

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.

на правой руке в положении сидя. Измерение уровня глюкозы капиллярной крови проводилось при помощи глюкометра ACCU-CHEK, ADVANTAGE, and SOFTCLIX are trademarks of a Member of the Roche Group.

ДНК пациентов была изолирована из белых клеток крови по методике Wizard® Genomic (Promega, Madison, WI). Генотипирование было выполнено в Институте неврологических заболеваний и инсультов Института здоровья США (Бетезда) по методике, подробно описанной в [1].

Все участники исследования давали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП СО РАМН (протокол №5 от 21 июня 2006 г.)

В нашем исследовании количественные показатели содержания глюкозы в крови, АД и ИМТ не имели нормального распределения и описаны в виде медианы и межквартильного размаха (Me (25-75%)). Сравнение частоты аллеля гена *LPL* rs320 в разных популяциях проводили сравнением границ 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ). Ассоциацию вариантов гена *LPL* с уровнем глюкозы и артериального давления выявляли с использованием непараметрических критериев Краскела-Уоллиса.

Результаты и обсуждение. В европейских популяциях минорным аллелем *LPL* SNP (G/T) rs320 является аллель G, частота его оценивается от 24 до 32% [3, 9, 12]. С этим аллелем гена связывается высокая активность фермента. Данные распространенности генотипов и аллелей этого гена в азиатской, индийской и арабской популяциях не отличаются от европейских (табл.1). Наиболее высокая частота аллеля G среди здоровых лиц выявлена в Саудовской Аравии [4].

Для сравнения частоты минорного аллеля полиморфного участка *LPL* rs320 нами вычислен 95%-ный ДИ доли минорного аллеля в некоторых популяциях. Частота минорного аллеля G в китайской популяции в одном из исследований составляет 19,7%, в испанской средиземноморской популяции 32,0%, в Саудовской Аравии 37,6%. В наших исследованиях якутской популяции частота этого аллеля среди больных СД2 составляет 21%, а в контрольной группе 54% (табл.2). Сравнение границ 95%ДИ у здоровых лиц показывает, что якутская популяция отличается по аллельной частоте

гена *LPL* (rs 320) от других мировых популяций.

По данным литературы, патологической аллелью полиморфного участка гена *LPL* rs320 является аллель T, с которой ассоциируется высокий уровень триглицеридов и низкий – липопротеидов высокой плотности [2,3,5,8].

Для оценки влияния вариантов гена *LPL* в якутской популяции на уровень глюкозы крови, систолического артериального давления (САД) и ИМТ про-

веден анализ этих показателей в зависимости от генотипа SNP (G/T) rs320. Результаты показывают статистически значимые различия у лиц с разными генотипами по уровню глюкозы, САД и ИМТ (табл.3). Однако рассмотрение этих показателей внутри группы больных СД2 и здоровых лиц не выявляет значимых отличий (табл. 4, 5). Различия в уровне глюкозы всей выборки связаны с тем, что первоначально для исследования были отобраны боль-

Таблица 1

Частота минорного аллеля (G) гена *LPL* rs320 в различных мировых популяциях

Популяция	Частота минорного аллеля (G), %	Число пациентов	Ссылка	95%ДИ частоты минорного аллеля, %
Китай	19,7	654	[13]	17,6-21,9
Канада	24	334	[9]	21-27
Индия	24,6	1015	[2]	
Китай	25	56	[6]	
Испания	32	1029	[3]	30-34
Саудовская Аравия	37,6	65	[4]	29,5-46,6
Сводные данные 19 исследований – европейская раса	29,1	3540	[12]	
Сводные данные 4 исследований – азиатская раса	28,9	479	[12]	

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов гена *LPL* (rs 320) у больных СД2 и здоровых лиц якутской популяции

	Аллель				Генотип					
	G		T		GG		GT		TT	
	%	95%ДИ	%	95%ДИ	n	%	n	%	n	%
Здоровые	53,8	49,6-57,9	46,2	42,0-50,4	117	42,4	63	22,8	96	34,8
Больные СД2	21,1	17,3-25,3	78,9	74,6-82,7	4	1,9	78	38,2	122	59,8

Таблица 3

Уровень глюкозы в крови, САД и ИМТ в зависимости от генотипа *LPL* rs320 в выборке, включающей больных СД2 и здоровых лиц якутской популяции

Генотип <i>LPL</i> rs320	Глюкоза, ммоль/л		САД, мм рт.ст.		ИМТ	
	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n
GG	4,95 (4,55-5,6)	52	140 (130-150)	50	25,13 (23,1-26,5)	48
GT	9,3 (5,3-13,3)	85	147,5 (135-160)	96	26,37 (25,0-29,3)	84
TT	8,4 (5,6-14)	129	150 (140-170)	127	27,08 (24,5-30,2)	96
p	0,0000		0,0005		0,0014	

Таблица 4

Уровня глюкозы в крови, САД и ИМТ в зависимости от генотипа *LPL* rs320 у больных СД2 якутской популяции

Генотип <i>LPL</i> rs320	Глюкоза, ммоль/л		САД, мм рт.ст.		ИМТ	
	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n
GG	15,5 (10,1-18,5)	4	150 (135-170)	4	25,2 (23,7-30,0)	3
GT	12,2 (9,1-14,8)	56	150 (130-165)	96	26,7 (25,7-29,9)	53
TT	12,1 (7,4-15,0)	95	160 (140-170)	109	27,8 (25,5-32,0)	75
p	0,48		0,41		0,49	

Таблица 5

Уровень глюкозы в крови, САД и ИМТ в зависимости от генотипа *LPL* rs320 у здоровых лиц якутской популяции

Генотип <i>LPL</i> rs320	Глюкоза, ммоль/л		САД, мм рт.ст.		ИМТ	
	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n	Me (25-75%)	n
GG	4,8 (4,4-5,4)	48	140 (130-150)	46	25,1 (23,0-26,4)	45
GT	5,0 (4,2-5,4)	29	140 (140-150)	29	25,6 (22,9-27,4)	31
TT	5,2 (4,8-5,7)	34	140 (130-150)	18	23,7 (22,9-26,1)	21
p	0,07		0,37		0,47	

ные с диагностированным СД2, т.е. с высоким уровнем глюкозы крови. Тем не менее и в группе контроля также прослеживается тенденция связи генотипа ТТ с более высоким уровнем глюкозы, хотя и статистически незначимой (табл.5).

ИМТ также ассоциирован с генотипом *LPL* rs320 в совместной выборке больных и здоровых лиц (табл.3). Наиболее высокий ИМТ выявлен у носителей генотипа ТТ среди больных СД2 (табл.4).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что в якутской популяции с наибольшей частотой встречается аллель G варианта rs320 *LPL* (54%), с которым связан сниженный риск развития дислипидемии в условиях традиционного (липидно-белкового) питания на Севере.

С аллелью Т rs320 гена *LPL* связано развитие предрасположенности к избыточной массе тела, приводящей к развитию метаболического синдрома

и СД2. Для более глубокого понимания влияния гена на метаболические процессы и его роли в патогенезе СД2 требуются дальнейшие исследования репрезентативной выборки здоровых лиц.

Литература

1. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / Осаковский ВЛ, Гольдфарб ЛГ, Климова ТМ [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №2. – С. 98-102.
Metabolic syndrome in aboriginal population of Yakutia / Osakovskij V.L., Goldfarb L.G., Klimova T.M. [et al.] // Yakut Medical Journal. – 2010. – № 2. – p. 98-102.
2. Association of lipoprotein lipase Hind III and Ser 447 Ter polymorphisms with dyslipidemia in Asian Indians / Radha. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. – 97. – P. 1337-1342.
3. Associations of *LPL* and *APOC3* gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the *APOE* locus / Corella D, Guillén M, Sáiz C, [et al.] // J Lipid Res. – 2002. – 43. – 416-427.
4. DNA Polymorphisms of the Lipoprotein Lipase Gene and Their Association with Coronary

Artery Disease in the Saudi Population / Al-Jafari A. [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2012. – 13. – P. 7559-7574

5. Effect of genetic predisposition on blood lipid traits using cumulative risk assessment in the Korean population / Min Jin Go [et al.] // Genomics & Informatics. – 2012. – 10 (2). – P.99-105.

6. Effects of lipoprotein lipase gene variations, a high-carbohydrate low-fat diet, and gender on serum lipid profiles in healthy Chinese Han youth / Xin Huang [et al.] // BioScience Trends. – 2011. – 5. – P. 198-204.

7. Epistatic study reveals two genetic interactions in blood pressure regulation / Ndiaye N.C., Said E.S., Stathopoulou M.G. [et al.] // BMC Med Genet. – 2013. – 14:2. Available from http://www.biomedcentral.com/1471-2350/14/2.

8. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: A systematic in-depth review / Boes E., Coassin S., Kollerits B. [et al.] // Exp Gerontol. – 2009. – 44(3). – P. 136-160.

9. Genetic variation at the lipoprotein lipase locus and plasma lipoprotein and insulin levels in the Quebec Family Study / Ukkola O. [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – 158. – P. 199-206.

10. Lipoprotein lipase gene polymorphism rs1059611 functionally influences serum lipid concentrations / Mo X, Liu X, Wang L. [et al.] // Atherosclerosis. – 2013. – Aug; 229(2). – P. 511-516.

11. Murthy V. Molecular pathobiology of the human lipoprotein lipase gene / V. Murthy, P. Julien, C. Gagne // Pharmacol Ther. – 1996. – 70(2). – 101-135.

12. Seven Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms, Lipid Fractions, and Coronary Disease: A HuGE Association Review and Meta-Analysis. / Sagoo GS, Tatt I, Salanti G. [et al.] // Am J Epidemiol. – 2008. – 168 (11). – P. 1233-1248.

13. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults / Qi Y. [et al.] // Clin Chim Acta. – 2011. – 412 (13-14). – P. 1229-33.

Н.П. Матвеева, Н.В. Хоютанова

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЖЕННОСТИ К АЛКОГОЛИЗМУ

УДК 612.08:616.89-008.441.13

В статье представлен обзор литературы о результатах молекулярно-генетических исследований предрасположенности к алкоголизму. Основные молекулярно-генетические исследования при алкоголизме проводятся с целью выявления ассоциаций полиморфизмов генов нейромедиаторной системы и этанол-метаболизирующих ферментов в популяциях разных этносов. Выявление ассоциации полиморфизмов генов с риском развития алкоголизма будет способствовать развитию превентивной наркологии и технологий персонализированной терапии.

Ключевые слова: алкоголизм, генетическая предрасположенность, серотонин, дофамин, этанол-метаболизирующие ферменты.

The article presents the results of molecular genetic researches of predisposition to alcoholism. Major molecular genetic studies of alcoholism are conducted for identifying associations neurotransmitter system and ethanol – metabolizing enzymes of polymorphisms in populations of different ethnic groups. Identification of gene polymorphisms association with the risk of developing alcoholism will promote preventive addictology and technologies of personalized therapy.

Keywords: alcoholism, genetic predisposition, serotonin, dopamine, ethanol – metabolizing enzymes.

МАТВЕЕВА Нюргуяна Петровна – к.м.н., зав.лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, nyusakha@mail.ru; **ХОЮТАНОВА** Надежда Васильевна – м.н.с. ЯНЦ КМП СО РАМН, врач психиатр-нарколог высшей квалиф. категории ГБУ РС(Я) «ЯРНД», Nadezda_Khoyutanova@mail.ru.

Наследственный фактор играет большую роль в развитии алкоголизма. На частоту алкоголизма у потомства алкогользависимых лиц обращали внимание еще в XIX в. [36]. Со второй половины XX в. начались современ-

ные генетические исследования. Так, J. Seixas et al. (1985) сообщили, что дети алкогользависимых людей заболевают алкоголизмом в 4 раза чаще, чем дети, родители которых не страдают от алкогольной зависимости, даже