Исследование полиморфизмов плейотропных генов ABCC11 и ACE в популяции абхазов и феномен долгожительства

Макаров С.В.[1], Карапетян М.К.[2], Квеквескири К.Б.[3], Спицын В.А.[1]

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522 г. Москва, ул. Москворечье, 1

2 — Научно-исследовательский институт и Музей антропологии им.Д.Н. Анучина
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»
125009 г. Москва, ул. Моховая, д.11

3 — Абхазский государственный университет
Республика Абхазия, 384904 г. Сухум, ул. Университетская, 1.

Изучение наследственных факторов в детерминации долголетия представляется весьма актуальным в связи с ростом средней продолжительности жизни, поиском возможностей продления «здорового» периода в позднем отногенезе. Феномен высокой продолжительности жизни всегда вызывал особый интерес исследователей, а его изучение представляется наиболее перспективным в популяциях с достаточно большой долей долгожителей. С давних времен известны случаи ярко выраженного активного долголетия в регионе Кавказа. У долгожителей Абхазии темпы соматического развития, уровень обменных процессов и меньшая интенсивность возрастной инволюции скелета указывали на относительно «здоровый» тип старения. Среди генетических факторов, которые потенциально могли бы играть важную роль в достижении долголетия, особенно перспективным представляется изучение плейотропных генов, действие которых проявляется во множественных эффектах и обладающих высокой функциональной значимостью. Среди них особый интерес представляют те, которые определяют эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы, а также особенности, влияющие на темп созревания и старения организма. К числу таких генов можно отнести ген ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и ген множественной лекарственной устойчивости (*ABCC11)*.

Целью исследования был поиск закономерностей в характере распределения полиморфных вариантов плеойтропных генов *ABCC11* и *ACE* в популяции абхазов в связи с возрастом обследуемых и наличием долгожителей в выборке.

В качестве материала исследования были собраны образцы клеток буккального эпителия от коренных жителей Абхазии, подразделенных на две группы: старшего возраста (75-101 год, 79 человек) и контрольную (97 индивидов в возрасте от 16 до 33 лет).

Анализ распределений частот генотипов и аллелей полиморфизма 538G>A (rs17822931) гена *ABCC11* показал, что группы старшего возраста и контроля очень сходны между собой и достоверные различия между выборками отсутствуют.

Генотипирование по инсерционно-делеционному полиморфизму гена *ACE* (rs1799752) осуществлялось методом ПЦР-ПДАФ. Для контрольной группы абхазов установлены следующие частоты генотипов: II = 0,186; ID = 0,412; DD = 0,402, частоты аллелей I и D оказались равны 0,392 и 0,608 соответственно. Группа старшего возраста по частотам генотипов существенно не отличалась от контроля, генотипы II/ID/DD были распределены в соотношении 0,088/0,380/0,532, а частоты аллелей I и D оказались равны 0,278 и 0,722 соответственно.

В результате исследования выявлено, что частота аллеля делеции по инсерционно-делеционному полиморфизму в гене *ACE* в старшей возрастной группе абхазов достоверно повышена по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: долгожительство, абхазская популяция, ген *ABCC11*, rs17822931, ген *ACE*, rs1799752, полиморфизм

Для цитирования: Макаров С.В., Карапетян М.К., Квеквескири К.Б., Спицын В.А. Исследование полиморфизмов плейотропных генов *ABCC11* и *ACE* в популяции абхазов и феномен долгожительства. *Медицинская генетика* 2019; 18(8): 29-36
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.29-36

Автор для корреспонденции: *Макаров Сергей Вячеславович*, **e-mail:** ecolab@med-gen.ru
Финансирование. Работа выполнена при поддержке РФФИ – проект № 17-06-00607 и отчасти – в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования России.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.
Поступила: 28.08.2019

Polymorphisms of pleiotropic genes ABCC11 and ACE in Abkhazians and the longevity phenomenon

Makarov S.V.[1], Karapetian M.K.[2], Kvekveskiri K.B.[3], Spitsyn V.A.[1]

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str. 1, 115522 Moscow, Russian Federation

2 — Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology, Moscow State University
Mokhovaya str. 11, Moscow, 125009, Russian Federation

3 — Abkhazian State University
Universitetskaya str. 1, 384904 Sukhum, Abkhazia, Russian Federation

The study of the phenomenon of longevity is the most promising in populations with a fairly large proportion of centenarians. Since old times cases of pronounced active longevity have been widely known in the Caucasus region.

The complexity of age-related processes of aging assumes the involvement of multiple complex factors that have affect on life expectancy. Therefore the study of the pleiotropic genes with their multiple effects and functions could be helpful in that case. The angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene and the multiple drug resistance gene (*ABCC11*) are of great interest because of their high importance for essential vital functions. The aim of the study was the search for correlations in the frequencies distribution of polymorphic variants of pleoitropic genes *ABCC11* and *ACE* in the population of Abkhazians with the longevity.

The material included the DNA samples from indigenous residents of Abkhazia. They were divided into two groups: older age (N = 79) and control (N = 97).

The differences in the frequencies distribution of 538G>A genotypes and alleles of the gene *ABCC11* in the older group and control were not significant. *ACE* gene insertion-deletion polymorphism (rs1799752) genotyping was performed by PCR-AFLP. The genotype frequencies were : II = 0.186; ID = 0.412; DD = 0.402, allele frequencies I and D were equal to 0.392 and 0.608 for the control group of Abkhazians. The older group did not differ significantly from the control in genotype frequencies, the ratio for II/ID/DD genotypes were as 0.088/0.380/0.532, and the frequencies of alleles I and D corresponded to 0.278 and 0.722.

The obtained results revealed that the *ACE* gene deletion allele frequency was significantly increased in the older group of Abkhazians.

Key words: longevity, Abkhazian population, *ABCC11* gene, rs17822931, *ACE* gene, rs1799752, polymorphism.

For citation: Makarov S.V., Karapetian M.K., Kvekveskiri K.B., Spitsyn V.A. Polymorphisms of pleiotropic genes *ABCC11* and *ACE* in Abkhazians and the longevity phenomenon. *Medical genetics* 2019; 18(8): 29-36.[In Rus]
DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.29-36

Corresponding author. *Makarov Sergey V.*, **e-mail:** ecolab@med-gen.ru
Funding. This research was supported by the RFBR grant No. 17-06-00607 and partly by Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Accepted: 28.08.2019

Введение

Все большую актуальность в связи с ростом средней продолжительности жизни во многих странах, всеобщего интереса к здоровому образу жизни, поискам возможностей продления «здорового периода» представляет изучение молекулярно-генетических механизмов старения и выявление вариантов генетических полиморфизмов, благоприятствующих долголетию.

Факторы, которые влияют на продолжительность жизни, можно подразделить на две основные группы: экзогенные или эколого-средовые и эндогенные, связанные с особенностями того или иного организма, включая генетические и эпигенетические. Во многих геронтологических исследованиях именно эндогенные факторы были в центре внимания, направленного на изучение индивидуальных особенностей функционирования органов и тканей, критически важных для жизнеобеспечения организма [1]. Можно допустить, что такие особенности нервной, иммунной, репарационной, эндокринной и сердечно-сосудистой систем, могут иметь генетическую природу. Однако с накоплением генетических данных становится все более очевидным, что вероятность обнаружения одного обособленного «гена долгожительства» стремительно снижается. Тем не менее, предположение о существовании генетических факторов жизнестойкости, которые обеспечивают успешное функционирование тех или иных физиологических систем, не лишено здравого смысла. Благоприятная комбинация вариантов генов может способствовать достижению долголетия у таких индивидов.

Феномен высокой продолжительности жизни всегда вызывал особый интерес исследователей, а его изучение, со всей очевидностью, представляется наиболее перспективным в популяциях с достаточно высокой долей долгожителей.

С давних времен широко известны случаи ярко выраженного активного долголетия в регионе Кавказа и в Абхазии, в частности, отраженные во многих отечественных и зарубежных трудах, например, в коллективной монографии «Абхазское долгожительство»[2]. Важнейшая характеристика популяций с повышенной долей долгожителей – генетическая структура их генофонда. Особенностями брачного института абхазов являются присущие им строгие экзогамные ограничения по отцовскому и материнскому роду, распространяющиеся не только на родственников, но также и на однофамильцев. Следствием соблюдения таких традиций в ряду поколений абхазского этноса явилась этническая эндогамия и высокий вклад отдаленного кровного родства. Преимущественное заключение браков внутри этноса, способствующее концентрации определенных генетических факторов, может обусловить этнический аспект долгожительства. Было показано, что для долгожителей Абхазии в среднем характерны замедленные темпы соматического развития, пониженный уровень обменных процессов, меньшая интенсивность возрастной инволюции скелета [3], что указывает на относительно «здоровый» тип старения.

Широкогеномные исследования последнего времени и мета-анализ показали наличие целого ряда полиморфных генов, прямо или косвенно вовлеченых в процесс старения, поддержание гомеостаза и других жизненноважных функциий организма, причисляемых к «генам-кандидатам долгожительства». Крупнейший интернет-ресурс HAGR (Human Ageing Genomic Resources) [1], нацеленный на сбор данных по генетике старения и геронтологии, насчитывает уже более трехсот таких «генов Мафусаила».

Комплексность возрастных процессов развития и старения указывает на существование не менее сложных, множественных причин обусловливающих долгожительство. Поэтому среди генетических (эндогенных) факторов, которые потенциально могли бы играть важную роль в достижении долголетия, особенно заманчивым и перспективным представляется изучение плеойтропных генов, действие которых проявляется во множественных, сложных, разнонаправленных эффектах, обладающих высокой функциональной значимостью. Среди них особый интерес представляют те, которые определяют эффективность функционирования сердечно-сосудистой системы, а также особенности, влияющие на темп созревания и старения организма. К числу таких генов можно отнести ген ангиотензин-превращающего фермента (*ACE)* и гены, кодирующие белки крупнейшего надсемейства АТФ-зависимых кассетных транспортеров ABC, в частности – ген множественной лекарственной устойчивости *ABCC11.*

Ген *ACE* кодирует ангиотензин I превращающий фермент – ACE (EC 3.4.15.1), ключевой компонент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS), ответственной за регуляцию тонуса кровеносных сосудов, поддержание водно-электролитического гомеостаза, стимулирующий пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудов и миокарда. Он гидролизует ангиотензин I в ангиотензин II (вазопрессор), инактивирует брадикинин (вазодилятор), стимулирует продукцию альдостерона и трансформирует некоторые другие олигопептиды.

Этот наиболее широко изучаемый фермент хорошо известен прежде всего в контексте его ведущей роли в регуляции артериального давления, успешного применения его ингибиторов в терапии различных форм нарушений кровообращения. Однако он имеет много других физиологических функций.

Ген *ACE* картирован на хромосоме 17 (17q23) [4], на протяжении 22 т.п.н. он подразделяется на 26 экзонов и 25 интронов, имеет второй промотор в интроне 2 и сайты альтернативного сплайсинга, обусловливающие существование множества изоформ данного фермента. По локализации различают мембраносвязанную и образующуюся из нее путем посттрансляционного отщепления гидрофобного якоря растворимую форму ACE.

Среди функционально значимых наиболее важным является инсерционно-делеционный Alu-полиморфизм в интроне 16, заключающийся в наличии (инсерция – аллель *ACE**I) или отсутствии (делеция – аллель *ACE**D) 287 п.н. [5]. У европеоидов инсерция ассоциируется с пониженной, а делеция – с повышенной активностью циркулирующей в плазме крови растворимой формы ACE. Межпопуляционные исследования показывают, что, наряду с экологическими особенностями и образом жизни населения, частота встречаемости аллеля *ACE**D гена *ACE* может оказывать влияние на вариации риска сердечно-сосудистых заболеваний в разных географических зонах.

АТФ-зависимые кассетные переносчики суперсемейства ABC вовлечены в трансмембранный транспорт лекарств, ксенобиотиков и эндогенных веществ. Продукты гена *ABCC11* способны связывать различные липофильные анионы, циклические нуклеотиды, конъюгаты глутатиона, стероидные сульфаты, фолиевую кислоту и ее аналоги, проявляя, таким образом, широкий спектр биологических функций по активному трансмембранному переносу.

Ген *ABCC11* картирован на хромосоме 16 (16q12.1). Однонуклеотидная замена 538G>A (экзон 4, rs17822931, Gly180Arg) в гене *ABCC11* определяет морфофункциональный тип ушной серы (rs17822931; 538G>A, Gly180Arg) [6]. Секреторный продукт церуминозных апокриновых желез – ушная сера (ear wax или cerumen) – классический менделирующий признак и фенотипически подразделяется на два типа – сухой и влажный. Носительство аллеля *ABCC11**538G детерминирует доминатный влажный, а генотип *ABCC11**538AA – рецессивный сухой фенотип. Оказалось, что железы в наружном слуховом канале не единственное место, где данный полиморфизм влиял на характер секреции. В других апокриновых железах – потовых в области подмышечных впадин – у носителей *ABCC11**538G аксиллярный осмидроз проявлялся в большей степени и сопровождался специфическим запахом в более интенсивной форме [7]. Такая «дисфункция» среди населения ряда стран Восточной Азии воспринимается как некое патологическое состояние [8], обусловленное увеличенным количеством и большим размером апокриновых желез по сравнению с таковыми у гомозигот 538AA. Вариации в экскреции, зависимые от полиморфизма 538G>A, были обнаружены также для молочных желез [9].

Бортфельд с соавт. обнаружили [10], что ABCC11 на апикальной мембране аксонов нейронов функционирует как переносчик сульфатированных стероидов, способных вызывать изменения возбудимости нейронов путем модулирования состояния рецепторов нейротрансмиттеров, что дает основу для исследования мутаций в гене *ABCC11* в связи с неврологическими расстройствами.

В 1993 г. были опубликованы результаты исследования по генетическому диморфизму cerumen в когорте долгожителей и в случайной выборке из литовской популяции. Обнаружено статистически значимое увеличение частоты варианта d, ответственного за сухой тип cerumen у долгожителей, по сравнению с контролем [11]. Авторами высказано предположение о возможной связи наследственно обусловленного диморфизма по cerumen с долголетием.

Целью исследования был поиск закономерностей в характере распределения полиморфных вариантов плеойтропных генов *ABCC11* и *ACE* в популяции абхазов в связи с возрастом обследуемых и наличием долгожителей в выборке.

Методы

В исследование были включены образцы ДНК, полученные из клеток буккального эпителия при обследовании коренных жителей Абхазии.

Биодемографические и медицинские данные, биоматериал были собраны с получением информированного согласия обследуемых или их законных представителей. Программа исследований была одобрена Этическим комитетом Абхазского государственного университета (г. Сухум), работа проводилась с соблюдением этических принципов, установленных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2000). Были сформированы две выборки: лица старшей возрастной группы, включающей лиц старческого возраста и долгожителей (79 человек в возрасте от 75 до 101 года, в том числе 9 индивидов в возрасте старше 90 лет; средний возраст составил 81 год), и контрольная группа (97 абхазов в возрасте от 16 до 33 лет; средний возраст составил 19 лет). Анкетирование предусматривало регистрацию пола, возраста, этнической принадлежности до третьего поколения, состояния здоровья, а также наличия в роду долгожителей. Для старшей возрастной группы отмечались случаи долгожительства среди родителей, бабушек и дедушек, а для контрольной популяционной группы – случаи долгожительства по прямой линии среди бабушек, дедушек, прабабушек и прадедушек.

Ареал сбора биоматериала охватывал следующие населенные пункты на территории Абхазии: села Арасадзых, Тхина, Отап, Члоу, Меркула, Кутол, Кындыг, Адзюбжа, Джгерда, Река и г. Очамчыра Очамчырского района, села Лздаа, Бзыбь, Цандрыпш и г. Гагры Гагрского района, села Аацы, Лыхны, Дурипш, Хыпста и г. Гудаута Гудаутского района, а также села в Гульрыпшском, Ткварчельском, Сухумском районе.

Выделение ДНК из образцов буккального эпителия осуществлялось с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-В» (ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора) в соответствии с протоколом производителя.

Для идентификации генетических вариантов по инсерционно-делеционному полиморфизму в 16-ом интроне гена *ACE* (rs1799752) был применен метод ПЦР-ПДАФ с использованием праймеров 5’- CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT -3’ и 5’- GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T -3’. Продукты ПЦР вносились непосредственно в 3% агарозный гель для проведения электрофореза, по окончании – окрашивались бромистым этидием и визуализировались в ультрафиолетовом свете, как описано в предыдущей работе [12]. Носительство аллеля I определялось по наличию флюоресцирующего в ультрафиолетовом свете фрагмента ДНК в зоне 490 п.н., аллеля D – в зоне 200 п.н.

Полиморфизм 538G>A (rs17822931; Gly180Arg) в 4-м экзоне гена *ABCC11* был проанализирован методом ПЦР-ПДРФ с использованием праймеров: 5’-CGCCTTTGGGAAGAAGAAGT-3’ и 5’-ATCCAAGCAGTGGCTACAGG-3’. Амплифицирован-

ный продукт размером 351 п.н. обрабатывался рестриктазой *Bse*MII (Thermo Fisher Scientific Inc.) и результат подвергался фракционированию путём электрофореза в 3% агарозном геле с последующей окраской бромистым этидием. Визуализация электрофоретических зон, характеризующих аллели *ABCC11**538G (фракции длиной 296 и 55 п.н.) и *ABCC11**538A (205, 91 и 55 п.н.), осуществлялась в проходящем ультрафиолетовом свете [13].

Достоверность различий в частотах встречаемости генотипов и аллелей между сравниваемыми группами определяли по величине критерия χ^2. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) и OpenEpi (www.OpenEpi.com).

Результаты

Данные по исследованию полиморфизмов генов в популяции абхазов представлены в таблице. Установлено наличие всех трех возможных вариантов генотипов каждого изученного гена, за исключением отсутствия носителей генотипа *ABCC11**AA в контрольной выборке.

Распределение генотипов не обнаруживает достоверного отклонения от равновесия Харди-Вайнберга (p>0,05) как по гену *ABCC11,* так и по *ACE*.

Из результатов, представленных в таблице, следует, что в выборке долгожителей Абхазии и в контроле с наибольшей частотой встречаются генотипы ID, DD гена *ACE*, а в случае *ABCC11* преобладает генотип GG. Распределение частот аллелей генов ангиотензин-превращающего фермента и *ABCC11* в группе обследованных лиц соответствуют таковому для народонаселения Европы [14]. Эти частоты близки к значениям, характерным для многих европеоидных групп Средиземноморья и населяющих изучаемый причерноморский регион. В **таблице** приведены результаты сравнения на гетерогенность выборок долгожителей Абхазии и контроля по частотам аллелей генов *ABCC11* и *ACE* с использованием критерия χ^2.

Анализ распределений частот генотипов и аллелей гена *ABCC11* показал, что группы старшего возраста и контроля очень сходны между собой, и достоверные различия между выборками отсутствуют. Таким образом, результаты данного исследования не подтверждают гипотезу о значимости полиморфизма гена *ABCC11* в достижении преклонного возраста и долголетия.

Хотя частота гомозигот *ACE**DD в группе, включающей долгожителей, превосходила, в отличие от контроля, частоту гетерозигот, при сравнении выборки, представляющей старшую возрастную группу с контролем, различия в распределении частот генотипов *ACE* не достигали уровня статистической значимости. Но сравнение по частотам аллелей гена *ACE* показало статистически достоверные различия между этими

Таблица

Численности генотипов и частоты аллелей генов *ABCC11* и *ACE* в изученных выборках из населения Абхазии

Ген *ABCC11*						
Выборка	N	Численности N_o (N_e) генотипов			Частоты аллелей	
		GG	AG	AA	A	G
Контроль	56	42 (42,88)	14 (12,25)	0 (0,87)	0,1250 +/-0,0313	0,8750 +/-0,0313
Старшая возрастная группа (75-101 год)	58	43 (41,4)	12 (15,2)	3 (1,4)	0,1552 +/-0,0336	0,8448 +/-0,0336
χ^2		3,13 (при d.f.=2)			0,43 (при d.f.=1)	
Ген *ACE*						
Выборка	N	Численности N_o (N_e) генотипов			Частоты аллелей	
		DD	ID	II	D	I
Контроль	97	39 (35,89)	40 (46,23)	18 (14,89)	0,6082 +/- 0,0350	0,3918 +/- 0,0350
Старшая возрастная группа (75-101 год)	79	42 (41,13)	30 (31,75)	7 (6,13)	0,7215 +/- 0,0357	0,2785 +/- 0,0357
χ^2		4,59 (при d.f.=2)			4.97 * (при d.f.=1)	

Примечание: N – численность выборки, N_o – наблюдаемая и N_e – ожидаемая численность;
* – статистически достоверное значение (p<0,05), d.f. – степень свободы.

выборками. В группе, включающей долгожителей, наблюдается статистически значимое повышение частоты аллеля *D в сравнении с контрольной выборкой $\chi^2 = 4,97$ ($p<0,05$ при d.f.=1).

Такое накопление аллеля *D в старшей возрастной группе носит несколько неожиданный и даже парадоксальный характер в связи с тем, что предшествующими многочисленными исследованиям было показано, что носительство данного аллеля представляет собой потенциальный фактор риска в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, гипертензии, инсульта и инфаркта миокарда [15].

Вероятно, данный парадокс имеет отношение к сложившейся противоречивой ситуации, когда результаты ряда исследований подтерждают наличие ассоциаций аллеля *D с долгожительством [16,17], а в других работа им не находят статистически достоверных различий, сравнивая группы старшего возраста и контроля [18]. Отчасти он может объясняться и наличием этноспецифических особенностей популяций, вовлеченных в конкретное исследование [19], так как степень проявления эффекта гена может зависеть от характеристик набора взаимодействующих с ним других генов или их продуктов.

С другой стороны в онтогенезе, в разные возрастные периоды, уровень и характер метаболизма в организме может претерпевать кардинальные изменения, выводя на ведущие роли разные биохимические и морфогенетические процессы. Это с особенной очевидностью происходит в раннем онтогенезе, но нет оснований предполагать, что прекращается в позднем. Активация генов, их включение и выключение, активность кодируемых ими ферментов могут изменяться различно, как во времени у одного индивида, так и у разных индивидов.

Для АСЕ в общем характерно снижение активности с возрастом [20], и в какой-то момент изначально относительно более высокая активность фермента, обусловленная носительством аллеля *D, может из неблагоприятного фактора, потенциально предрасполагающего к раннему инфаркту миокарда с повышенной смертностью [20], превратиться в протективный фактор, способствующий достижению экстремально высокого долголетия.

Принимая во внимание плейотропность действия гена *ACE*, стоит упомянуть его вовлеченность в нейропротективный эффект при возрастных нейродеструктивных процессах позднего онтогенеза [21]. Аномальное отложение бета-амилоида в мозге имеет ключевое значение в патогенезе болезни Альцгеймера. Относительно недавно К. Зоу и соавт. [22] было показано, что ангиотензин-превращающий фермент преобразует амилоидный бета-протеин 1-42 в 1-40, а ингибирование АСЕ усиливает отложение бета-амилоида в головном мозге. Исследования продемонстрировали, что высокоамилоидогенная форма 1-42 является причиной повреждения нейронов, приводящего к развитию болезни Альцгеймера, а мономерная форма Абета 1-40 имеет меньшую нейротоксичность, чем Абета 1-42. Было обнаружено, что в гомогенатах мозга проявляется активность фермента, преобразующего форму 1-42 в 1-40, и что большая часть этой преобразующей активности опосредована ангиотензин-превращающим ферментом. Выделенный и очищенный АСЕ человека преобразует форму 1-42 в 1-40, а также снижает соотношение 1-42/1-40 и разрушает обе формы амилоидного бета-протеина. Все это заставило по-новому взглянуть на применение ингибиторов АСЕ и терапевтическую стратегию лечения болезни Альцгеймера.

В целом, оценивая количество работ, ассоциирующих аллель *ACE**D с долгожительством и не нашедших тому существенного подтверждения, целесообразно привести результаты мета-анализа по опубликованным данным о 1803 долгожителях и 10484 индивидах из контрольных групп [23]: они свидетельствуют о повышении частоты аллеля *ACE**D у долгожителей по сравнению с контролем.

Заключение

Долголетие можно рассматривать как полиэтиологический феномен, возникающий в результате взаимодействия факторов окружающей среды и ряда эпистатических аллелей, обладающих плейотропными возрастозависимыми эффектами. В результате нашего исследования выявлено, что частота аллеля *D инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* в старшей возрастной группе абхазов, включающей долгожителей, достоверно повышена по сравнению с популяционной, представленной в контрольной группе. Таким образом, можно предположить, что обладатели данной делеции могут иметь хотя и умеренное, но значимое преимущество в достижении высокой продолжительности жизни. Однако, учитывая сложность и многофакторность процессов старения и противоречивый характер эффектов АСЕ, для прояснения этого необходимы дальнейшие исследования.

Список литературы

1. Tacutu R., Craig T., Budovsky A. et al. Human Ageing Genomic Resources: integrated databases and tools for the biology and genetics of ageing. Nucleic acids research. 2013;41:D1027-D1033.
2. Абхазское долгожительство / отв. ред. В.И. Козлов . М.:Наука. 1987. 294 с.

3. Хрисанфова Е.Н., Перевозчиков И.В. Антропология. М.:Наука. 2005. 400 с.
4. Mattei M.-G., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. Cytogenet.Cell Genet. 1989;51:-1041.
5. Rigat B., Hubert C., Corvol P. et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic acids research. 1992;20(6):1433.
6. Yoshiura K., Kinoshita A., Ishida T. et al. A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. Nature genetics. 2006;38(3):324-330.
7. Ishikawa T., Toyoda Y., Yoshiura K. et al. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion. Frontiers in genetics. 2012;3:306.
8. Wu W.H., Ma S., Lin J.T. et al. Surgical treatment of axillary osmidrosis: an analysis of 343 cases. Plastic and reconstructive surgery. 1994;94(2):288-294.
9. Miura K., Yoshiura K., Miura S. et al. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. Human genetics. 2007;121(5):631-633.
10. Bortfeld M., Rius M., Konig J. et al. Human multidrug resistance protein 8 (MRP8/ABCC11), an apical efflux pump for steroid sulfates, is an axonal protein of the CNS and peripheral nervous system. Neuroscience. 2006;137(4):1247-1257.
11. Спицын В.А., Стакишайтис Д.В. Сопряженность генетического диморфизма ушной серы и уровня аполипопротеинов с атерогенезом и долголетием в популяции литвы. *Генетика*. 1993;29(2):334-341.
12. Макаров С.В., Негашева М.А., Мильготина А.Б. et al. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, альфа-актинина-3 и антропометрические характеристики. Медицинская генетика. 2007;6(1):43-48.
13. Спицын В.А., Макаров С.В., Карапетян М.К. et al. Молекулярно-генетическая изменчивость в гене ABCC11, кодирующем АТФ-связанный кассетный транспортный белок. Медицинская генетика. 2017;16(1):31-36.
14. Rajeevan H., Soundararajan U., Kidd J.R. et al. ALFRED: an allele frequency resource for research and teaching. Nucleic acids research. 2012;40:D1010-D1015.
15. Baudin B. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2000;38(9):853-856.
16. Faure-Delanef L., Baudin B., Beneteau-Burnat B. et al. Plasma concentration, kinetic constants, and gene polymorphism of angiotensin I-converting enzyme in centenarians. Clinical chemistry. 1998;44(10):2083-2087.
17. Zajc P.M., Skaric-Juric T., Smolej N.N. et al. Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans. Age (Dordrecht, Netherlands). 2012;34(3):583-595.
18. Yang J.K., Gong Y.Y., Xie L. et al. Lack of genetic association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and longevity in a Han Chinese population. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS. 2009;10(2):115-118.
19. Da Cruz I.B., Oliveira G., Taufer M. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in two ethnic groups living in Brazil's southern region: association with age. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences. 2003;58(9):M851-M856.
20. Belmin J., Levy B.I., Michel J.B. Changes in the renin-angiotensin-aldosterone axis in later life. Drugs & aging. 1994;5(5):391-400.
21. Alvarez R., Alvarez V., Lahoz C.H. et al. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphisms and late onset Alzheimer's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1999;67(6):733-736.
22. Zou K., Yamaguchi H., Akatsu H. et al. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (Abeta(1-42)) to Abeta(1-40), and its inhibition enhances brain Abeta deposition. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2007;27(32):8628-8635.
23. Garatachea N., Marin P.J., Lucia A. The ACE DD genotype and D-allele are associated with exceptional longevity: a meta-analysis. Ageing research reviews. 2013;12(4):1079-1087.

References

1. Tacutu R., Craig T., Budovsky A. et al. Human Ageing Genomic Resources: integrated databases and tools for the biology and genetics of ageing. Nucleic acids research. 2013;41:D1027-D1033.
2. Abhazskoe dolgozhitel'stvo / otv. red. V.I. Kozlov .[Abkhazian longevity] M.:Nauka. 1987. -294.(In Russ.)
3. Hrisanfova E.N., Perevozchikov I.V. Antropologija. [Anthropology] M.:Nauka. 2005. -400.(In Russ.)
4. Mattei M.-G., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. Cytogenet.Cell Genet. 1989;51:-1041.
5. Rigat B., Hubert C., Corvol P. et al. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). Nucleic acids research. 1992;20(6):1433.
6. Yoshiura K., Kinoshita A., Ishida T. et al. A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. Nature genetics. 2006;38(3):324-330.
7. Ishikawa T., Toyoda Y., Yoshiura K. et al. Pharmacogenetics of human ABC transporter ABCC11: new insights into apocrine gland growth and metabolite secretion. Frontiers in genetics. 2012;3:306.
8. Wu W.H., Ma S., Lin J.T. et al. Surgical treatment of axillary osmidrosis: an analysis of 343 cases. Plastic and reconstructive surgery. 1994;94(2):288-294.
9. Miura K., Yoshiura K., Miura S. et al. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. Human genetics. 2007;121(5):631-633.
10. Bortfeld M., Rius M., Konig J. et al. Human multidrug resistance protein 8 (MRP8/ABCC11), an apical efflux pump for steroid sulfates, is an axonal protein of the CNS and peripheral nervous system. Neuroscience. 2006;137(4):1247-1257.
11. Spitsyn V.A., Stakishajtis D.V. Soprjazhennost' geneticheskogo dimorfizma ushnoj sery i urovnja apolipoproteinov s aterogenezom i dolgoletiem v populjacii litvy.[Interrelation of genetic dimorphism of ear wax and the level of apolipoproteins with atherogenesis and longevity in the Lithuanian population] Genetika [Genetics]. 1993;29(2):334-341.(In Russ.)
12. Makarov S.V., Negasheva M.A., Mil'gotina A.B. et al. Polimorfizm gena angiotenzinprevrashhajushhego fermenta, al'fa-aktinina-3 i antropometricheskie harakteristiki. [Study of genetic polymorphism relationship on genes angiotensin-converting enzyme and actinin-3 with anthropometric parameters of young man and women]Medicinskaja genetika[Medical Genetics]. 2007;6(1):43-48.(In Russ.)
13. Spitsyn V.A., Makarov S.V., Karapetjan M.K. et al. Molekuljarno-geneticheskaja izmenchivost' v gene ABCC11, kodirujushhem ATF-svjazannyj kassetnyj transportnyj belok [Molecular-genetic diversity in the ABCC11 gene encoding of ATP-binding cassette (ABC)]. Medicinskaja genetika[Medical Genetics]. 2017;16(1):31-36.(In Russ.)
14. Rajeevan H., Soundararajan U., Kidd J.R. et al. ALFRED: an allele frequency resource for research and teaching. Nucleic acids research. 2012;40:D1010-D1015.

15. Baudin B. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and drug response. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2000; 38(9):853-856.
16. Faure-Delanef L., Baudin B., Beneteau-Burnat B. et al. Plasma concentration, kinetic constants, and gene polymorphism of angiotensin I-converting enzyme in centenarians. Clinical chemistry. 1998; 44(10):2083-2087.
17. Zajc P.M., Skaric-Juric T., Smolej N.N. et al. Angiotensin-converting enzyme deletion allele is beneficial for the longevity of Europeans. Age (Dordrecht, Netherlands). 2012;34(3):583-595.
18. Yang J.K., Gong Y.Y., Xie L. et al. Lack of genetic association between the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and longevity in a Han Chinese population. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS. 2009;10(2):115-118.
19. Da Cruz I.B., Oliveira G., Taufer M. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in two ethnic groups living in Brazil's southern region: association with age. The journals of gerontology.Series A, Biological sciences and medical sciences. 2003; 58(9):M851-M856.
20. Belmin J., Levy B.I., Michel J.B. Changes in the renin-angiotensin-aldosterone axis in later life. Drugs & aging. 1994;5(5):391-400.
21. Alvarez R., Alvarez V., Lahoz C.H. et al. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphisms and late onset Alzheimer's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1999;67(6):733-736.
22. Zou K., Yamaguchi H., Akatsu H. et al. Angiotensin-converting enzyme converts amyloid beta-protein 1-42 (Abeta(1-42)) to Abeta(1-40), and its inhibition enhances brain Abeta deposition. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2007;27(32):8628-8635.
23. Garatachea N., Marin P.J., Lucia A. The ACE DD genotype and D-allele are associated with exceptional longevity: a meta-analysis. Ageing research reviews. 2013;12(4):1079-1087.