

## ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ РЕАЛИЗАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ГОЛОДАНИЯ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

*О.А. Фрейлихман, О.П. Ротарь, Е.В. Мозучая, М.А. Бояринова, В.Н. Солнцев, Н.В. Хромова, Н.А. Смолина, А.А. Костарева, А.О. Конради*

*ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

*Фрейлихман Ольга Александровна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» (ФМИЦ им. В.А. Алмазова) Минздрава России; *Ротарь Оксана Петровна* — кандидат медицинских наук, заведующая НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Мозучая Екатерина Викторовна* — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Бояринова Мария Анатольевна* — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Солнцев Владислав Николаевич* — старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования Института экспериментальной медицины ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Хромова Наталья Вячеславовна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Смолина Наталья Александровна* — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Костарева Анна Александровна* — кандидат медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФМИЦ им. В.А. Алмазова; *Конради Александра Олеговна* — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФМИЦ им. В.А. Алмазова по научной работе, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2., Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7(812)702-37-77. E-mail: olga1-7@mail.ru (Фрейлихман Ольга Александровна).

### Резюме

**Цель исследования.** Определить связь rs9939609 полиморфизма гена FTO, rs1225537 полиморфизма гена TCF7L2 и относительной длины теломер с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями у жителей блокадного Ленинграда, переживших голодание в раннем периоде развития. **Материалы и методы.** В исследовании, проходившем с декабря 2009 по май 2012 года, приняли участие 305 жителей блокадного Ленинграда (ЖБЛ). Группу контроля составили 50 человек, которые родились в тот же период времени, что и обследуемые из основной группы, но в других городах России, а также 440 участников популяционного эпидемиологического исследования (ЭССЕ-РФ).

Все обследуемые были интервьюированы согласно специальному вопросу относительно образа жизни, сердечно-сосудистой патологии, сопутствующей патологии и приема медикаментозных препаратов. Были проведены измерение артериального давления (АД), антропометрия, определение глюкозы и липидов натощак, электрокардиография и эхокардиография. Геномная ДНК была выделена из цельной крови методом выделения на магнитных частицах. Rs1225537 полиморфизм гена TCF7L2 и rs9939609 полиморфизм гена FTO определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием аллель-специфичных праймеров (Applied Biosystems). Длина теломер измерялась отношением количества теломерных повторов к числу копий однокопийного гена 36B4. **Результаты.** ЖБЛ имели более низкие антропометрические показатели веса, роста и ИМТ, но более высокий уровень ЛПВП по сравнению с контрольной группой. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний значительно не различалась между ЖБЛ и контрольной группой. При анализе относительной длины теломер установлено, что группе перенесших блокаду Ленинграда в сравнении с контролем свойственна меньшая длина теломер: T/S=0,44 [0,25; 0,64] vs. контроль: T/S= 0,91 [0,47; 1,13] ( $p < 0,0001$ ). При анализе частоты генотипов и аллелей

генов *FTO* и *TCF7L2* не было выявлено достоверных различий по частоте генотипов и аллелей. В группе ЖБЛ генотип ТТ rs9939609 полиморфизма *FTO* значимо чаще встречался в группе с низким весом при рождении (менее 2500 г) по сравнению с группой с нормальным весом при рождении,  $\chi^2 = 6,2$ ,  $p = 0,04$ . Связь генотипа ТТ с весом в возрасте 65–80 лет не регистрировалась. **Выводы.** Недостаток питания в раннем периоде жизни, особенно во внутриутробном и позднем детском, способствует укорочению теломера у обоих полов без влияния на сердечно-сосудистую смертность. Влияние других генов, связанных с риском развития ожирения и сахарного диабета 2 типа, также нивелируется спустя семь десятилетий после блокады Ленинграда.

**Ключевые слова:** блокада Ленинграда, длина теломер, полиморфизм генов *FTO* и *TCF7L2*, заболевания сердечно-сосудистой системы, генетические маркеры.

## EVALUATION OF GENETIC MECHANISMS IMPLEMENTATION OF THE EFFECTS OF STARVATION IN EARLY CHILDHOOD

*O.A. Freylikhman, O.P. Rotar, E.V. Moguchaiya, M.A. Boyarinova, V.N. Solntsev, N.V. Khromova, N.A. Smolina, A.A. Kostareva, A.O. Konradi*

*Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia*

**Corresponding author:** Federal Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: olga1-7@mail.ru (Olga A. Freylikhman — PhD., senior researcher of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

### Abstract

**Objective.** To define relation rs9939609 *FTO* gene polymorphism, rs1225537 *TCF7L2* gene polymorphism, relative telomere length with cardiovascular diseases and metabolic disorders in survivors of Siege of Leningrad who lived in the besieged city in the early childhood. **Material and methods.** During period from December 2009 to May 2012 305 survivors of Leningrad Siege (64–81 years) and two control group: first group ( $n = 47$ , 67–82 years) and second group ( $n = 440$ , 25–64 years) were examined. All participants were interviewed regarding risk factors, cardiovascular diseases and therapy. Blood pressure (BP) measurement, anthropometry, echocardiography, electrocardiography were performed according to standard guidelines. Fasting serum lipids and plasma glucose were measured. Relative telomere length was measured by quantitative PCR and the ratio of telomere repeat copy number to single gene copy number (T/S) was calculated for each DNA sample. Rs1225537 *TCF7L2* gene polymorphism and rs9939609 *FTO* gene polymorphism was determined by real-time PCR with allele-specific primers. **Results.** Survivors had lower anthropometric parameters and higher HDL level. There were no significant differences in the prevalence of cardiovascular diseases and target organ damage between groups, even prevalence of atrial fibrillation was slightly higher in the control group. However, survivors have shorter telomere length T/S ratio 0,44 [0,25; 0,64] versus controls 0,91 [0,47; 1,13] ( $p < 0,0001$ ) both in males and females with clear association with the period of famine in early life.

Analysis of prevalence of *FTO* and *TCF7L2* genotype and allele frequencies did not reveal their significant differences in the control group versus the group Siege of Leningrad survivors. In the Siege of Leningrad survivors group TT genotype of rs9939609 *FTO* gene polymorphism was significantly more frequent in the group with low birth weight (less than 2500 g) versus the group with normal birth weight,  $\chi^2 = 6,2$ ,  $p = 0,04$ . Relation of TT genotype and weight at the age of 65–80 years was not recorded. **Conclusions.** Early life famine among those who survived to the age over 70 years is associated with telomere shortening in both genders but not with cardiovascular diseases and target organ damage. The influence of other genes associated with the risk of obesity and type 2 diabetes, also leveled after seven decades after the Siege of Leningrad.

**Key words:** Leningrad Siege, telomere length, *FTO* and *TCF7L2* genes polymorphism, cardiovascular diseases, genetic markers.

*Статья поступила в редакцию 20.05.14 и принята к печати 03.06.14.*

## Введение

В настоящее время существует ряд теорий, которые объясняют влияние голодания и его последствий на организм. Эти теории опираются как на результаты экспериментальных исследований, так и на популяционно-биологические данные, анализируя известные в истории случаи массового голодания [1–5]. Наиболее представительными когортами для изучения влияния голода на заболеваемость во взрослом возрасте являются группы, пострадавших в годы Великого Финского голода (Finnish great famine, 1866–1868), «Голодной Зимы» в Нидерландах (Dutch Hunger, 1944), Великого Китайского голода (1950–1960), а также блокады Ленинграда (1941–1944). Зачастую данные о влиянии голода в вышеперечисленных популяциях не согласуются с данными, объясняющими последствия голода в теоретическом аспекте, и могут также существенно отличаться от когорты к когорте, что побуждает к дальнейшим исследованиям [6–8].

Наиболее неясным вопросом при этом остается определение периода развития, наиболее уязвимого для голодания. Некоторые литературные данные свидетельствуют о высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний индивидуумов, переживших голодание в более раннем возрасте [9], другие отрицают значимые последствия внутриутробного голодания [10]. Ввиду ретроспективной оценки влияния голодания на протяжении жизни мы сможем оценить в данной работе здоровье жителей блокадного Ленинграда лишь в отдаленном периоде жизни, без возможности оценки смертности в предыдущие годы.

Одним из наиболее обсуждаемых факторов, опосредованно влияющим на развитие сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета у лиц, перенесших голодание в раннем периоде развития, является ожирение. Возможными механизмами развития ожирения могут быть как чрезмерная компенсация недоедания в виде нарушенных диетических привычек [11], так и гипотеза сложного взаимодействия генетических факторов и условий окружающей среды в виде «экономного эпигенотипа» [12].

Одними из наиболее изученных генов, связанных с развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа, являются ген FTO [13] и ген TCF7L2 (ген транскрипционного фактора) [14]. При внедрении полногеномных исследований было установлено, что носители А аллеля гена FTO (rs9939609) имели больший вес, а также повышенный риск развития ожирения в сравнении с лицами, гомозиготными по Т-аллелю, что наблюдалось у участников исследования в течение длительного периода наблюдения (с детского и до пожилого возраста) [15]. По данным

мета-анализа, включившим 33 крупных исследования, для rs1225537 полиморфизма гена TCF7L2 показано, что Т-аллель ассоциирован с развитием СД 2 типа, однако может зависеть от этнической принадлежности [16]. Генотипирование полиморфизма FTO и TCF7L2 у жителей блокадного Ленинграда ранее не проводилось.

Другим популярным маркером старения в настоящее время является длина теломер, которые представляют собой концевые участки хромосом, состоящие из коротких tandemных повторов и выполняющие защитную функцию [17]. С одной стороны, укорочение теломер ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, с другой, зависит от социально-экономических факторов (питание, материальный доход, уровень образования, наличие семьи) [18]. Ограничение количества и калорийности пищи в течение жизни является единственным способом предотвратить укорочение теломер и увеличить продолжительность жизни [19], однако влияние голодания в раннем периоде развития жизни на этот биомаркер ранее не проводилось.

Данное исследование направлено на освещение ряда новых аспектов отдаленных последствий стрессорных воздействий периода блокады и расширение взглядов на влияние голодания в детском возрасте и в период внутриутробного развития на сердечно-сосудистые заболевания и метаболические нарушения во взрослом возрасте.

**Цель работы** — определить связь rs9939609 полиморфизма гена FTO, rs1225537 полиморфизма гена TCF7L2 и относительной длины теломер с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями у жителей блокадного Ленинграда, переживших голодание в раннем периоде развития.

## Материалы и методы

### *Классификация исследуемых*

В исследовании, проходившем с декабря 2009 по май 2012 года, приняли участие 305 человек, жителей Приморского района Санкт-Петербурга, которые пережили блокаду Ленинграда с 1 ноября 1941 по 27 января 1944 года. Все обследуемые, пережившие блокаду, были разделены на 2 подгруппы: первая подгруппа (45 человек) (группа внутриутробного голодания) — лица, рожденные во время блокады (01.11.1941 — 27.01.1944), вторая подгруппа (260 человек) (группа раннего детского возраста) — те, кто родился до 01.01.1941 года. Подавляющее большинство обследуемых второй группы пережило блокаду в детском или младенческом возрасте.

Группу контроля № 1 для анализа сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, относительной длины теломер составили 50 жителей города, отобранные в ходе когортного эпидемиологического исследования, которые родились в тот же период времени, что и обследуемые из основной группы, но в других городах России; в Санкт-Петербург они переехали после окончания Великой Отечественной войны.

Группу контроля № 2 для анализа полиморфизма генов FTO и TCF7L2 составили случайным образом отобранные 440 жителей Санкт-Петербурга в возрасте 25–64 лет из участников эпидемиологического исследования, проводимого в 2012 году с целью оценки факторов риска метаболического синдрома в российской популяции [20].

#### *Обследование участников*

1. Анкетирование. Заполнен опросник, содержащий вопросы о наследственности, весе при рождении, характере питания и условий во время блокады, факторах риска, сопутствующих заболеваниях и терапии.

2. Оценка антропометрических показателей: рост, вес, окружность талии (ОТ). Рост был измерен с помощью медицинского ростомера (Россия), вес — с помощью медицинских весов VEM-150 «Масса-К» (Россия); индекс массы тела (ИМТ) был рассчитан по формуле Кетле.

3. Измерение АД и ЧСС — проводилось после 5-минутного отдыха, в положении сидя, на правой руке, трижды, с помощью автоматического тонометра «OMRON» (Япония).

4. Исследование уровня глюкозы и липидов крови натощак проводилось с помощью прибора «Hitachi-902» (Япония), с использованием диагностических наборов «Roche Diagnostic».

5. Электрокардиография на аппарате MAC1200ST и эхокардиография на аппарате «Vivid-7» (General Electric, Германия).

#### *Приготовление концентрированной лейкоцитарной суспензии (buffycoat) и выделение ДНК*

Концентрированная лейкоцитарная суспензия выделялась из крови с помощью центрифугирования в градиенте плотности с использованием фиколла «Ficoll-Paque Plus» (GE Health Care, США), согласно инструкции производителя.

Выделение ДНК проводилось из мононуклеарных клеток периферической крови с помощью набора «Flexi Gene DNA Kit» (Qiagen, США) согласно общепринятой методике. Для определения длины теломер подготовка ДНК дополнительно включала ее разведение в буфере TE-4 (10 mM Tris-HCl, 0,1

mMEDTA, pH 7,5) в объеме 30 мкл до концентрации 10 нг/мкл. Затем раствор ДНК подвергался денатурации (95°C, 5 мин), помещался на лед, а затем центрифугировался при 730 g и хранился при температуре +4°C до использования.

#### *Определение полиморфизма генов TCF7L2, FTO*

Определение полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs1225537 гена TCF7L2 проводилось методом RT-qPCR в объеме реакционной смеси 25 мкл, содержащей 200 нг ДНК в концентрации 100 нг/мкл, с использованием наборов (аллель-специфичные праймеры и зонд) для SNP генотипирования (Applied Biosystems, США) в количестве 1 мкл, и реакционной смеси («Синтол», Россия), включающей 2,5 мкл 10xPCRbuffer, 200 мкM dNTPs, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2,5 UtaqPolymerase.

#### *Определение длины теломер*

Определение относительной длины теломер проводилось методом RT-qPCR путем сравнения значений циклов амплификации для исследуемых образцов со значениями циклов для референсного образца. Длина теломер измерялась отношением количества теломерных повторов к числу копий однокопийного гена 36B4 (ген рибосомального фосфопротеина) — значение T/S. Методика осуществлялась как описано ранее [21], с модификациями: реакционная смесь объемом 25 мкл включала, помимо праймеров в описанных конечных концентрациях, еще и ready-to-use solution Maxima SYBR Green qPCR Master Mix(2x) (Fermentas, Литва) и 400 нг ДНК в концентрации 100 нг/мкл.

#### *Статистический анализ данных*

Для статистического анализа данных использовалась программа SPSS Statistics 20 (IBM, США). Для сравнительного анализа применялись критерии t-критерий Стьюдента и Манна-Уитни,  $\chi^2$ -квадрат, точный критерий Фишера, коэффициенты корреляции Спирмана и Пирсона. Для оценки меры связи использовался показатель отношения шансов (ОШ).

#### **Результаты**

##### *Анализ заболеваемости*

Из 305 обследованных человек, перенесших блокаду, 73 % (224 человека) составили женщины, средний возраст которых был 70,7 лет (65–79), и 27 % (81) — мужчины, средний возраст которых был 70,5 лет (66–80). В группе контроля № 1 женщин также было больше, чем мужчин — 31 (67 %) к 15 (33 %) соответственно. При этом сред-

Таблица 1

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ rs9939609 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА FTO  
В ГРУППЕ ЖБЛ И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ № 2**

Генотип	Группа контроля №2 (n = 440)	ЖБЛ (n = 305)
AA	78 (17,7 %)	65 (21,4 %)
AT	204 (46,4 %)	139 (45,4 %)
TT	158 (35,9 %)	101 (33,2 %)
<b>Аллель</b>		
A	360 (41 %)	269 (44 %)
T	520 (59 %)	341 (56 %)

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ rs1225537 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА TCF7L2  
В ГРУППЕ ЖБЛ И ГРУППЕ КОНТРОЛЯ № 2**

Генотип	Группа контроля № 2 (n = 440)	ЖБЛ (n = 305)
GG	262 (59,6 %)	166 (54,5 %)
GT	156 (35,5 %)	125 (41,0 %)
TT	22 (4,9 %)	14 (4,5 %)
<b>Аллель</b>		
G	681 (77,4 %)	458 (75,0 %)
T	199 (22,6 %)	152 (25,0 %)

ний возраст женщин составил 72,0 года (67–82), а мужчин — 71,3 года (67–78). Различия по половому составу между группами статистически незначимы ( $p = 0,32$ ), согласно точному критерию Фишера).

При сравнении клинических данных основной обследуемой группы с группой контроля № 1 было выявлено, что группа ЖБЛ отличается от группы контроля антропометрическими показателями: в основной группе ИМТ был меньше, чем в группе контроля:  $22,2 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup> к  $23,5 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup> ( $p = 0,05$ ), значимо меньше рост —  $162,4 \pm 8,6$  см к  $165 \pm 8,4$  см ( $p = 0,007$ ) и масса тела —  $72,3 \pm 14,9$  кг к  $78,3 \pm 13,9$  кг ( $p = 0,01$ ). Кроме того, уровень ЛПВП в группе ЖБЛ был значимо ниже, чем в группе контроля:  $1,44 \pm 0,32$  ммоль/л против  $1,29 \pm 0,27$  ммоль/л ( $p = 0,008$ ).

Стоит отметить гендерные особенности, выявленные в группе жителей блокадного Ленинграда: женщины чаще имели абдоминальное ожирение (согласно окружности талии — более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) — 162 (72 %) против 43 (53 %),  $p = 0,02$ , гиперхолестеринемия (более 5,0 ммоль/л) — 183 (81,7 %) против 47 (58,1 %),  $p < 0,001$ , а также сахарный диабет 2 типа 47 (21,0 %) против 12 (14,8 %),  $p = 0,002$ .

По сравнению с группой контроля № 1 в группе ЖБЛ распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была схожей за исключением

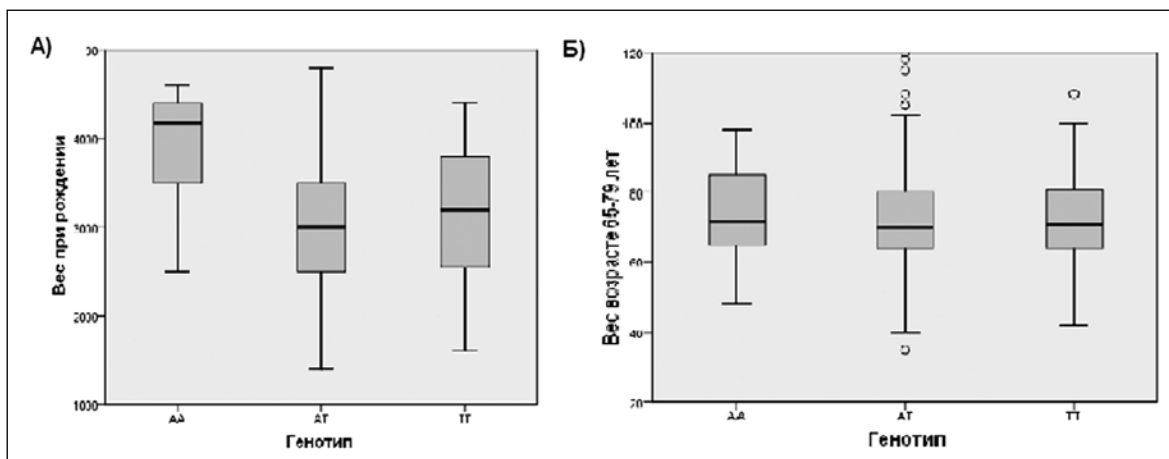
того, что диагноз фибрилляции предсердий (ФП) в этой группе регистрировался чаще, чем в группе контроля — 8 (18,2 %) и 25 (8,3 %),  $p = 0,05$ .

При сравнении группы внутриутробного голодания с лицами, которые перенесли блокаду Ленинграда в раннем детском или старшем детском возрасте, значимых различий обнаружено не было. При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от количества месяцев, проведенных в блокадном Ленинграде, значимых различий также не получено.

#### *Анализ относительной длины теломер*

В ходе исследования было выявлено, что группе лиц, перенесших блокаду Ленинграда, в сравнении с группой контроля № 1 свойственна меньшая длина теломер: T/S = 0,44 [0,25; 0,64] против T/S = 0,91 [0,47; 1,13] ( $p < 0,0001$ ). Группа ЖБЛ, перенесших блокаду в период новорожденности/младенчества, имела значительно более длинные теломеры (T/S отношение 0,63 [0,31; 0,81] в сравнении с лицами, перенесшими голодание в детском (0,46 [0,23; 0,62]) и внутриутробном периоде (0,44 [0,19; 0,57])),  $p = 0,023$ . Стоит отметить, что эта же группа, перенесшая голодание в период новорожденности/младенчества, имела наименьшую распространенность артериальной гипертензии — 80 % по сравнению с детской (91,3 %) и внутриутробной группами (93,3 %) — ( $\chi^2 = 6,28$ ,  $p = 0,043$ ).

**Рисунок 1. Связь между генотипами полиморфизма rs9939609 гена FTO и весом: А) при рождении Б) в возрасте 65–80 лет**



#### Анализ генотипов FTO и TCF7L2

Частота генотипов и аллелей генов FTO и TCF7L2 представлена в Табл. 1, 2. Распределение генотипов согласуется с ожидаемым равновесным *распределением Харди-Вайнберга* в исследуемой группе ЖБЛ и группе контроля № 2.

Не было найдено достоверных различий по частоте генотипов и аллелей генов FTO и TCF7L2 в группе контроля и группе ЖБЛ.

Были выявлены различия по распространенности генотипа TT rs9939609 полиморфизма FTO в группе ЖБЛ: он встречается чаще в группе с низким весом при рождении (менее 2500 г) по сравнению с группой с нормальным весом при рождении,  $\chi^2 = 6,2$ ,  $p = 0,04$ .

У пациентов с генотипом AA вес при рождении был достоверно выше ( $p = 0,03$ ), что нивелируется в пожилом возрасте, где значимые различия отсутствуют.

#### Обсуждение

Нарушение питания в течение внутриутробного и раннего детского периодов в настоящее время рассматривается как важный фактор риска для развития хронических болезней во взрослом возрасте, включая преждевременную смертность [22]. Характеризуя обсуждаемый период, стоит отметить, что во время блокады немецкими войсками Ленинграда в течение 872 дней, в период с 8 сентября 1941 г. по 27 января 1944 г., стрессорные воздействия на организм участников блокады были представлены не только воздействием голода, но совокупностью факторов, включая холод, повышенные физические нагрузки и эмоциональный стресс [23]. Одним из результатов нашего исследования явилось неожиданное отсутствие разницы уровня сердечно-сосудистой смертности у ЖБЛ и группы контроля, сопоставимой по возрасту и полу. Следует

подчеркнуть ограничение всех исследований этой уникальной популяции лиц, перенесших блокаду Ленинграда, — отсутствие регистров смертности и данных о сердечно-сосудистой смертности в разные годы после войны. Мы можем судить о смертности в детском, юношеском и молодом возрасте лишь по историческим документам и публикациям. Они свидетельствуют о том, что для участников блокады Ленинграда в определенные периоды была характерна повышенная смертность, прежде всего от острых сердечно-сосудистых катастроф, но в данном исследовании мы не можем этого оценить [9; 24; 25]. При исследовании Финской когорты было также продемонстрировано, что после длительного голодания внутриутробно или в раннем младенчестве наблюдается скачок смертности непосредственно после голода, однако голодание не оставляет длительных эффектов, влияющих на состояние здоровья в последующие возрастные периоды. Так, рожденных во время голода или перенесших его в раннем детском возрасте характеризовала высокая смертность в возрасте до 17 лет, для более позднего возраста увеличение смертности не отмечалось [6].

В 1962 г. J. Neel выдвинул гипотезу «экономного генотипа» (thrifty genotype), согласно которой гены, помогавшие нашим предкам выжить в периоды голода за счет накопления жира, сегодня, когда пища в изобилии, способствуют развитию ожирения и возникновению СД 2 типа [26]. В 1992 г. С. Hales и D. Barker предложили гипотезу «экономного фенотипа», согласно которой факторы окружающей среды, которые влияют на организм в ранний период жизни (прежде всего недостаточное питание), могут повышать риск развития СД 2 типа [27]. Согласно этой гипотезе, неполноценное питание во время внутриутробного онтогенеза приводит к долгосрочным адаптивным изменениям в

глюкозо-инсулиновом обмене веществ (снижению способности к секреции инсулина и развитию инсулинрезистентности), что наряду с повышенной способностью накапливать жир улучшает выживаемость в условиях постнатального недостатка пищевых компонентов. При анализе антропометрических показателей ЖБЛ имели более низкий индекс массы тела по сравнению с сопоставимой группой контроля. Возможным объяснением этих результатов может быть как непосредственное влияние недостатка питания в раннем периоде на ростовой потенциал, так и лучшая выживаемость пациентов с нормальным весом по сравнению с блокадниками с ожирением, которые были более склонны к сердечно-сосудистым заболеваниям. Согласно историческим источникам, ожирение в группе ЖБЛ регистрировалось во время блокады и сразу после нее, но носило несколько другой характер. Согласно описанию Чернолучского [28], ожирение имело клинические черты эндогенно-эндокринного: развивалось оно быстро, в течение 1–2 мес., зачастую на фоне обычного питания и тяжелой физической работы, вес за короткое время увеличивался на 15–30 кг, самочувствие при этом значительно страдало. Метадистрофическое ожирение развивалось почти исключительно у женщин молодого и среднего возраста (25–45 лет) и протекало как острое заболевание, продолжаясь от нескольких месяцев до года [29]. В нашем исследовании женщины в группе ЖБЛ чаще имели метаболические нарушения: абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия и сахарный диабет 2 типа. В исследовании Spragen 2004 эти женщины также имели чаще избыточный вес возможно вследствие чрезмерной компенсации питания, а также более высокую распространенность рака молочной железы по сравнению с контролем.

Долгосрочные последствия стрессовых факторов, воздействующих в раннем периоде развития, могут зависеть не только от факторов внешней среды, поведенческих, социально-экономических факторов или генетической предрасположенности. Одним из важных генетических биомаркеров старения и заболеваемости является длина теломер, укорочение которых ассоциируется с повышенной заболеваемостью сердечно-сосудистыми осложнениями и сахарным диабетом.

Несмотря на отсутствие различий в сердечно-сосудистой смертности, жители блокадного Ленинграда имели меньшую длину теломер по сравнению с контролем. При анализе разных возрастных групп, которые перенесли блокаду во время внутриутробного развития, периода новорожденности/младенчества и позднего детского периода, оказалось, что

наиболее уязвимы были дети сразу после рождения, что приводило к наименьшему негативному влиянию на длину теломер и более низкой распространенности артериальной гипертензии.

Недавно опубликованный мета-анализ позволил предположить обратную связь между ИМТ и длиной теломер [30], однако в нашем исследовании эти данные воспроизведены не были. Кроме того, при анализе длины теломер в группе ЖБЛ отсутствовали гендерные различия, несмотря на полученные данные о более значимой связи ИМТ с длиной теломер у женщин в других популяциях [31].

Эффект укорочения теломер связывают с хроническим воспалением и оксидативными повреждениями, клеточным стрессом, а также зависит от характера питания в поздний пренатальный и ранний постнатальный период [31–34]. Тем не менее, несмотря на то, что укорочение теломер является маркером старения, в возрасте, характерном для данной группы исследуемых, эти нарушения уже не вносят, по-видимому, существенного вклада в заболеваемость и смертность.

Взаимосвязь гена *FTO* с ожирением, а *TC-F7L2* с сахарным диабетом была установлена в ходе проводимых широкогеномных исследований [35, 36]. Если принять во внимание факт, что *FTO* максимально экспрессируется в гипоталамусе, то связь с ожирением может быть осуществлена через изменение пищевого поведения. Во многих последующих работах также было установлено, что носители аллеля риска гена *FTO* (rs9939609) имели больший вес по сравнению с лицами, гомозиготными по T аллелю, при этом данная взаимосвязь наблюдалась у участников исследования на протяжении длительного периода наблюдения [15, 37]. По сравнению с контрольной группой из популяционного эпидемиологического исследования жители блокадного Ленинграда не имели значимых различий в распределении генотипов полиморфизмов обоих генов, а также в распространенности аллели риска. Тем не менее генотип TT rs9939609 полиморфизма гена *FTO* значимо чаще встречался у лиц, рожденных с низкой массой тела при рождении, причем эта связь исчезала при анализе связи между генотипами и весом во взрослом возрасте. Наши результаты отличаются от прежде опубликованных, где связь T-аллеля с массой тела сохраняется на всем протяжении жизни [37].

Таким образом, недостаток питания в раннем периоде жизни, особенно во внутриутробном и позднем детском, способствует укорочению теломер у обоих полов без влияния на сердечно-сосудистую смертность. Влияние других генов, связанных с ри-

ском развития ожирения и сахарного диабета 2 типа, также нивелируется спустя семь десятилетий после блокады Ленинграда.

### Литература

1. Lucas A., Baker B.A., Desai M. et al. Nutrition in pregnant or lactating rats programs lipid metabolism in the offspring // *Br. J. Nutr.* — 1996. — Vol. 76, № 4. — P. 605–612.
2. Stanner S.A., Bulmer K., Andres C. et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // *BMJ.* — 1997. — Vol. 315. — P. 1342–1348.
3. Stanner S.A., Yudkin J.S. Fetal programming and the Leningrad Siege study // *Twin Res.* — 2001. — Vol. 4, № 5. — P. 287–292.
4. Doblhammer G., van den Berg G.J., Lumey L.H. A re-analysis of the long-term-effects on life-expectancy of the Great Finnish Famine of 1866–68 // *Popul. Stud. (Camb).* — 2013. — Vol. 67, № 3. — P. 309–322.
5. De Rooij S.R., Roseboom T.J. The developmental origins of ageing: study protocol for the Dutch famine birth cohort study on ageing // *BMJ Open.* — 2013. — Vol. 3, № 6. — e003167.
6. Kannisto V., Christensen K., Vaupel J.W. No increased mortality in later life for cohorts born during famine // *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 145, № 11. — P. 987–94.
7. Franzeck E.J., Sprangers N., Janssens A.C. et al. Prenatal exposure to the 1944–45 Dutch ‘hunger winter’ and addiction later in life // *Addiction.* — 2008. — Vol. 103, № 3. — P. 433–438.
8. Koupil I., Plavinskaja S., Parfenova N. et al. Cancer mortality in women and men who survived the siege of Leningrad (1941–1944) // *Int. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 124, № 6. — P. 1416–1421.
9. Sparén P., Vågerö D., Shestov D.B. et al. Long term mortality after severe starvation during the siege of Leningrad: prospective cohort study // *BMJ.* — 2004. / [Электронный ресурс]. doi:10.1136.
10. Stanner S.A., Bulmer K., Andrés C. et al. The intrauterine origins of cardiovascular disease and obstructive lung disease in adult life // *J. R. Coll. Physicians Lond.* — 1991. — Vol. 25. — P. 129–133.
11. Stein A.D., Kahn H.S., Rundle A. et al. Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine // *Amer. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 869–876.
12. Stöger R. The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? // *Bioessays.* — 2008. — Vol. 30, № 2. — P. 156–166.
13. Scuteri A., Sanna S., Chen W.M. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits // *Plos. Genet.* — 2007. — Vol. 3, № 7. — e.15.
14. Jin T., Liu L. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus // *Molecular Endocrinology.* — 2008. — Vol. 22, № 11. — P. 2383–2392.
15. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science.* — 2007. — № 316. — P. 889–894.
16. Wang J., Zhang J., Li L. et al. Association of rs122537 in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* — 2013. — Vol. 46, № 4. — P. 382–393.
17. Giardini M.A., Segatto M., da Silva M.S. et al. Telomere and telomerase biology // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* — 2014. — Vol. 125. — P. 1–40.
18. Ротарь О.П., Мозучая Е.В., Костарева А.А., Конради А.О. Теломеры: реальная связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями или чрезмерные надежды? // *Российские Медицинские вестн.* — 2010. — Т. XVII, № 3. — С. 4–13.
19. Vera E., Bernardes de Jesus B, Foronda M. et al. Telomerase reverse transcriptase synergizes with calorie restriction to increase health span and extend mouse longevity // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 1. — e53760.
20. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ // *Профилактическая медицина.* — 2013. — № 6. — С. 25–34.
21. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Res.* — 2002. — Vol. 30, № 10. — e47.
22. Забуга О.Г., Ахаладзе Н.Г., Вайсерман А.М. Метаболическое программирование: теоретические концепции и экспериментальные доказательства // *Успехи геронтол.* — 2013. — Т. 26, № 2. — С. 212–223.
23. Pavlov D. Leningrad 1941: the Blockade. — Chicago: University of Chicago Press. — 1965. — 186 p.
24. Бойцов С.А., Карпенко М.А., Кучмин М.А. и др. Особенности клинических проявлений артериальной гипертонии у жителей блокадного Ленинграда (ретроспективный анализ архивных материалов) // *Тер. арх.* — 2000. — № 4. — С. 54–58.
25. Хорошинина Л.П. Особенности соматических заболеваний у людей среднего и пожилого возраста, переживших в детстве блокаду Ленинграда // *Успехи геронтологии.* — 2004. — № 14. — С. 55–65.
26. Neel J. V. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by “progress”? // *Amer. J. Hum. Genet.* — 1962. — Vol. 14. — P. 353–362.
27. Hales C. N., Barker D. J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis // *Diabetologia.* — 1992. — Vol. 35. — P. 595–601.
28. Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде / под ред. проф. М. В. Черноруцкого. — Л.: Медгиз, Ленингр. отд., 1947. — 367 с.
29. Antonov A.N. Children born during the Siege of Leningrad in 1942 // *J. Pediatr.* — 1947. — Vol. 30, № 3. — P. 250–259.
30. Lee M., Martin H., Firpo M.A., Demerath E.W. Inverse association between adiposity and telomere length: the Fels Longitudinal Study // *Am. J. Hum. Biol.* — 2011. — Vol. 23. — P. 100–106.



31. Nordfjäll K., Eliasson M., Stegmayr B. *et al.* Telomere length is associated with obesity parameters but with a gender difference // *Obesity (Silver Spring)*. — 2008. — Vol. 16, № 12. — P. 2682–2689.

32. Demerath E.W., Cameron N., Gillman M.W. *et al.* Telomeres and telomerase in the fetal origins of cardiovascular disease: a review // *Hum. Biol.* — 2004. — Vol. 76, № 1. — P. 127–146.

33. Mainous A.G. 3<sup>rd</sup>, Codd V., Diaz V.A. *et al.* Leukocyte telomere length and coronary artery calcification // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 210, № 1. — P. 262–267.

34. Haycock P.C., Heydon E.E., Kaptoge S. *et al.* Leukocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. — 2014. — Vol. 349. — g4227.

35. Samuel J.-L., Schab M.C. *et al.* Genomics and cardiac metabolism // *Cardiovascular Research*. — 2008. — № 79. — P. 218–227.

36. Saunders C.L. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity // *Obesity*. — 2007. — № 15. — P. 2263–2275.

37. Kaakinen M., Läärä E., Pouta A. *et al.* Life-course analysis of a fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant and body mass index in the NorthernFinland Birth Cohort 1966 using structural equation modeling // *Am. J. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 172, № 6. — P. 653–665.