

УДК 616.8-085.2/.3

С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева, А.Л. Данилова, Х.А. Куртанов, Н.Р. Максимова, С.И. Софронова

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *VKORC1* И *CYP2C9*, ВЛИЯЮЩИХ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ, У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Получены предварительные данные о частоте носительства полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на метаболизм антикоагулянтной терапии, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения коренного этноса азиатской расы и европеоидной расы в Якутии. В группе из 15 больных исследовано носительство аллелей *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) и вариантов полиморфизма *C1173T* (rs9934438) гена *VKORC1*, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину. Генотипирование *CYP2C9* выявило 3 случая гетерозиготного носительства *CYP2C9*1*2*. Носители аллельного варианта *CYP2C9*3* в данной группе не были выявлены. Генотипирование *VKORC1* выявило 4 случая гетерозиготного носительства *1173CT* гена *VKORC1*. Среди пациентов коренного этноса азиатской расы установлено в 22,2% носительство аллеля *CYP2C9*2* и в 22,2% аллеля Т полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1*. Применение генетического тестирования полиморфных вариантов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, в том числе аллеля *CYP2C9*2*, рекомендуется для персонализированной профилактики кардиоэмболического инсульта в условиях Якутии.

Ключевые слова: полиморфизм гена *VKORC1*, полиморфизм гена *CYP2C9*, кардиоэмболический инсульт, варфарин.

Preliminary data of the frequency of genetic variants *VKORC1* and *CYP2C9*, affecting sensitivity to anticoagulant therapy, in Asian indigenous and Caucasian patients with acute ischemic stroke in Yakutia is presented in this article. The frequencies of increased warfarin sensitivity alleles *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) and *C1173T* *VKORC1* (rs9934438) polymorphism's variants were determined in the group of 15 patients. *CYP2C9* genotyping revealed 3 heterozygous for *CYP2C9*1*2*. The allelic variant *CYP2C9*3* have not been identified in this group. *VKORC1* genotyping revealed 4 heterozygous for *1173CT* *VKORC1*. There were 22.2% carrier with allele *CYP2C9*2* and 22.2% with T allele of *C1173T* *VKORC1* polymorphism among Asian indigenous patients. Genotyping of *VKORC1* and *CYP2C9*, including *CYP2C9*2* allele, is recommended for personified prevention of the cardioembolic stroke in Yakutia.

Keywords: *VKORC1* gene polymorphism, *CYP2C9* gene polymorphism, cardioembolic stroke, warfarin.

Введение. Для первичной и вторичной профилактики инсульта при определенных клинических ситуациях применяются оральные антикоагулянты. Варфарин является наиболее распространенным препаратом из этой группы, прием которого в адекватной дозе значительно снижает риск кардиоэмболических ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак [2, 7]. Эффективность непрямых антикоагулянтов для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий намного выше, чем эффективность антиагрегантов (снижение риска заболевания на 64 и 22% соответственно) [8]. Терапевтический эффект препарата зависит от многих факторов, в том

числе от индивидуальных особенностей пациента (например, массы тела, пола, этнической принадлежности), от диеты, приема медикаментов, функционального состояния печени и почек, а также от других факторов.

Установлено, что чувствительность к варфарину в определенной степени зависит от генетических факторов, например вариантов генотипов изоформы *CYP2C9* цитохрома P450 и одной субъединицы витамин-К-эпоксид-редуктазного комплекса *VKORC1* [9].

От мутаций гена *VKORC1* зависит восприимчивость к варфарину [10]. Полиморфный вариант *C1173T* гена *VKORC1* ассоциирован с повышенной чувствительностью индивидов к варфарину. Носителям мутантного аллеля *1173T* гена *VKORC1* требуются более низкие дозы варфарина по сравнению с носителями аллеля *1173C* *VKORC1*, при этом средняя ежедневная доза снижается на 43% для гомозиготных носителей аллеля *1173TT* гена *VKORC1* и на 22% для гетерозиготных носителей *1173CT* гена *VKORC1* [1]. Обнаружены межрасовые различия в частоте носительства вариантов данного гена, которые обуславливают различную чувствительность к варфарину, например у афроамериканцев (относительная устойчивость) и у азиатов (относительная чувствительность) [4]. С одной стороны, низкодозовый гаплотип *VKORC1*

приводит к быстрому достижению целевого уровня МНО (международное нормализованное отношение), с другой – быстрее достигается МНО более 4, что связано с риском геморрагических осложнений [6].

Варианты генотипов изоформы *CYP2C9* цитохрома P450 также признаны в настоящее время наиболее клинически значимыми факторами для диагностики чувствительности к варфарину. Аллели *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* ассоциированы с медленным метаболизмом препарата [13]. Частота «медленных» аллелей гена *CYP2C9* варьирует в широких пределах в различных этнических группах [3, 11]. Полиморфизмы гена *CYP2C9* также влияют на время достижения МНО > 4 [6].

Межрасовые различия в частоте носительства «дефектных» аллелей, влияющих на метаболизм варфарина, требуют учета данного фактора при терапии варфарином. Так, представителям азиатской расы рекомендуют более низкие средние дозы варфарина, в то время как представителям черной расы – более высокие средние дозы для получения терапевтического уровня МНО [12].

Цель исследования: изучить частоту аллельного носительства полиморфизмов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на метаболизм варфарина,

ЧУГУНОВА Саргылана Афанасьевна – к.м.н., доцент МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, sargys@mail.ru; **НИКОЛАЕВА Татьяна Яковлевна** – д.м.н., проф., зав. кафедрой МИ СВФУ, tyanic@mail.ru; **ДАНИЛОВА Анастасия Лукична** – к.б.н., н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, anadaniilova@yandex.ru; **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, н.с. МИ СВФУ, hariton_kurtanov@mail.ru; **МАКСИМОВА Надежда Романовна** – д.м.н., проф., зав. лаб. и зав. курсом МИ СВФУ, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, podan@yandex.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., зав. отделом ЯНЦ КМП СО РАМН, sara2208@mail.ru.

у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения азиатской и европеоидной рас в Якутии.

Материал и методы исследования. Обследована группа из 15 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, в острой стадии, находившихся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре (г. Якутск) в 2013 г. и получивших терапию варфарином с целью вторичной профилактики инсульта. Диагноз был подтвержден данными неврологического осмотра, анамнеза, нейровизуализацией. Компьютерная томография (КТ) головного мозга проводилась на 64-срезовом мультиспиральном томографе Siemens SOMATOM Definition AS, данные интерпретировались врачом-рентгенологом. Ультразвуковое исследование сердца и брахиоцефальных сосудов проводилось на аппарате AcusonS 2000 (SiemensAG) врачом УЗИ-диагностики. Исследовались коагулирующие свойства крови (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), общий анализ крови, электрокардиограмма. У пациентов было получено информированное согласие на проведение генетического исследования.

Генетическое исследование проводилось в учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» Клиники медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова. Выделение ДНК проводили с помощью набора ExtraGene (Германия) и фенол-хлороформного метода. Генетическое типирование *CYP2C9*2* (rs1799853), *CYP2C9*3* (rs1057910) и *VKORC1 C1173T* (rs9934438) проведено с помощью ПЦР-наборов НПФ «Литех» (Москва).

Результаты и обсуждение. В обследованной группе (n=15) было 7 пациентов мужского пола (46,7%). Средний возраст – 65 лет (min – 41, max – 81). По этническому составу больные распределились следующим образом: 9 чел. (60%) азиатской расы коренной

этнической принадлежности (саха), 5 чел. (33,3) – европеоидной и прочие – 1 чел. (6,7%). У 13 пациентов (86,7%) был диагностирован ишемический инсульт, у 2 (13,3%) – транзиторная ишемическая атака. В обследованной группе кроме того диагностированы: фибрилляция предсердий – 11 случаев (73,3%), пороки сердца – 4 (26,7), в том числе оперированные клапаны сердца – 2 (13,3), хроническая ревматическая болезнь – 5 (33,3), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 9 (60,0), инфаркт миокарда – 1 (6,7), артериальная гипертензия – 13 (86,7), сахарный диабет – 3 (20,0), расширение полостей сердца – 9 (60,0), деформирующий остеоартроз – 1 (6,7%). Пациенты не имели противопоказаний к назначению антикоагулянтной терапии, в том числе гематологических заболеваний, эрозивно-язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, печеночной или почечной недостаточности в стадии декомпенсации, геморрагического инсульта в анамнезе, выраженной степени артериальной гипертензии на момент обследования.

По результатам генотипирования полиморфизмов гена *CYP2C9* в большинстве случаев выявлены гомозиготные аллельные носители *CYP2C9*1* (n=12, 80%) (таблица). Гетерозиготные носители *CYP2C9*2* выявлены в 3 случаях (20%), все они являлись носителями варианта *CYP2C9*1/*2*. Носители аллельного варианта *CYP2C9*3* в данной группе не были выявлены.

Генотипирование *C1173T* в гене *VKORC1* установило, что гомозиготными носителями варианта *C* были 11 пациентов (73,3%). Гетерозиготы данного полиморфизма *C/T* были выявлены в 4 случаях (26,7%). Гомозиготных носителей аллеля *T* в данной группе не найдено.

Таким образом, в обследуемой группе доля носителей аллелей, ассоциированных с повышенной чувствительностью к варфарину, составила 40% (n=6), в том числе 4 гетерозиготных носителя аллеля *T* полиморфизма

C1173T гена *VKORC1* (26,7%) и 3 носителя генотипа *CYP2C9*2* (20%), при этом 1 пациентка являлась носителем «дефектных» аллелей обоих генов.

Из числа носителей «дефектных» аллелей было 4 пациента азиатской расы коренной этнической принадлежности (генотип *CYP2C9*1/*2* (n=2; 22,2% от общего числа пациентов данного этноса) и генотип *C/T* полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1* (n=2; 22,2%), а также 2 пациента европеоидной расы, один из которых был носителем двух «дефектных» аллелей (генотип *C/T* полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1* (n=1; 20%)).

Установлено, что существуют межэтнические различия в носительстве вариантов гена *CYP2C9*. Так, по данным [5], в корейской популяции аллельный вариант *CYP2C9*3* встречается реже по сравнению с европейской. Аллельный вариант *CYP2C9*2* отсутствует в популяциях Восточной Азии, включая корейцев, или присутствует в небольшой части случаев и является более редким, чем аллельный вариант *CYP2C9*3*. В соответствии с этим был сделан вывод об отсутствии необходимости в рутинном генотипировании аллеля *CYP2C9*2* в данной популяции [5]. Наши данные, напротив, подтверждают необходимость типирования аллеля *CYP2C9*2* для исследования индивидуальной чувствительности к варфарину у представителей коренного этноса азиатской расы Якутии.

Приводим два примера сопоставления данных генотипирования по исследуемым полиморфизмам генов *CYP2C9* и *VKORC1* с динамикой коагулирующих свойств крови при лечении варфарином у больных с острыми ишемическими цереброваскулярными событиями. Данные случаи приведены с учетом показателей демографических и лабораторных данных, сопутствующих заболеваний, вредных привычек, медикаментозной терапии, начальной дозы варфарина.

Распределение частоты генотипов исследуемых полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1* в зависимости от этнического и гендерного признаков

Этническая принадлежность	Гендерный признак	Генотип			
		<i>CYP2C9*1/*1</i>	<i>CYP2C9*1/*2</i>	<i>VKORC11173 C/C</i>	<i>VKORC11173 C/T</i>
Коренной этнос азиатской расы (n=9) (абс.)	Мужчины	3	1	3	1
	Женщины	4	1	4	1
Европеоидная раса (n=5) (абс.)	Мужчины	3	0	3	0
	Женщины	1	1	0	2
Прочие (n=1) (абс.)	Женщины	1	0	1	0
Всего (абс., %)	15 (100)	12 (80)	3 (20)	11 (73,3)	4 (26,7)

Клиническое наблюдение 1. Пациент Р., 68 лет, русский, мужской пол, диагноз: ишемический инсульт в бассейне левой задней мозговой артерии (кардиоэмболический вариант). ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. ПИКС неизвестной давности (передней и нижней стенок). Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант. ППС. Недостаточность МК 1 степени (ст.), ТК 1 ст. Вторичная дилатация обеих предсердий сердца. ХСН II А ст. II ФК (по NYHA). Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония III ст., риск ССО 4. ГЛЖ. Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз аорты, створок АК, МК. Состояние после перенесенного ишемического инсульта (2012 г). Деформирующий остеоартроз голеностопных суставов. ФНС 1 ст.

Рост 175 см, масса тела 95 кг. Не курит. Прием препаратов: амиодарон, противогрибковые препараты, сульфаниламиды на момент исследования – не принимает, статины – принимает аторис в дозе 20 мг, а также препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) 75 мг в сутки. Исходное МНО (до применения варфарина) – 1,14. Тромбоциты – $242 \times 10^9/L$, ПТИ – 82,1%, АЧТВ – 29,7, начальная доза варфарина – 2,5 мг. Генотип: *CYP2C9*1/*1*; сочетание аллелей *C/C* полиморфизма *C1173T* (rs9934438) в гене *VKORC1*.

У пациента Р. значение МНО не достигло «терапевтического диапазона» на начальной дозе варфарина 2,5 мг в сутки (МНО менее 2,0). Низкая доза антикоагулянта была назначена в связи с необходимостью приема препарата НПВС из-за заболевания суставов. Значение МНО на 8-е сутки терапии оставалось низким и составило 1,21, в связи с чем в дальнейшем была проведена коррекция дозы препарата.

Клиническое наблюдение 2. Пациент М., 72 года, саха, женский пол, диагноз: транзиторная ишемическая атака в вертебро-базиллярном бассейне. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолический вариант. Вторичная дилатация полостей сердца. Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония III ст., риск ССО 4. ГЛЖ. ХСН II А ст. II ФК (по NYHA). Мультифокальный атеросклероз. Атеросклероз аорты, створок АК, МК. Дисциркуляторная энцефалопатия 1-2 степени. Рост 164 см, масса тела 67 кг. Не курит. Прием препаратов: амиодарон, противогрибковые препараты, сульфаниламиды на момент исследования – не принимает, статины

принимает аторис в дозе 20 мг. Исходное МНО (до применения варфарина) – 1,13, тромбоциты – $159 \times 10^9/L$, ПТИ – 81,1%, АЧТВ – 25, начальная доза варфарина – 2,5 мг. Генотип: *CYP2C9*1/*2*; сочетание аллелей *C/C* полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1*.

У пациентки М. начальная доза варфарина также составила 2,5 мг в сутки. Наблюдалось достижение «терапевтического диапазона» МНО к 7-м суткам (значение МНО 2,26). В последующем по окончании стационарного лечения больная была выписана на амбулаторное лечение с рекомендацией приема варфарина 2,5 мг в сутки под лабораторным контролем МНО. В течение 6 мес. у данной больной значение МНО в пределах 2,21–2,76 при ежедневном приеме 2,5 мг варфарина 1 раз в сутки.

Приведенные клинические примеры демонстрируют различную динамику коагулирующих свойств крови в ответ на идентичную дозу препарата в первые несколько суток терапии варфарином. У пациентки М. (клиническое наблюдение 2) с генотипом *CYP2C9*1/*2* с функционально «дефектным» аллелем и, соответственно, замедленным метаболизмом варфарина, наблюдалось более быстрое достижение «терапевтического порога» МНО. «Замедленный метаболизм» варфарина приводит к тому, что сохраняется длительное время состояние гипокоагуляции. Носительство данного генотипа предполагает склонность к геморрагическим осложнениям [6], поэтому рекомендуется назначать таким пациентам низкие дозы варфарина. У данной пациентки длительное время (6 мес.) терапевтический эффект (значение МНО от 2,0 до 3,0) достигался при приеме низкой дозы варфарина (2,5 мг). Чтобы избежать передозировки, ведущей к кровотечениям, при лечении данной пациентки (носителя генотипа *CYP2C9*1/*2*) целесообразно тщательно контролировать уровень МНО.

У пациента Р. не было выявлено «дефектных» аллелей исследуемых полиморфизмов (генотип *CYP2C9*1/*1*; *1173CC VKORC1*). Значение МНО в первые дни терапии варфарином 2,5 мг оставалось низким и не достигло «терапевтического порога» на данной дозе. Носительство данного генотипа ассоциировано с более «быстрым» метаболизмом варфарина и, соответственно, с более быстрой элиминацией препарата, соответственно, данному пациенту требуется более высокая доза препарата.

Для оптимизации подбора стартовой дозы варфарина в последнее

время рекомендуется проведение генетических тестов. Например, согласно данным [14], алгоритм, включающий генетическое типирование генов *CYP2C9* и *VKORC1*, улучшает прогноз оптимальной дозы препарата в сравнении с алгоритмами, основанными исключительно на клинических и демографических факторах.

Закключение. Получены предварительные данные о частоте носительства генетических вариантов *VKORC1* и *CYP2C9*, влияющих на чувствительность к антикоагулянтной терапии, у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения коренного этноса азиатской расы и европеоидной расы в Якутии. В обследуемой группе носители генотипов *VKORC1* и *CYP2C9*, определяющих повышенную чувствительность к варфарину, составили 40%. Среди пациентов коренного этноса азиатской расы установлено в 22,2% носительство аллеля *CYP2C9*2* и в 22,2% аллеля *T* полиморфизма *C1173T* гена *VKORC1*.

У больных, получающих варфарин с целью вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта, контроль динамики коагулирующих свойств крови с учетом данных генотипирования по аллельным полиморфизмам генов *CYP2C9* и *VKORC1* способствует безопасности и эффективности терапии. При этом необходимо учитывать наличие сопутствующих факторов, влияющих на метаболизм препарата, включая прием медикаментов, сопутствующие заболевания, пол, этническую принадлежность. Применение генетического тестирования полиморфных вариантов генов *VKORC1* и *CYP2C9*, в том числе *CYP2C9*2*, рекомендуется для персонифицированной профилактики кардиоэмболического инсульта в условиях Якутии.

Литература

1. A polymorphism in the *VKORC1* gene is associated with an interindividual variability in dose-anticoagulant effect of warfarin / G. D'Andrea, R.L. D'Ambrosio, P. Di Perna [et al.] // Blood. – 2005. – V.105 (2). – P.645 – 649.
2. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) / D.E. Singer, G.W. Albers, J.E. Dalen [et al.] // Chest. – 2008. – V.133. Suppl. 6. – P.546 – 592.
3. Detection of *CYP2C9* polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese / S.L.Wang, J. Huang, M.D. Lai, J.J. Tsai // Pharmacogenetics. – 1995. – V.5. – P.37 – 42.
4. Effect of *VKORC1* haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose / M. J. Rieder, A.P. Reiner, B.F. Gage [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – V.352 (22). – P. 2285 – 2293.

5. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population / Y.R. Yoon, J.H. Shon, M.K. Kim [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2001. – V. 51(3). – P. 277 – 280.
6. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. / U. I. Schwarz, M. Ritchie, Y. Bradford [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358 (10). – P. 999 – 1008.
7. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack / K.L. Furie, S.E. Kasner, R.J. Adams [et al.] // Stroke. – 2011. – V. 42. – P.227– 276.
8. Hart, R.G. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have

nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann. Intern Med. – 2007. – V.146 (12). – P.857 – 867.

9. Meschia, J.F. Advances in genetics 2010 / J.F. Meschia // Stroke. – 2011. – V.42. – P. 285 – 287.

10. Mutations in *VKORC1* cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type / Rost S., Fregin A., Ivaskevicius V. [et al.] // Nature. – 2004. – V. 427. – P.537 – 541.

11. Nasu, K. Genetic analysis of *CYP2C9* polymorphism in a Japanese population / K. Nasu, T. Kubota, T. Ishizaki // Pharmacogenetics. – 1997. – V.7 (5). – P.405 – 409.

12. Population variation in *VKORC1* haplotype structure / S. Marsh, C.R. King, R.M. Porche-Sorbet. [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2006. – V.4 (2). – P.473 – 474.

13. Sanderson, S. *CYP2C9* gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGenet systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // Genet Med. – 2005. – 7(2) – P.97 –104.

14. Warfarin pharmacogenetics: a single *VKORC1* polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups / N.A. Limdi, M. Wadelius, L. Cavallari [et al.] // Blood. – 2010. – V. 115 (18). – P.3827– 3834.

УДК 575:616.379-008.64 (=512.157)

Т.М. Сивцева, А.И. Акимов, В.Л. Осаковский,
Л.Г. Гольдфарб

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТА *LPL*rs320 ГЕНА ЛИПОПРОТЕИН- ЛИПАЗЫ В РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ

В статье приводится сравнение частот аллелей SNP (G/T) гена *LPL* rs320, вносящего основной вклад в развитие предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции, с распределением аллельных вариантов данного SNP в других мировых популяциях. Также исследован уровень глюкозы крови, систолического артериального давления и индекса массы тела в зависимости от генотипа варианта rs320 *LPL* у больных сахарным диабетом 2 типа и здоровых лиц якутской этнической группы. Полученные данные свидетельствуют о том, что в якутской популяции наибольшее распространение получил аллель G варианта rs320 *LPL*, с которым связан сниженный риск развития дислипидемии и метаболического синдрома в условиях традиционного питания на Севере.

Ключевые слова: ген *LPL* rs320, липопротеинлипаза, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, генетическая предрасположенность.

The article presents a comparison of allele frequencies SNP (G / T) gene *LPL* rs320, which contributes to the development of a predisposition to type 2 diabetes mellitus in the Yakut population, with distribution of allelic variants of this SNP in other world populations. Also the authors studied the blood glucose level, systolic blood pressure and body mass index, depending on the variant genotype rs320 *LPL* in patients with type 2 diabetes and healthy individuals of the Yakut ethnic group. The obtained during the study data indicate that in the Yakut population allele G variant rs320 *LPL* is most prevalent, with which a reduced risk of dyslipidemia and metabolic syndrome under the conditions of traditional nutrition type in the North with a high content of proteins and lipids is associated.

Keywords: gene *LPL* rs320, lipoprotein lipase, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, genetic predisposition.

Изменившийся коренным образом за последние десятилетия образ жизни современного человека обуславливает широкое распространение заболеваний, связанных с обменными нарушениями, таких как метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД2). В понимании молекулярных механизмов, приводящих к нарушению обменных процессов, которые складывались тысячелетиями приспособления человека к условиям окружающей среды, важную роль играют генетические исследования, выявляющие особенности полиморфизма генов, участвующих в основных метаболи-

ческих процессах. Якутия отличается своими экстремальными климатическими условиями, своеобразием традиционного образа жизни и рациона питания коренного населения. Изучение полиморфизма генов в сравнительном аспекте с другими популяциями, проживающими в иных условиях, будет способствовать более глубокому пониманию изменений, происходящих в метаболизме современного человека.

Одним из важных генов, связанных с нарушением липидного обмена и риском метаболического синдрома, является ген *LPL*, кодирующий ключевой фермент жирового обмена, – липопротеинлипазу. Ранее нами было выявлено, что полиморфный участок гена *LPL* rs320 вносит основной вклад в предрасположенность к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции [1]. Ген *LPL* расположен на 8-й хромосоме – 8p22. К настоящему времени идентифицировано более 100 мутаций, многие из которых ассоциированы со снижением ферментативной активности *LPL* [11]. Полиморфизм гена

ассоциирован с дислипидемией: высоким уровнем триглицеридов, низким уровнем липопротеидов высокой плотности, а также с высоким уровнем артериального давления (АД) [5, 7, 8, 10]. Отмечается связь гена с инсулинорезистентностью и диабетом 2-го типа [13].

В данной статье представлено сравнение частоты встречаемости аллельных вариантов гена *LPL* rs320 в разных популяциях, в том числе якутской. Приводятся данные о влиянии генотипов гена на уровень глюкозы крови, систолического артериального давления и индекс массы тела в якутской популяции.

Материалы и методы. Исследование включало 344 чел. коренных жителей Центральной Якутии, из них 194 больных СД2 и 150 – не состоящие в родстве с больными и не страдающие СД2. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов рассчитывался по формуле ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Артериальное давление измерялось двукратно ртутным сфигмоманометром

НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова:
СИВЦЕВА Татьяна Михайловна – к.б.н.,
с.н.с., tm.sivtseva@s-vfu.ru, **АКИМОВА**
Алена Ивановна – м.н.с., **ОСАКОВСКИЙ**
Владимир Леонидович – к.б.н., зав. лаб.,
iz_labgene@mail.ru; **ГОЛЬДФАРБ Лев Гер-**
цевич – д.м.н., руковод. лаб. Института
неврологических заболеваний и инсультов
Национальных институтов здоровья США,
г. Бетесда.