

Читать  
онлайн  
Read  
online

Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Коганова З.И., Железняк Е.В., Загайнова А.В.

## Показатели окислительного стресса в пробах крови коренных и пришлых жителей арктической зоны Якутии

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»  
Федерального медико-биологического агентства России, 119121, Москва, Россия

**Введение.** Окислительный стресс является неспецифической реакцией организма на воздействие повреждающих факторов, в том числе климатических.

**Цель исследования:** сравнить показатели окислительного стресса и их возрастные зависимости в пробах крови коренного (эволюционно адаптированного) и пришлого населения арктической зоны Якутии.

**Материалы и методы.** В лизатах цельной крови коренных ( $n = 100$ ) и пришлых ( $n = 37$ ) жителей посёлков Чокурдах и Тикси определяли активность супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT), глутатионпероксидазы (GPx) и содержание малонового диальдегида (MDA). Сравнимые подвыборки не различались по возрасту (медианы 34 и 37 лет;  $p = 0,407$ ).

**Результаты.** Не найдено достоверных различий между пришлыми и коренными жителями по активности SOD, CAT и содержанию в крови MDA. Активность GPx у пришлых жителей в 1,2 раза превышала значения у коренных (27,8 [22,4; 32] и 23,4 [19,2; 29,4] Ед/г Hb;  $p = 0,042$ ), но быстро уменьшалась с возрастом ( $R = -0,549$ ;  $p = 0,001$ ) параллельно с нарастанием содержания MDA ( $R = 0,420$ ;  $p = 0,01$ ), тогда как у коренных жителей возрастные изменения GPx и MDA отсутствовали.

**Ограничения исследования.** Связаны с относительно небольшим объёмом выборки (137 человек).

**Заключение.** Согласно современным представлениям геронтологов, возрастные тренды активности ферментов возникают за счёт изменений в регуляции экспрессии соответствующих генов и отражают скорость старения популяции. Поэтому можно предположить, что полученные нами свидетельства ускоренного старения пришлых жителей Арктики по сравнению с коренными обусловлены генетическим полиморфизмом транскрипционных факторов GPx1.

**Ключевые слова:** Арктика; коренные и пришлые жители; кровь; антиоксидантные ферменты; малоновый диальдегид; возрастные зависимости; ускоренное старение

**Соблюдение этических стандартов.** Организация обследования населения и бланки информированного согласия на отбор биопроб согласованы с локальным этическим комитетом, протокол № 30 от 17.06.2021 г.

**Для цитирования:** Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Коганова З.И., Железняк Е.В., Загайнова А.В. Показатели окислительного стресса в пробах крови коренных и пришлых жителей арктической зоны Якутии. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(7): 624–631. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-624-631>  
<https://elibrary.ru/ugxspy>

**Для корреспонденции:** Хрипач Людмила Васильевна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. отд. профилактической токсикологии и медико-биологических исследований ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва. E-mail: LKhripach@cspmz.ru

**Участие авторов:** Хрипач Л.В. – концепция и дизайн исследования, оценка биохимических показателей, математическая обработка результатов, написание текста; Князева Т.Д., Коганова З.И. – оценка биохимических показателей; Железняк Е.В. – поиск данных литературы; Загайнова А.В. – концепция и дизайн исследования, организация банка проб крови. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

**Финансирование.** Исследование проведено в рамках выполнения Госзадания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Поступила: 18.04.2023 / Принята к печати: 07.06.2023 / Опубликовано: 30.08.2023

Ludmila V. Khripach, Tatiana D. Knyazeva, Zoya I. Koganova, Evgeniia V. Zheleznyak,  
Anzhelika V. Zagaynova

## Indicators of oxidative stress in blood samples of indigenous residents and newcomers in the Arctic zone of Yakutia

Centre for Strategic Planning, FMBA of Russia, Moscow, 119992, Russian Federation

**Introduction.** Oxidative stress is non-specific reaction of human organism in response to various damaging factors, including climatic.

**The purpose of the study.** To compare markers of oxidative stress and corresponding age dependences in blood samples of indigenous (evolutionarily adapted) and newcomer inhabitants of the Arctic zone of Yakutia.

**Materials and methods.** The activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx), and malondialdehyde content (MDA) were determined in blood lysates of indigenous ( $n=100$ ) and newcomers ( $n=37$ ) residents of Chokurdakh and Tiksi settlements. The compared subsamples did not differ in age (medians 34 and 37 years,  $p=0.407$ ).

**Results.** No significant differences were found between newcomers and natives in terms of SOD, CAT and MDA content in the blood. The GPx activity of newcomers was 1.2 times higher than that of the natives (27.8 [22.4; 32.0] and 23.4 [19.2; 29.4] U/g Hb,  $p=0.042$ ), but rapidly decreased with age ( $R = -0.549$ ;  $p=0.001$ ) in parallel with the increase in MDA content ( $R=0.420$ ;  $p=0.01$ ), whereas the indigenous people had no age-related changes in GPx and MDA.

**Limitations.** Associated with a comparatively modest sample size (137 persons).

**Conclusion.** According to modern gerontology, age-related trends in enzyme activity arise due to changes in regulation of corresponding genes and reflect the rate of aging of the population. So it can be assumed that our data, which show accelerated aging of Arctic alien inhabitants compared to the indigenous ones, can be explained by genetic polymorphism of GPx1 transcription factors.

**Keywords:** The Arctic; indigenous and newcomers inhabitants; blood; antioxidant enzymes; malondialdehyde; age dependence; accelerated aging

**Compliance with ethical standards:** Management of depersonalized population survey and the forms of informed consent for biosampling were agreed with the Local Ethics Committee, Protocol No. 30 of 06/17/2021.

**For citation:** Khripach L.V., Knyazeva T.D., Koganova Z.I., Zheleznyak E.V., Zagaynova A.V. Indicators of oxidative stress in blood samples of indigenous residents and newcomers in the Arctic zone of Yakutia. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 624–631. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-7-624-631> <https://elibrary.ru/ugxspy> (In Russ.)

**For correspondence:** Ludmila V. Khripach, MD, PhD, DSci., leading researcher of the Department of Preventive Toxicology and Biomedical Research, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119992, Russian Federation. E-mail: LKhripach@cspnz.ru

#### Information about authors:

Khripach L.V., <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085>

Knyazeva T.D., <https://orcid.org/0000-0001-5279-5018>

Koganova Z.I., <https://orcid.org/0000-0002-4622-8110>

Zheleznyak E.V., <https://orcid.org/0000-0001-9339-9310>

Zagaynova A.V., <https://orcid.org/0000-0003-4772-9686>

**Contributions:** Khripach L.V. – research concept and design, biochemical assays, mathematical analysis, writing text; Zagaynova A.V. – research concept and design, organization of blood sample bank; Knyazeva T.D., Koganova Z.I. – biochemical assays; Zheleznyak E.V. – collection of literary data. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The study was carried out as part of the State Assignment of the Centre for Strategic Planning of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Received: April 18, 2023 / Accepted: June 7, 2023 / Published: August 30, 2023

## Введение

Изучение механизмов адаптации живых организмов к экстремальным условиям арктических регионов является одним из актуальных направлений фундаментальных научных исследований и имеет большое научно-практическое значение для сохранения биоразнообразия ареала и здоровья местного населения. В настоящее время обеспечение охраны здоровья населения арктических регионов рассматривается в качестве одного из приоритетов государственной стратегии развития Арктической зоны Российской Федерации на период до 2035 года\*.

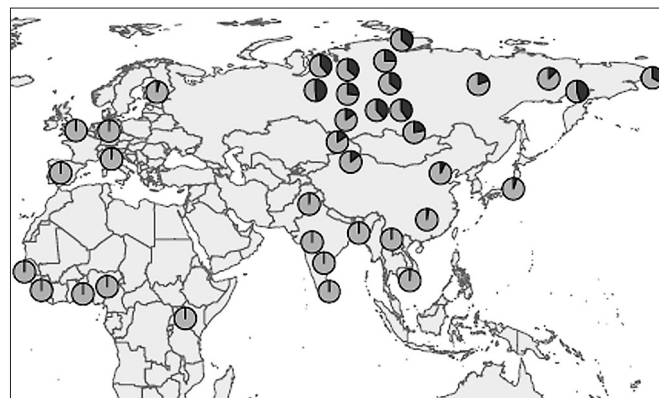
Как показали многолетние исследования, начатые ещё в 60-х годах прошлого века, низшие и холоднокровные организмы арктических и антарктических регионов (бактерии, беспозвоночные, рыбы и растения) вырабатывают специальные белки (antifreeze proteins или ice-active proteins), которые тем или иным способом замедляют рост кристаллов льда и предупреждают повреждение клеток при рекристаллизации [1, 2]. Кроме того, многие из этих организмов синтезируют низкомолекулярные эндо- или экзополимеры (мукополисахариды, олигосахариды, полиспирты и т. п.), обладающие осмо- и криопротекторным действием [3–5]. Начиная с теплокровных животных арктической зоны (птиц и млекопитающих) этот уникальный эволюционный механизм исчезает и уступает место наращиванию толщины и плотности наружных покровов, запасов подкожного и висцерального жира, особенностей терморегуляции и т. п.

У людей сохранение жизни в экстремальных условиях во многом определяется осознанной деятельностью (огонь, одежда, жилища, орудия труда и др.), однако молекулярно-генетические исследования свидетельствуют о направленной роли естественного отбора в процессах адаптации *Homo sapiens* к климатическим условиям северных стран, которая началась 30–40 тыс. лет назад и сопровождалась постепенным повышением частот «выгодных» и снижением частот «невыгодных» аллелей для тех генов, которые имеют отношение к энергетическому метаболизму, обмену липидов и тону мышечных кровеносных сосудов. Так, например, Hallmark с соавт. [6] показали, что в странах с умеренным и жарким климатом частота аллеля *A* в локусе *rs11573162* гена *PLA2G2A*, кодирующего секреторную фосфолипазу A2, составляет менее 1%, в то время как более 80% ненцев и коряков несут по крайней мере один аллель *A*, а 23% ненцев являются гомозиготами *AA*. Распределение соответствующих генотипов на географической карте показано на рис. 1.

В списках генов-кандидатов устойчивости человека к холоду чаще всего встречается так называемый «арктический вариант» гена *CPT1A* – замена *G* → *A* в локусе *rs80356779* гена карнитин-о-пальмитоилтрансферазы 1A, ключевого фермента

транспортировки жирных кислот в митохондриях [7–9]. По данным Cardona и соавт. [8], максимальные различия между коренными жителями Сибири и жителями Европы и Юго-Восточной Азии наблюдаются по частотам однонуклеотидных замещений в трёх генах, вовлечённых в регуляцию энергетического метаболизма (*CPT1A*, *LRP5* и *THADA*), и в гене *PRKG1*, кодирующем цГМФ-зависимую протеинкиназу гладких мышц. В статье Степанова с соавт. [9] указаны характерные однонуклеотидные замещения в шести генах жителей Северной Евразии, пять из которых (*CPT1A*, *LONP2*, *MYOF*, *MKL1* и *SLC2A12*) имеют отношение к бета-окислению жирных кислот, репарации мышечных волокон и трансмембранному переносу глюкозы, и один неожиданно оказался представлен орфанным интерфероном  $\lambda$ -4.

Фенотипические особенности населения Арктики начали изучаться гораздо раньше, и уже в 70-х годах прошлого века была сформулирована концепция синдрома полярного напряжения – комплекса психоэмоциональных, нейроэндокринных, метаболических и иммунных реакций, характерных для жителей Заполярья [10–14]. Лежащий в основе этих представлений экспериментальный материал – огромное пёстрое полотно, в значительной степени построенное на регистрации тех изменений, которые происходят в организме жителей стран с умеренным климатом (вахтовиков, военнослужащих, участников полярных экспедиций и др.) после их переселения в арктические и субарктические регионы. Но параллельное изучение медико-биологических показателей у коренного и пришлого населения Заполярья в зависимости от времени года свидетельствует о том, что уникальному молекулярно-генетическому портрету коренных народов Арктики, создаваемому в настоящее время, соответствует и



**Рис. 1.** Соотношение частот аллелей *G* (светлая часть круга) и *A* (тёмная часть круга) в локусе *rs11573162* гена *PLA2G2A* у жителей разных стран [6].

**Fig. 1.** Ratio of allele *G* (light part of the circle) and allele *A* (dark part of the circle) frequencies at the *rs11573162* locus of the *PLA2G2A* gene in residents of different countries [6].

\* «Основы государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2035 года». Утв. Указом Президента Российской Федерации № 164 от 5 марта 2020 г.

особый метаболический профиль (полярный адаптивный метаболический тип [11]), при котором равновесие с изменениями экстремальной окружающей среды достигается легче и с меньшими потерями.

Одним из центральных звеньев синдрома полярного напряжения считается активация свободнорадикального перекисного окисления липидов [11, 13, 15, 16]. Усиление скорости свободнорадикального окисления является неспецифической реакцией организма человека на воздействие неблагоприятных факторов любой природы (физических, химических, биологических, психологических и т. д.), поскольку у аэробных организмов многие ключевые ферменты представлены оксигеназами и оксидазами, генерирующими активный кислород в качестве побочных или основных продуктов. Недостаточность системы антиоксидантной защиты аэробного организма на фоне этой типовой реакции может приводить к развитию декомпенсированного окислительного стресса. Антиоксидантные защитные ферменты «первой линии» представлены супероксиддисмутазой (разрушает избыток супероксид анион-радикалов с образованием перекиси водорода и кислорода), каталазой (разрушает избыток перекиси водорода с образованием кислорода и воды) и глутатионпероксидазой (восстанавливает гидроперекиси жирных кислот за счёт сопряжённого окисления восстановленного глутатиона). Активность антиоксидантных ферментов в общем случае имеет тенденцию к снижению с возрастом, хотя степень выраженности этих эффектов в разных популяциях проявляется по-разному [17, 18].

*Цель исследования* – сравнить показатели окислительного стресса и их возрастные зависимости в пробах крови коренного и пришлого населения арктической зоны Якутии.

## Материалы и методы

Представленные данные получены при проведении многопараметрического обследования жителей арктической зоны Якутии в рамках выполнения НИР Госзадания ФГБУ «ЦСП» ФМБА России «Стратегическое планирование, обоснование новых критических технологий и проектов в сфере здоровьесбережения населения и экологии человека с учётом задач социально-экономического и научно-технологического развития Арктической зоны Российской Федерации». Ор-

ганизация обследования на территории Якутии с отбором и транспортировкой биологических образцов в Москву, в том числе и проб крови, выполнена внешними соисполнителями НИР в соответствии с установленными требованиями. Обследуемые заполняли бланки информированного согласия на участие в исследовании (заключение Комитета по этике Медицинского института РУДН от 17.06.2021 г.).

Пробы венозной крови отобраны у 137 человек мужского пола в возрасте от 17 до 78 лет (медиана 37 лет;  $Q_1$  – 27;  $Q_3$  – 49), проживающих в посёлках городского типа Чокурдах (81 человек) и Тикси (56 человек). Пос. Чокурдах (70°37'09" с.ш., 147°54'08" в.д.), административный центр Аллаховского улуса Якутии с численностью населения около 2 тыс. человек, расположен в устье реки Индигирки, на расстоянии около 200 км от побережья Восточно-Сибирского моря. Пос. Тикси (71°38'12" с.ш., 128°52'04" в.д.), самый северный порт России и административный центр Булунского улуса Якутии с численностью населения около 4 тыс. чел., расположен на берегу одноимённой бухты моря Лаптевых. Расстояние между посёлками по прямой составляет 690 км.

Пробы венозной крови обследованных лиц отбирали в вакутейнеры с антикоагулянтом (гепарином лития) и транспортировали в Москву в замороженном виде. В лизатах цельной крови после размораживания проб определяли следующие биохимические показатели: содержание малонового диальдегида (MDA) по образованию окрашенного комплекса с тиобарбитуровой кислотой [19]; активность супероксиддисмутазы (SOD) по ингибированию реакции аутоокисления адреналина [20, 21]; активность каталазы (CAT) по ингибированию образования окрашенного комплекса перекиси водорода с молибденовокислым аммонием [22]; активность глутатионпероксидазы (GPx) по скорости восстановления гидроперекиси трет-бутила восстановленным глутатионом [23].

Результаты оценки показателей представлены в таблицах в виде значений медиан (*Me*) и квартилей [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ] в пересчёте на 1 г гемоглобина. Математический анализ полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica (StatSoft) v. 7.0. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали двусторонний непараметрический тест Манна – Уитни.

Таблица 1 / Table 1

**Показатели окислительного стресса в лизатах крови коренных и пришлых жителей посёлков Чокурдах и Тикси**  
Oxidative stress indices in blood lysates in indigenous and newcomers inhabitants in Chokurdakh and Tiksi settlements

Посёлок Settlement	Жители Inhabitants	SOD, Ед/г U/g Hb	CAT, mKat/г mKat/g Hb	GPx, Ед/г U/g Hb	MDA, нмоль/г nmol/g Hb
Чокурдах Chokurdakh <i>n</i> = 81	Коренные / Indigenous <i>n</i> = 55	13.9 [11.6; 15.9]	0.505 [0.402; 0.620]	23.2 [20.4; 29.0]	376 [328; 516]
	Пришлые / Newcomers <i>n</i> = 26	12.8 [11.6; 14.4]	0.486 [0.382; 0.570]	28.7 [24.4; 32.0]	392 [331; 500]
	<i>p</i>	0.228	0.441	0.018*	0.868
Тикси Tiksi <i>n</i> = 56	Коренные / Indigenous <i>n</i> = 45	12.9 [10.6; 15.1]	0.464 [0.374; 0.523]	23.7 [17.5; 30.9]	462 [414; 533]
	Пришлые / Newcomers <i>n</i> = 11	13.7 [9.8; 15.1]	0.516 [0.427; 0.575]	22.9 [17.9; 35.4]	491 [424; 588]
	<i>p</i>	0.903	0.151	0.730	0.488
Оба посёлка Both settlements <i>n</i> = 137	Коренные / Indigenous <i>n</i> = 100	13.3 [10.8; 15.4]	0.483 [0.392; 0.559]	23.4 [19.2; 29.4]	424 [358; 522]
	Пришлые / Newcomers <i>n</i> = 37	12.9 [10.5; 14.8]	0.495 [0.388; 0.570]	27.8 [22.4; 32.0]	424 [345; 502]
	<i>p</i>	0.380	0.770	0.042*	0.879

Примечание. \* – достоверные различия изучавшихся показателей между коренными и пришлыми жителями ( $p < 0,05$ ).

Note. \* – asterisks indicate significant differences in the studied parameters between indigenous inhabitants and newcomers ( $p < 0.05$ ).

## Результаты

Как показано в табл. 1, в выборках жителей обоих посёлков преобладали представители коренного населения. Доля пришлых жителей составляла в пос. Чокурдах 32,1% (26 человек из 81), в пос. Тикси 19,6% (11 человек из 56) и в объединённой выборке 27% (37 человек из 137). Тем не менее подвыборки коренных и пришлых жителей имели сходные логнормальные распределения возрастных характеристик (рис. 2) и не различались достоверно по возрасту (коренные жители 37 [29; 50] лет, пришлые 34 [26; 47] года;  $p = 0,407$  в двустороннем тесте Манна – Уитни).

Из всех использованных показателей окислительного стресса коренные и пришлые жители различались только по активности GPx (см. табл. 1), которая была выше у пришлых жителей примерно на 20% (на 23,7%;  $p = 0,018$  для жителей пос. Чокурдах и на 18,8%;  $p = 0,042$  для объединённой выборки). Отсутствие достоверных различий по этому показателю между коренными и пришлыми жителями Тикси ( $p = 0,73$ ), по-видимому, объясняется тем, что в выборках малого объёма положение медианы и квартилей может не соответствовать их значениям в генеральном распределении в силу действия случайных факторов (например, подряд были обследованы несколько человек с очень высокими или очень низкими значениями показателя). В данном случае это видно по сдвинутому вниз положению медианы для активности GPx в пробах крови пришлых жителей пос. Тикси (рис. 3), хотя распределение этого показателя в объединённой выборке являлось нормальным не только по критерию Колмогорова – Смирнова, но и по более жёсткому критерию Шапиро – Уилка.

Как это видно из данных регрессионного анализа (табл. 2; рис. 4), в полной выборке обследованных жителей активность SOD и CAT медленно снижалась с возрастом ( $p = 0,003$  и  $0,022$  соответственно), активность GPx не менялась ( $p = 0,63$ ), а содержание MDA проявляло слабую тенденцию к росту, немного не дотянувшую до принятой в биологии границы достоверности ( $p = 0,061$ ).

Если сравнить эти возрастные зависимости с наблюдающимися в подвыборках коренных и пришлых жителей (рис. 5; см. табл. 2), можно увидеть сходные возрастные тренды активностей SOD и CAT – медленное снижение с возрастом, с тем отличием, что значения достоверностей линейной регрессии становятся более низкими из-за уменьшения объёма выборок. Но для двух других показателей разделение обследованных жителей на коренных и пришлых меняет возрастные зависимости качественно: у пришлых жителей активность GPx с возрастом быстро падает ( $R = -0,549$ ;  $p = 0,001$ ), а содержание MDA возрастает ( $R = 0,42$ ;  $p = 0,01$ ), а у коренных оба эти показателя с возрастом не изменяются. Интересно, что при этом не найдено никаких связей между активностью GPx и содержанием MDA в крови пришлых жителей ( $R = -0,097$ ;  $p = 0,568$ ;  $n = 37$ ), несмотря на противоположные изменения этих показателей с возрастом.

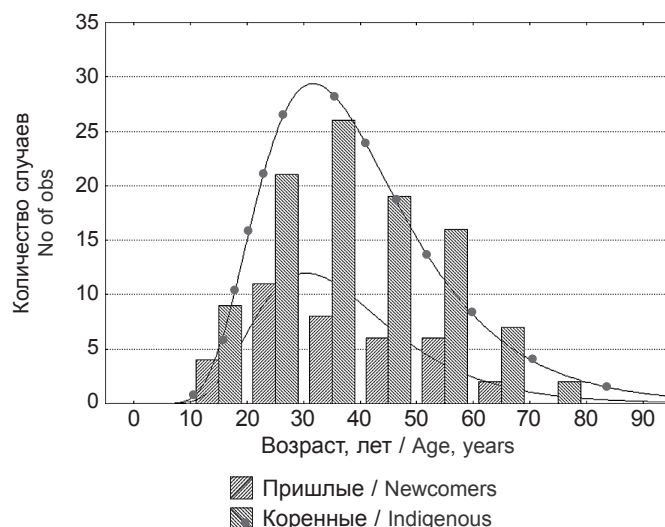


Рис. 2. Гистограммы распределения пришлых и коренных жителей по возрасту (логнормальная аппроксимация).

Fig. 2. Age distribution histograms in newcomer and indigenous inhabitants (lognormal approximation).

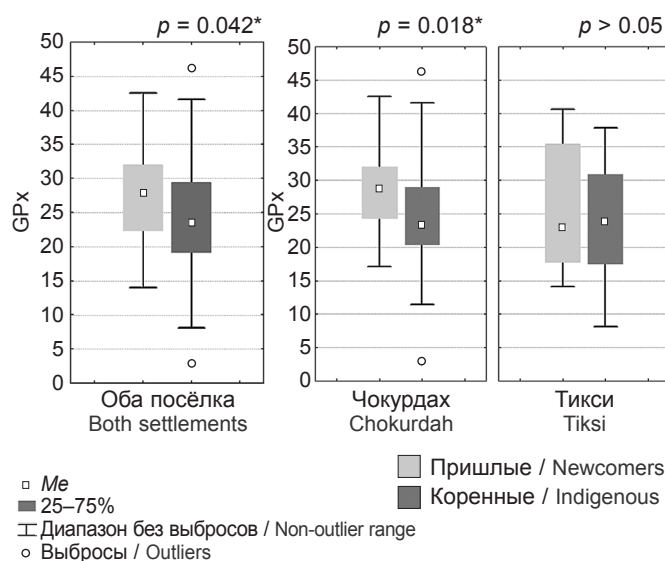


Рис. 3. Активность GPx в лизатах крови пришлых и коренных жителей посёлков Чокурдах и Тикси.

Fig. 3. GPx activity in blood lysates of newcomers and indigenous inhabitants in Chokurdakh and Tiksi settlements.

Таблица 2 / Table 2

Коэффициенты линейной регрессии между показателями окислительного стресса и возрастом обследуемых лиц  
Coefficients of linear regression between the markers of oxidative stress and age of the examined persons

Показатель Markers	Объединённая выборка Consolidated sample		Пришлые жители Newcomers		Коренные жители Indigenous	
	R	p	R	p	R	p
SOD, U/g Hb	-0.254	0.003*	-0.276	0.098	-0.259	0.009*
CAT, mKat/g Hb	-0.196	0.022*	-0.328	0.051	-0.156	0.121
GPx, U/g Hb	0.042	0.630	-0.549	0.001*	0.140	0.164
MDA, nmol/g Hb	0.160	0.061	0.420	0.01*	0.077	0.448

Примечание. \* – достоверные уравнения линейной регрессии ( $p < 0,05$ ).

Note. Asterisks indicate significant equations of linear regression ( $p < 0.05$ ).

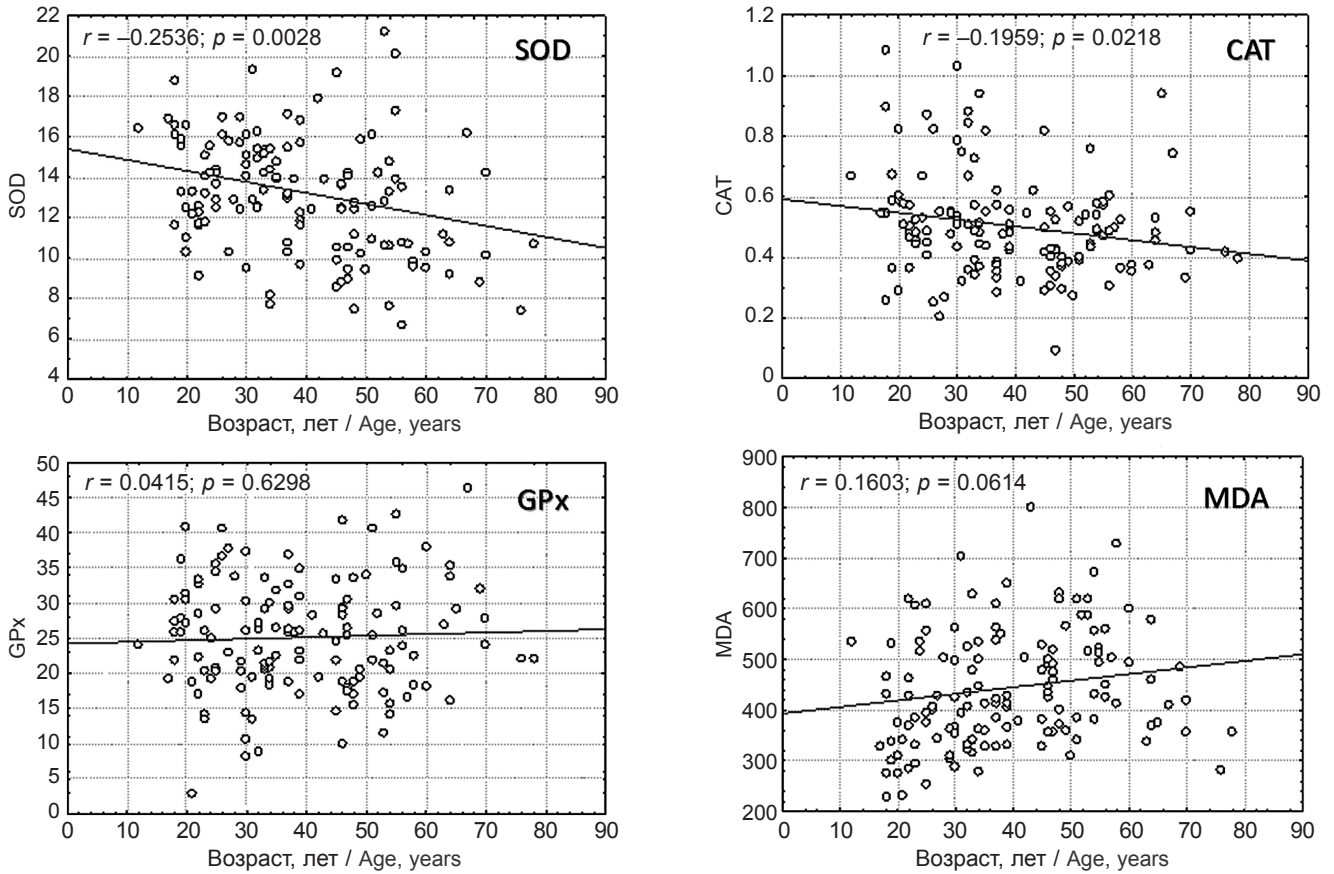


Рис. 4. Возрастные изменения показателей окислительного стресса в полной выборке обследованных лиц ( $n = 137$ ).

Fig. 4. Age-related changes in oxidative stress indices in the complete sample of the examined persons ( $n = 137$ ).

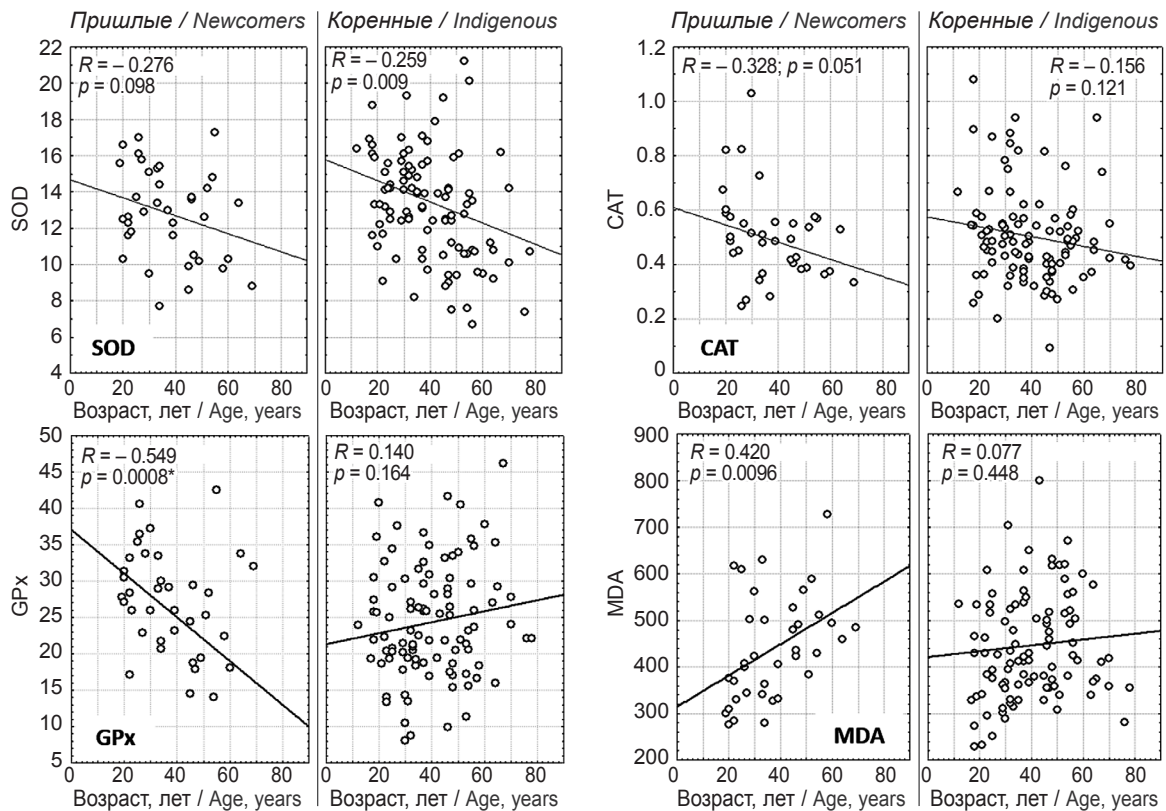


Рис. 5. Возрастные изменения показателей окислительного стресса у пришлых (слева) и коренных (справа) жителей.

Fig. 5. Age-related changes in oxidative stress indices for newcomers (left) and indigenous (right) inhabitants.

## Обсуждение

Таким образом, обнаружены два различия между показателями окислительного стресса коренных и пришлых жителей арктической зоны Якутии, и оба они относятся к активности GPx.

Стандартный вариант математического анализа данных обнаружил только небольшое превышение активности GPx в пробах крови пришлых жителей по сравнению с коренными при одинаковом содержании MDA (см. табл. 1; рис. 3). Иными словами, если не рассматривать возрастные зависимости, то различия между пришлыми и коренными жителями по реакции системы окислительного равновесия на проживание в экстремальных климатических условиях существуют, но они относительно небольшие, и пришлым жителям достаточно только немного увеличить активность GPx, чтобы скомпенсировать более высокую скорость перекисного окисления липидов и получить то же самое положение окислительного равновесия.

В то же время анализ возрастных изменений изученных показателей (см. рис. 5) свидетельствует о том, что и у коренных, и у пришлых жителей с возрастом медленно падает активность SOD и CAT — ферментов, разрушающих избыток активных форм кислорода в момент их образования. Но у пришлых жителей параллельно (и с гораздо большей скоростью) падает ещё и активность GPx — фермента, защищающего «линию фронта» уже на некотором отдалении от этапа генерации активного кислорода путём восстановления окислённых жирных кислот в мембранах клеток. Кроме того, у пришлых жителей с возрастом быстро увеличивается содержание в крови MDA, и хотя на рис. 5 это выглядит последствием снижения активности GPx, корреляционная связь между индивидуальными значениями этих показателей отсутствует. Следовательно, есть ещё какие-то причины возрастного увеличения содержания MDA у пришлых жителей (наряду со снижением активности GPx). В целом считается, что с возрастом активность антиоксидантных ферментов в клетках и тканях организма падает, а содержание продуктов свободнорадикального окисления макромолекул, в том числе и липидов, растёт. Тем не менее экспериментальные данные о возрастных изменениях показателей окислительного стресса у людей противоречивы. Именно для активности GPx они, как правило, не соответствуют общепринятому постулату. Активность SOD в пробах крови людей с возрастом чаще всего падает [24–28] или не меняется [29–32], активность CAT чаще всего не меняется [25, 26, 29, 30] и иногда даже растёт [27, 32], в то время как активность GPx чаще всего растёт [24, 26–28, 30] и гораздо реже не меняется [25, 29] или падает [27, 31, 32]. Содержание в пробах крови продуктов перекисного окисления липидов обычно имеет положительный возрастной тренд, который может быть как достоверным, так и недостоверным [17, 18]. При этом термином «ускоренное старение» (accelerated aging или premature aging) обозначают более выраженные возрастные изменения биохимических маркёров в целевой выборке по сравнению с контрольной или с большинством ранее изученных.

Так, наличие третьей копии гена *SOD1* при стандартном количестве копий гена каталазы вызывает врождённый дисбаланс системы окислительного равновесия у людей с синдромом Дауна, что сопровождается сокращением продолжительности их жизни, развитием патологий пожилого возраста к 30–40 годам и наличием быстрого увеличения содержания MDA в сыворотке крови с возрастом ( $R = 0,49$ ;  $p < 0,005$ ) при отсутствии возрастных изменений этого показателя у братьев и сестёр больных ( $R = 0,14$ ;  $p < 0,47$ ) [33]. Увеличение содержания гидроперекисей липидов в пробах крови пожилых жителей Мехико при отсутствии аналогичных изменений у пожилых жителей сельской провинции Актопан интерпретировано авторами как проявление ускоренного старения населения столицы под влиянием загрязнений атмосферного воздуха [34]. С этой точки зрения

можно достаточно уверенно заключить, что полученные нами данные о снижении активности GPx и увеличении содержания MDA по мере увеличения возраста пришлых жителей Якутии (см. рис. 5) свидетельствуют об ускоренном старении этой категории населения по сравнению с генетически более приспособленными коренными обитателями Арктической зоны.

Поскольку считается, что фенотипические различия между пришлыми и коренными жителями арктических регионов являются проявлением эволюционно обусловленных генетических различий, имеет смысл обсудить, хотя бы предположительно, на какие генетические различия между пришлыми и коренными жителями могут указывать полученные нами данные.

У людей имеется восемь изоферментов GPx (пять селен-зависимых и три селен-независимых), которые кодируются разными генами и различаются по молекулярной структуре, субклеточной локализации, субстратной специфичности и биологической функции. В лизатах цельной крови представлена преимущественно убиквитарная селен-зависимая изоформа GPx1, содержащаяся в большом количестве в эритроцитах. Ген *Gpx1* локализован в 3-й хромосоме, имеет несколько локусов однонуклеотидных замещений в структурной части и промоторе [35, 36] и характеризуется наличием участков связывания как минимум для восьми регуляторных белков, включая хорошо изученные транскрипционные факторы p53, NF-kB, Nrf1/2, AP-1 и ZNF143, гораздо менее изученный OREBP (комплекс белков, регулирующий экспрессию гена *Gpx1* в зависимости от напряжения кислорода в ткани) и специфический для селенопротеидов фактор трансляционного перекодирования SBP2 [35, 37, 38]. В соответствии с современными представлениями геронтологов с возрастом меняется не активность определённых ферментов, в том числе и антиоксидантных, а характер регуляции их активности [39]. Поэтому можно предположить, как один из возможных вариантов, что полученные нами различия возрастных трендов объясняются генетическим полиморфизмом одного или нескольких из вышеперечисленных транскрипционных факторов *Gpx1* (либо их ближайших соседей по регуляторной сети). С другой стороны, учитывая интегральный характер системы окислительного равновесия и её реакцию на любые нарушения гомеостаза, можно с такой же степенью уверенности предположить, что различия возрастных трендов активности GPx отражают суммарный проигрыш пришлого населения Якутии коренному по всем генетическим локусам, отобранным эволюцией как более выгодные для проживания в экстремальных условиях Арктики.

Что касается 20%-го различия сравниваемых выборок по активности GPx, то оно в принципе могло бы объясняться полиморфизмом самого гена *Gpx1* в хорошо изученных локусах *rs1050450* (C → T, Pro198Leu), *rs8179169* (G → C, Arg5Pro) и *rs4991448* (T → C, Leu6Pro) [35–37], если бы не направленность различий. Даже если предположить, что существуют и другие полиморфные локусы гена *Gpx1*, пока ещё не описанные, вряд ли можно представить себе эволюционный механизм, отбирающий людей с пониженной активностью антиоксидантных ферментов для проживания в суровом климате. Поэтому то небольшое достоверное различие, которое мы нашли по активности GPx между коренными и пришлыми жителями, объясняется не генетическим полиморфизмом *Gpx1*, а какими-то другими факторами.

## Заключение

Полученные данные о снижении активности GPx и увеличении содержания MDA в пробах крови по мере увеличения возраста пришлых жителей Якутии свидетельствуют об ускоренном старении этой категории населения по сравнению с генетически более приспособленными коренными обитателями Арктической зоны. Выявленные различия

предположительно ведут к различиям в генетическом полиморфизме транскрипционных факторов *GPx1*, но не самого гена *GPx1*.

Альтернативное объяснение исходит из интегрального характера системы оксидантного равновесия организма и

заключается в предположении о том, что полученные данные отражают суммарный проигрыш пришлого населения Якутии коренному по всем генетическим локусам, отобранным эволюцией как более выгодные для проживания в экстремальных условиях Арктики.

## Литература

(п.п. 1–3, 6, 8, 12, 15–20, 24–39 см. References)

- Порядина Л.Н., Прокопьев И.А., Конорева Л.А., Чесноков С.В., Слепцов И.В., Филиппова Г.В. и др. Адаптационные биохимические механизмы, обеспечивающие устойчивость лишайников к экстремальным условиям среды обитания (обзор). *Природные ресурсы Арктики и Субарктики*. 2018; 26(4): 109–17. <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2018-26-4-109-117> <https://elibrary.ru/fufnrx>
- Ли Н.Г. *Физиологические механизмы адаптации насекомых к холодному и сухому климату Якутии*: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. Казань; 2014. <https://elibrary.ru/zpewcv>
- Малыарчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А., Литвинов А.Н. Распространённость арктического варианта гена *CPT1A* в популяциях коренного населения Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016; 20(5): 571–5. <https://doi.org/10.18699/VJ16.130> <https://elibrary.ru/wycwdb>
- Степанов В.А., Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Казанцев А.Ю., Попович А.А. и др. Поиск генетических маркеров адаптации к климату у населения северной Евразии. *Генетика*. 2017; 53(11): 1–13. <https://doi.org/10.7868/S0016675817110121> <https://www.elibrary.ru/zsugup>
- Казначеев В.П., Куликов В.Ю., Панин Л.Е., Соколов В.П., Ляхович В.В., Шорин Ю.П. и др. *Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт*. Ленинград: Медицина; 1980. <https://elibrary.ru/rzybyn>
- Бойко Е.Р. *Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере*. Екатеринбург; 2005. <https://elibrary.ru/tqogjp>
- Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах. *Экология человека*. 2012; (1): 3–11. <https://elibrary.ru/osklqp>
- Бичкаева Ф.А., Типисова Е.В., Волкова Н.И. Адаптационные изменения гомеостаза холестерина и гормонов системы гипоталамо-гипофиз-щитовидная железа у аборигенного населения Севера. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2013; 47(4): 19–20. <https://elibrary.ru/sypkhp>
- Сирота Т.П. Способ определения антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и химических соединений. Патент РФ 2144674С1; 2000.
- Королюк М.А., Иванова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; (1): 16–9. <https://elibrary.ru/sicxej>
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма*. СПб.: Фолиант; 2000.

## References

- Davies P.L. Ice-binding proteins: a remarkable diversity of structures for stopping and starting ice growth. *Trends Biochem. Sci.* 2014; 39(11): 548–55. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.09.005>
- Sun S., Ding H., Wang D., Han S. Identifying antifreeze proteins based on key evolutionary information. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020; 26(8): 244. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00244>
- Krembs C., Eicken H., Junge K., Deming J.W. High concentrations of exopolymers in Arctic winter sea ice: implications for the polar ocean carbon cycle and cryoprotection of diatoms. *Deep Sea Res. I: Oceanogr. Res. Pap.* 2002; 49(12): 2163–81. [https://doi.org/10.1016/S0967-0637\(02\)00122-X](https://doi.org/10.1016/S0967-0637(02)00122-X)
- Poryadina L.N., Prokop'ev I.A., Konoreva L.A., Chesnokov S.V., Sleptsov I.V., Filippova G.V., et al. Adaptive biochemical mechanisms that ensure resistance of lichens to extreme environmental conditions (review). *Prirodnye resursy Arktiki i Subarktki*. 2018; 26(4): 109–17. <https://doi.org/10.31242/2618-9712-2018-26-4-109-117> <https://elibrary.ru/fufnrx> (in Russian)
- Li N.G. *Physiological mechanisms of insect adaptation to the cold and dry climate of Yakutia*: Diss. Kazan'; 2014. (in Russian)
- Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh P., Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians. *Mol. Biol. Evol.* 2019; 36(2): 315–27. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy211>
- Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A., Litvinov A.N. Distribution of the arctic variant of the *CPT1A* gene in indigenous populations of Siberia. *Vavilovskiy zhurnal genetik i selektsii*. 2016; 20(5): 571–5. <https://doi.org/10.18699/VJ16.130> <https://elibrary.ru/wycwdb> (in Russian)
- Cardona A., Pagani L., Antao T., Lawson D.J., Eichstaedt C.A., Yngvadottir B., et al. Genome-wide analysis of cold adaptation in indigenous Siberian populations. *PLoS One*. 2014; 9(5): e98076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098076>
- Stepanov V.A., Khar'kov V.N., Vagaytseva K.V., Bocharova A.V., Kazantsev A.Yu., Popovich A.A., et al. Search for genetic markers of climatic adaptation in populations of North Eurasia. *Генетика*. 2017; 53(11): 1172–83. <https://doi.org/10.1134/S1022795417110114> <https://elibrary.ru/uxzalk> (in Russian)
- Kaznacheev V.P., Kulikov V.Yu., Panin L.E., Sokolov V.P., Lyakhovich V.V., Shorin Yu.P., et al. *Mechanisms of Human Adaptation in Conditions of High Latitudes [Mekhanizmy adaptatsii cheloveka v usloviyakh vysokikh shirot]*. Leningrad: Meditsina; 1980. <https://elibrary.ru/rzybyn> (in Russian)
- Boyko E.R. *Physiological and Biochemical Foundations of Human Life in the North [Fiziologo-biokhimicheskie osnovy zhiznedeyatel'nosti cheloveka na Severe]*. Ekaterinburg; 2005. <https://elibrary.ru/tqogjp> (in Russian)
- Leonard W.R., Snodgrass J.J., Sorensen M.V. Metabolic adaptations in indigenous Siberian populations. *Annu. Rev. Anthropol.* 2005; 34: 451–71. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.34.081804.120558>
- Khasnulin V.I., Khasnulin P.V. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. *Ekologiya cheloveka*. 2012; (1): 3–11. <https://elibrary.ru/osklqp> (in Russian)
- Bichkaeva F.A., Tipisova E.V., Volkova N.I. Adaptation of cholesterol homeostasis and hormone system of pituitary and thyroid glands in the indigenous population of the North. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2013; 47(4): 19–20. <https://elibrary.ru/sypkhp> (in Russian)
- Olesova L.D., Okhlopova E.D., Grigorieva A.A., Semenova E.I., Krivoshapkina Z.N. Peroxidative intensity in Yakutia residents in zones with a high rate of oncological morbidity. *Yakut Med. J.* 2019; (2): 23–5.
- Nikolaev V.M., Chirikova N.K., Sofronova S.I. Changes in lipid peroxidation indexes of the Republic of Sakha (Yakutia) population depending on residence location. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 2021; 670(1): 1–6.
- Voss P., Siems W. Clinical oxidation parameters of aging. *Free Radic. Res.* 2006; 40(12): 1339–49. <https://doi.org/10.1080/1071576060053859>
- Del Valle L.G. Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans. *Biomed. Pharmacother.* 2010. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2010.09.010>
- Stocks J., Dormandy T.L. A direct thiobarbituric acid-reacting chromogen in human red blood cells. *Clin. Chim. Acta.* 1969; 27(1): 117–20. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(70\)90383-9](https://doi.org/10.1016/0009-8981(70)90383-9)
- Sun N., Zigmun S. An improved spectrophotometric assay for superoxide dismutase based on epinephrine autoxidation. *Analyt. Biochem.* 1978; 90(1): 81–9. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(78\)90010-6](https://doi.org/10.1016/0003-2697(78)90010-6)
- Sirota T.P. Method for determining the antioxidant activity of superoxide dismutase and chemical compounds. Patent RF 2144674C1; 2000. (in Russian)
- Korolyuk M.A., Ivanova I.G., Tokarev V.E. Method for determining catalase activity. *Лабораторное дело*. 1988; (1): 16–9. <https://elibrary.ru/sicxej> (in Russian)
- Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Methods for Assessing Free Radical Oxidation and the Antioxidant System of the Organism [Metody osenki svobodnoradikal'nogo oksileniya i antioksidantnoy sistemy organizma]*. St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian)
- Ceballos-Picot I., Trivier J.M., Nicole A., Sinet P.M., Thevenin M. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin. Chem.* 1992; 38(1): 66–70.
- Andersen H.R., Nielsen J.B., Nielsen F., Grandjean P. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clin. Chem.* 1997; 43(4): 562–8.
- Bolzan A.D., Bianchi M.S., Bianchi N.O. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: influence of sex, age and cigarette smoking. *Clin. Biochem.* 1997; 30(6): 449–54. [https://doi.org/10.1016/S0009-9120\(97\)00047-7](https://doi.org/10.1016/S0009-9120(97)00047-7)
- Inal M.E., Kanbak G., Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin. Chim. Acta.* 2001; 305(1–2): 75–80. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(00\)00422-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(00)00422-8)
- Ozbay B., Dulger H. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in Turkish population: relation to age, gender, exercise, and smoking. *Tohoku J. Exp. Med.* 2002; 197(2): 119–24. <https://doi.org/10.1620/tjem.197.119>
- Bogdanska J.J., Korneti P., Todorova B. Erythrocyte superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in healthy male subjects in Republic of Macedonia. *Bratisl. Lek. Listy*. 2003; 104(3): 108–14.
- Junqueira V.B., Barros S.B., Chan S.S., Rodrigues L., Giavarotti L., Abud R.L., et al. Aging and oxidative stress. *Mol. Aspects Med.* 2004; 25(1–2): 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.02.003>
- Mendoza-Nunez V.M., Ruiz-Ramos M., Sanchez-Rodriguez M.A., Retana-Ugalde R., Munoz-Sanchez J.L. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku J. Exp. Med.* 2007; 213(3): 261–8. <https://doi.org/10.1620/tjem.213.261>
- Cecerska-Heryć E., Krauze K., Szczęśniak A., Goryniak-Mikołajczyk A., Serwin N., Śleboda-Taront D., et al. Activity of erythrocyte antioxidant

## Original article

- enzymes in healthy women depends on age, BMI, physical activity, and diet. *J. Health Popul. Nutr.* 2022; 41(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s41043-022-00311-z>
33. Muchová J., Sustrová M., Garaiová I., Liptáková A., Blážíček P., Kvasnicka P., et al. Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients. *Free Radic. Biol. Med.* 2001; 31(4): 499–508. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00609-8](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00609-8)
  34. Sánchez-Rodríguez M.A., Retana-Ugalde R., Ruíz-Ramos M., Muñoz-Sánchez J.L., Vargas-Guadarrama L.A., Mendoza-Núñez V.M. Efficient antioxidant capacity against lipid peroxide levels in healthy elderly of Mexico City. *Environ. Res.* 2005; 97(3): 322–9. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2004.05.006>
  35. Lubos E., Loscalzo J., Handy D.E. Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15(7): 1957–1997. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>
  36. Almondes K.G.S., Cardoso B.R., Cominetti C., Nogueira N.N., Marreiro D.N., Oliveira T.F., et al. The redox balance of healthy Brazilian adults is associated with GPX1 Pro198Leu and -602 A/G polymorphisms, selenium status, anthropometric and lifestyle parameters. *Food & Function.* 2018; 9(10): 5313–22. <https://doi.org/10.1039/C8FO01621F>
  37. Zhao Y., Wang H., Zhou J., Shao Q. Glutathione peroxidase GPX1 and its dichotomous roles in cancer. *Cancers (Basel).* 2022; 14(10): 2560. <https://doi.org/10.3390/cancers14102560>
  38. Merante F., Altamentova S.M., Mickle D.A., Weisel R.D., Thatcher B.J., Martin B.M., et al. The characterization and purification of a human transcription factor modulating the glutathione peroxidase gene in response to oxygen tension. *Mol. Cell. Biochem.* 2002; 229(1-2): 73–83. <https://doi.org/10.1023/a:1017921110363>
  39. Kitani K. What really declines with age? The Hayflick Lecture for 2006 35<sup>th</sup> American Aging Association. *Age (Dordr.).* 2007; 29(1): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11357-006-9014-8>