathione peroxidase deficiency and endothelial dysfunction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **282**, 1255–1261.
20. Шувалова Ю.А., Каминный А.И., Мешков А.Н., Кухарчук В.В. 2010. Полиморфизм Pro198Leu гена GPx-1 и активность эритроцитарной глутатионпероксидазы и продуктов перекисного окисления липидов. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* **6**, 682–685.