

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.П. Аммосова, Т.М. Климова, Р.Н. Захарова, А.И. Федоров,
М.Е. Балтахинова

ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР RS 137100 ГЕНА *LEPR* И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.01

УДК 616-01/09; 575.875

Целью исследования был поиск ассоциативных связей полиморфного маркера rs 1137100 гена *LEPR* с липидным спектром, метаболическим синдромом и его компонентами у коренного населения Якутии. Обследованы 227 представителей якутской национальности, постоянно проживающих в селе Бердигестях Горного района Якутии. Установлена статистически значимая связь между аллельным вариантом А, генотипами AA/AG гена *LEPR* с гипоальфахолестеринемией. Ассоциации с метаболическим синдромом и его компонентами не выявлено.

Ключевые слова: ген *LEPR*, полиморфные маркеры rs 1137100, метаболический синдром, коренное население, Якутия.

The aim of the study was to search for associations of the rs 1137100 polymorphic marker of the *LEPR* gene with the lipid spectrum, metabolic syndrome and its components in the indigenous inhabitants of Yakutia. The study involved 227 representatives of the Yakut nationality, permanently residing in the village of Berdigestyah, Gornyy region of Yakutia. A statistically significant relationship was established between allelic variant A, AA / AG genotypes of the *LEPR* gene with hypoalphacholesterolemia. No association with metabolic syndrome or its components was found.

Keywords: *LEPR* gene, polymorphic markers rs 1137100, metabolic syndrome, indigenous population, Yakutia.

Введение. Лептин - это гормон, который вырабатывается в адипоцитах и участвует в регуляции чувства насыщения, энергетического баланса и в жировом обмене. В последних исследованиях было показано, что лептин стимулирует усвоение глюкозы и окисление жирных кислот, участвует в секреции инсулина через рецепторы *LEPR*, которые локализируются в β -клетках поджелудочной железы, жировой ткани и мышцах [21]. Рецептор лептина - это трансмембранный белок, принадлежащий к суперсемейству цитокиновых рецепторов и имеющий несколько альтернативных изоформ. Рецепторы лептина образуют гомодимеры, способные активировать пути JAK2 / STAT3, которые регулируют потребление пищи и энергетический баланс. Ген *LEPR*, локализованный на 1-й хромосоме (1p31.3), был изучен в различных этнических группах

[8]. Описаны полиморфные варианты гена *LEPR*, ассоциированные с ожирением, инсулинорезистентностью, сахарным диабетом (СД), повышением риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [6]. Но результаты исследований в разных этнических популяциях противоречивы.

В полиморфизме rs 1137100 (K109R) лизин заменяется на аргинин (AGG на AAG) в 109-м кодоне, экзон 4 (K109R). В настоящее время имеется много исследований, где изучаются роль и связь полиморфизма K109R с липопротеидами, метаболическим синдромом (МС) [13, 14], ожирением [4, 7, 21, 10], сахарным диабетом [22], повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [15], но результаты исследований неоднозначны.

Данное исследование направлено на изучение ассоциативной связи полиморфного маркера гена *LEPR* (rs1137100, K109R) с липидным спектром, метаболическим синдромом и его компонентами в выборке представителей якутской популяции.

Материалы и методы исследования. Выборка была сформирована в ходе одномоментного обсервационного исследования среди неорганизованного населения с. Бердигестях Горного района Республики Саха (Якутия). Генетическое исследование было проведено у 227 представителей якутской национальности, постоянно проживающих в данном населенном пункте. Возраст респондентов от 18 лет и старше, средний возраст составил $43 \pm 17,5$ года. По полу количественно

преобладали женщины - 156 чел. (68,4%), мужчин было 72 (31,6%). Исследовательский проект был одобрен локальным комитетом по биоэтике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №39 от 26 июня 2014 г.). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Для верификации метаболического синдрома использовали критерии Международной Федерации диабета (IDF, 2005г.). Все участники были обследованы по единой программе, включавшей: антропометрическое обследование по стандартной методике, анализ композиционного состава тела на биоимпедансном анализаторе «Tanita» (Япония) SSC 330, двукратное измерение артериального давления (АД), забор венозной крови натощак. Содержание глюкозы, общего холестерина (ОХС), триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) было определено на экспресс-анализаторе Cardiochek PA (USA). Учитывалось также проводимое специфическое медикаментозное лечение по поводу артериальной гипертензии, сахарного диабета и нарушений липидного спектра. Для диагностики ожирения использовали следующие критерии: индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; величина окружности талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин (критерии IDF для европейских популяций) [11].

Для SNP генотипирования использовали TaqMan пробы, специфичные

АММОСОВА Елена Петровна - к.м.н., в.н.с. Научно-исследовательский центр Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103; **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** - к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ комплексных медицинских проблем, ORCID: 0000-0003-2746-0608; **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** - к.м.н., в.н.с. НИЦ МИ СВФУ, ORCID: 0000-0002-1395-8256; **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** - к.б.н., с.н.с. НИЛ молекулярной медицины и генетики человека МИ СВФУ, ORCID: 0000-0002-7973-6103; **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** - врач терапевт, медицинская клиника "Авора", ORCID: 0000-0003-0986-7754.

Таблица 1

Распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100) в группе лиц якутской национальности*

Группа	n (%)			p
	Аллель			
	A	G		
Мужчины	28 (30,8)	63 (69,2)		0,515
Женщины	71 (34,6)	134 (65,4)		
Оба пола	99 (33,4)	197 (66,6)		
20-39 лет	39 (32,5)	81 (67,5)		0,896
40-59 лет	43 (35)	80 (65)		
60 лет и старше	17 (32,1)	36 (67,9)		
Генотип				
	AA	AG	GG	
Мужчины	8 (11,2)	20 (28,2)	43 (60,6)	0,675
Женщины	22 (14,1)	49 (31,4)	85 (54,5)	
Оба пола	30 (13,2)	69 (30,4)	128 (56,4)	
20-39 лет	9 (10)	30 (33,3)	51 (56,7)	0,453
40-59 лет	13 (14)	30 (32,2)	50 (53,8)	
60 лет и старше	8 (18,2)	9 (20,4)	27 (61,4)	

* Распределение генотипов во всех группах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга; p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Пирсона χ^2 .

Таблица 2

Частота аллельного варианта G полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100) в разных этнических группах

Авторы, год	Страна	Популяция	N	Пол	Частота аллеля G (95% ДИ)
Данные настоящего исследования, 2017	Россия	якуты	228	Оба пола	0,66 (0,68; 0,72)
Matsuoka et al., 1997 г.	Япония	азиаты	115	Оба пола	0,78 (0,70; 0,85)
Koh et al., 2002	Корея	азиаты	220	Мужчины	0,83 (0,78; 0,88)
Gotoda et al., 1997	Англия	европейцы	322	Оба пола	0,27 (0,22; 0,31)
Mamme's et al., 2001	Франция	европейцы	566	Оба пола	0,25 (0,21; 0,28)
Wauters et al., 2001	Бельгия	европейцы	280	Женщины	0,28 (0,22; 0,33)
Yiannakouris et al., 2001	Греция	европейцы	118	Оба пола	0,12 (0,06; 0,18)

Примечание. N — количество обследованных; ДИ — доверительный интервал.

участкам, содержащим интересные SNP. Пробы и праймеры были разработаны при помощи программы Beacon Designer 8 от PREMIER Biosoft. В качестве репортеров были использованы красители FAM и R6G, а в качестве тушителя – BHQ-1. Полимеразную цепную реакцию в реальном времени проводили в системе CFX96 производства «Bio-Rad». Объем реакционной смеси составлял 25 мкл. Каждую реакцию проводили в трех повторях. Условия реакции: этап активации проводили при 95°C в течение 3 мин, ход одного цикла состоял из трёх температурно-временных отрезков – 95°C (30 с), 54°C (20 с) и 72°C (20 с). Общее количество циклов составило 40.

Проверка соответствия распределения генотипов закону равновесного состояния Харди-Вайнберга проводилась с использованием онлайн-калькулятора на сайте <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> [9]. Статистический анализ данных был проведен в пакете IBM SPSS STATISTICS 22. При сравнении групп в зависимости от типа данных использовали критерии Манна-Уитни и Пирсона χ^2 . Критическое значение уровня статистической значимости различий (p) принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение. В исследуемой выборке ожирение было диагностировано у 46 (20,8%) чел. Метаболический синдром был установлен у 36 респондентов, что составило 16,4% от общего числа обследованных. Среди женщин МС встречался значительно чаще, чем у мужчин – 20,7 и 7,2% соответственно (точный критерий Фишера, $p=0,017$).

Распределение аллельных вариантов и генотипов полиморфных маркеров гена *LEPR* (rs137100) в группе лиц якутской национальности представлено в табл. 1.

Распределение генотипов в подгруппах согласуется с законом равновесного состояния Харди-Вайнберга. В исследованной выборке чаще встречался генотип GG - 128 (56,4 %), реже генотип AA - 30 (13,2 %).

В табл. 2 приведена частота полиморфного аллельного варианта G в разных этнических популяциях. Данный вариант значительно чаще встречается у монголоидных популяций, чем у европейских. Частота встречаемости аллельного варианта G в якутской популяции схожа с показателем другого монголоидного населения [21].

При сравнении квартильного распределения антропометрических и метаболических показателей в зави-

симости от аллельных вариантов и генотипов rs137100 гена *LEPR* статистически значимых различий не выявлено (табл.3).

В результате анализа частоты метаболических факторов риска в зависимости от носительства аллелей и генотипов rs 137100 гена *LEPR* выявлена ассоциативная связь генотипа AA/AG с гипохолестеринемией ($p=0,021$) (табл. 4). Также частота гипохолестеринемии была выше у носителей аллеля A ($p=0,038$). С другими компонентами метаболического синдрома статистически значимой связи не установлено. Полученные данные отличаются от литературных, где аллелем, сопряженным с патологическими признаками нарушения липидного об-

мена, является G аллель [5, 7, 12, 16], тогда как в настоящем исследовании патологическим является аллель A.

Закключение. На настоящий момент в мире проведено достаточно много исследований, посвященных изучению полиморфного варианта гена *LEPR* rs1137100 (K109R) в разных этнических группах. Несмотря на это, сведения о роли данного полиморфного варианта в развитии заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, противоречивы. Так, при проведении мета-анализа с включением 7 исследований типа «случай-контроль» не установлено ассоциации данного полиморфного маркера с СД 2-го типа (больные СД 2 – 3319, здоровые – 2844) [22]. Также в мета-анализе 7

Таблица 3

Антропометрические и метаболические характеристики респондентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100)

Показатель	Генотип	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p	Аллель	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p
САД, мм.рт. ст.	AA и AG	112,7 (106,7; 126,7)	0,143	A	112,6 (106,6; 126,6)	0,508
	GG	120 (108,3; 134,0)		G	115,8 (107,3; 130,0)	
ДАД, мм рт. ст.	AA и AG	75,3 (70,0; 82,0)	0,195	A	75,3 (70,0; 82,0)	0,603
	GG	77,7 (70,0; 88,5)		G	76,1 (70,0; 85,0)	
ОХС, ммоль/л	AA и AG	4,2 (3,6; 5,3)	0,358	A	4,1 (3,5; 5,2)	0,452
	GG	4,4 (3,6; 5,2)		G	4,4 (3,5; 5,2)	
ХС ЛПВП, ммоль/л	AA/AG	1,7 (1,47; 2,1)	0,300	A	1,6 (1,4; 2,0)	0,370
	GG	1,7 (1,4; 2,2)		G	1,7 (1,4; 2,2)	
Триглицериды, ммоль/л	AA / AG	0,9 (0,8; 1,1)	0,683	A	0,8 (0,7; 1,0)	0,810
	GG	0,9 (0,8; 1,118)		G	0,8 (0,7;1,0)	
ХС ЛПНП, ммоль/л	AA / AG	2,7 (1,7; 4,0)	0,244	A	2,6 (1,6; 4,0)	0,529
	GG	2,3 (1,7; 3,5)		G	2,3 (1,6; 3,8)	
Глюкоза натощак, ммоль/л	AA /AG	5,1 (4,6; 5,5)	0,322	A	5,1 (4,6; 5,5)	0,352
	GG	5,0 (4,6; 5,446)		G	5 (4,5; 5,5)	
Масса тела, кг	AA/AG	59,5 (51,9; 71,7)	0,606	A	59,4 (51,9; 71,6)	0,797
	GG	60,8 (53,8; 70,7)		G	59,8 (53,2; 70,6)	
Индекс массы тела, кг/м ²	AA/AG	23,5 (20,3;27,3)	0,550	A	23,5 (20,3; 27,3)	0,816
	GG	23,6 (21,6; 28,3)		G	23,5 (20,9; 27,5)	
Окружность талии, см	AA/AG	85,50 (76,2; 96,2)	0,344	A	85,5 (76,2; 96,2)	0,578
	GG	87,2 (79,8; 96,5)		G	85,9 (77,7; 96,2)	
Индекс атерогенности	AA/AG	1,5 (1,0; 2,2)	0,937	A	1,5 (0,9; 2,2)	0,911
	GG	1,4 (1,0; 1,9)		G	1,4 (1,0; 2,0)	
Процент жира	AA/AG	15,8 (9,5; 22,6)	0,897	A	15,8 (9,5; 22,6)	0,960
	GG	16,6 (10,2; 22,8)		G	16,4 (9,7; 22,6)	

Примечание. p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Манна-Уитни; данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала в формате Me (Q₁; Q₃).

исследований не установлена четкая связь rs1137100 с ожирением [21]. По данным систематического обзора (проанализировано 10 публикаций с включением в анализ данных 1989 чел. с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 2601 здоровых) не подтверждена ассоциативная связь данного полиморфного варианта с ИБС [15]. Но вместе с тем существуют исследования, в которых обнаружена ассоциативная связь данного полиморфного маркера с ишемическим инсультом [5], ожирением [7, 16], риском развития кардиоваскулярных заболеваний [12].

Противоречивые результаты исследований, вероятно, связаны не только с генетическими особенностями этнических групп, но и с влиянием различных факторов окружающей среды, главным образом климатических условий, физической активности и особенностей питания. В ряде исследований отмечают высокий уровень содержания лептина в крови у популяций, проживающих в северных

широтах, данную особенность авторы объясняют участием лептина в процессах терморегуляции [20]. Также в недавних исследованиях было показано, что при изменении типа питания и повышении физической активности у респондентов, носителей негативного генотипа полиморфного маркера Lys656Asn (rs8179183) гена *LEPR*, повысилась чувствительность к инсулину и изменились в лучшую сторону антропометрические характеристики. В исследованиях последних лет активно изучается роль полиненасыщенных жирных кислот в экспрессии генов лептина. Так, в экспериментах на животных, людях, клеточных культурах продемонстрировано влияние жирных кислот на экспрессию гена и концентрацию лептина [13].

В якутской популяции наблюдается высокая частота встречаемости аллеля G, схожая с данными других монголоидных рас [21]. Интересно, что в исследуемой выборке аллель A является негативным и ассоциирован с гипоаль-

фахолестеринемией, что не совпадает с данными других исследований, в которых патологическим чаще является аллель G [5, 7, 12, 16]. По данным эпидемиологических исследований, якутская популяция, как и многие другие популяции Севера, характеризуется достаточно высоким уровнем ХС ЛПВП [1, 3, 14, 17]. Население Якутии имеет веками сформированный особенный генотип, который адаптирован к длительным экспозициям холода, питания, богатому белками и жирами [2, 18, 19]. Изменение питания и образа жизни сопровождается увеличением частоты метаболических нарушений в популяции, в том числе снижением концентрации ХС ЛПВП, так, гипоальфахолестеринемия является одним из основных компонентов МС в 70% случаев [2, 3]. Возможно, изменение частоты их нарушений в популяции связаны с изменением экспрессии генов под влиянием условий жизни и питания. В этой связи дальнейшее из-

Таблица 4

Частота метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфного маркера гена *LEPR* (rs137100)

Генотип	Компонент МС, n (%)		χ^2 , p	Аллель	Компонент МС, n (%)		χ^2 , p
	Есть	Нет			Есть	Нет	
Повышенное артериальное давление							
AA/ AG	36 (36,7)	62 (63,3)	$\chi=0,273$ $p=0,601$	A	36 (36,7)	62 (63,3)	$\chi=0,029$ $p=0,865$
GG	51 (40,2)	76 (59,8)		G	74 (37,8)	122 (62,2)	
Гипоальфахолестеринемия							
AA/AG	13 (13,3)	85 (86,7)	$\chi=5,304$ $p=0,021$	A	13 (13,3)	85 (86,7)	$\chi=4,284$ $p=0,038$
GG	6 (4,7)	122 (95,3)		G	12 (6,1)	184 (93,9)	
Гипертриглицеридемия							
AA/AG	6 (6,1)	92 (93,9)	$\chi=0,241$ $p=0,623$	A	6 (6,1)	92 (93,9)	$\chi=0,107$ $p=0,743$
GG	10 (7,8)	118 (92,2)		G	14 (7,1)	182 (92,9)	
Гипергликемия натощак							
AA/AG	24 (24,7)	73 (75,3)	$\chi=0,224$ $p=0,636$	A	24 (24,7)	73 (75,3)	$\chi=0,154$ $p=0,695$
GG	28 (22)	99 (78)		G	44 (22,7)	150 (77,3)	
Ожирение по индексу массы тела							
AA/AG	21 (21,6)	56 (57,7)	$\chi=0,284$ $p=0,868$	A	21 (21,6)	76 (78,4)	$\chi=0,07$ $p=0,791$
GG	25 (20,3)	69 (56,1)		G	39 (20,3)	153 (79,7)	
Центральное ожирение IDF ₁							
AA/AG	49 (51)	47 (49)	$\chi=2,542$ $p=0,11$	A	49 (51)	47 (49)	$\chi=1,213$ $p=0,314$
GG	76 (61,8)	47 (38,2)		G	110 (57,9)	80 (42,1)	
Метаболический синдром							
AA/AG	16 (16,5)	81 (83,5)	$\chi=0,243$ $p=0,622$	A	16 (16,5)	81 (83,5)	$\chi=0,0048$ $p=0,826$
GG	24 (19)	102 (81)		G	34 (17,5)	160 (82,5)	
Высокий индекс атерогенности							
AA/AG	6 (6,1)	93 (93,9)	$\chi=0,210$ $p=0,647$	A	6 (6,1)	93 (93,9)	$\chi=0,305$ $p=0,581$
GG	6 (4,7)	122 (95,3)		G	9 (4,6)	188 (95,4)	
GG	3 (2,4)	124 (97,6)		G	8 (4,1)	188 (95,9)	

Примечание. χ^2 – критерий Хи-квадрат Пирсона, p – уровень значимости.

учение функционирования генов под влиянием факторов среды является особенно актуальным и имеет фундаментальное научное значение в исследованиях, раскрывающих механизм адаптации человека к условиям среды обитания.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ по теме «Широкогеномные исследования генофонда коренного населения арктического побережья Якутии» (номер государственной регистрации FSRG-2020-0017).

Литература

- Гырголька Л. А. Содержание липидов в крови и частота дислипидемий у коренных жителей Чукотки / Гырголька Л. А., Щербакова Л. В., Иванова М. В. // Бюл. СО РАМН. - 2011 - Т. 31, № 5 - С. 79–83.
- Gyrgolkau L.A. Content of lipids in blood and frequency of dyslipoproteinemia in the indigenous inhabitants of Chukotka / Gyrgolkau L.A., Shcherbakova L.V., Ivanova M.V. // Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, 2011 – Tomsk: 31, No. 5 – P. 79–83.
2. Липидный профиль и дислипидемии у коренного сельского населения Якутии / Климова Т. М. [и др.]. // Сибирский медицинский журнал (Томск) - 2012. - Т. 27 - № 3 - С. 142–146.
- Lipid profile and dyslipoproteinemia in the indigenous rural population of Yakutia / Klimova T. M. [et al.] // Siberian Medical Journal (Tomsk) – 2012 – Tomsk: 27 – No. 3 – P. 142–146.
3. Метаболический синдром среди коренной женской популяции Якутии / Климова Т.М. [и др.]. // Якутский медицинский журнал – 2019 -3 (25) - С. 66–70.
- Metabolic syndrome among the indigenous female population of Yakutia / T.M. Klimova [et al.] // Yakutsk Medical Journal – 2019 – 3 (25) – P. 66–70.
4. Association between variants of the leptin receptor gene (LEPR) and overweight: a systematic review and an analysis of the CoLaus study / Nicole Bender, Noëmi Allemann, Diana Marek et.al // PLoS ONE - 2011 - Volume 6 - Issue 10 – P. 1-14 e26157.
5. Association of leptin receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to ischemic stroke / Hui Tang, Zhen Zhang, Zheng-Ke Li [et. al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases – 2015 - Vol. 24, No. 9 (September) – P. 2128–2133.
6. Association of LEPR K109R polymorphisms with cancer risk: a systematic review and pooled analysis / Hui Shi, Hexi Shu, Changjia Huang [et. al.] // JBUON – 2014 - 19(3) – P. 847–854.
7. Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in indian children / Rubina Tabassum, Yuvaraj Mahendran, Om Prakash Dwivedi [et.al.] // Diabetes – 2012 - vol. 61, march – P. 625–631.
8. Cytokine receptor signal transduction and the control of hematopoietic cell development / Watowich SS, Wu H, Socolovsky M, [et al.] // Annu Rev Cell Dev Biol 1996 – 12 – P. 91–128.
9. Equilibrium Hardy-Weinberg [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://wpccalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.
10. Food Consumption as a Modifier of the Association between LEPR Gene Variants and Excess Body Weight in Children and Adolescents: A

Study of the SCAALA Cohort / Aline dos Santos Rocha, Rita de Cássia Ribeiro-Silva, Gustavo Nunes de Oliveira Costa et. al. // *Nutrients* – 2018 – 10 – 1117 – P. 1-14 doi:10.3390/nu10081117

11. International Diabetes Federation: IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2006. URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf (accessed 15 August 2012).

12. Lei Wu. Leptin receptor gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis / Lei Wu, Dali Sun // *Int. J. Environ. Res. Public Health* – 2017 – 14 – 375; doi:10.3390/ijerph14040375.

13. Leptin receptor polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to augment risk of insulin resistance and metabolic syndrome in adults / Catherine M. Phillips, Louisa Goumidi, Sandrine Bertrais [et. al.] // *The Journal of Nutrition* – 2010 – 140 – P. 238–244.

14. Metabolic syndrome in Yup'ik Eskimos: the Center for Alaska Native Health Research

(CANHR) Study / Boyer B., Mohatt G. V., Plaetke R. [et al.] // *Obesity*. – 2007 - Vol. 15 - N 11. - P. 2535–2540.

15. Peilin Xiao Associations of leptin and leptin receptor genetic variants with coronary artery disease: a meta-analysis / Peilin Xiao, Jianli Shi, Xiaoli Liu // *Bioscience Reports* - 2019 -39 BSR20190466 – P.1-7 <https://doi.org/10.1042/BSR20190466>

16. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia / Pramudji Hastuti, Izza Zukhrufia, Made Harumi Padwaswari [et. al.] // *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics* - 2016 –17 – P. 271–276.

17. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries / Young M.D., Bjerregaard P., Dewailly E. [et al.] // *Am. J. Publ. Health*. – 2007. – Vol. 97 (4). – P. 691– 695.

18. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia / Stephanie B Levy, William R

Leonard, Larissa A Tarskaia [et al.] // *American Journal of Human Biology*. – 2013. - 25(6). – P. 814–820. DOI: 10.1002/ajhb.22457.

19. Seasonal variation in basal metabolic rates among the Yakut (Sakha) of Northeastern Siberia / Leonard WR, Levy SB, Tarskaia LA [et al.] // *American Journal of Human Biology*. - 2014. - 26(4). – P. 437–445. DOI: 10.1002/ajhb.22524.

20. The Role of leptin levels in adaptation to cold climates // Alena A. Nikanorova, Nikolay A. Barashkov, Sergey S. Nakhodkin [et. al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health* - 2020, - 17- 1854; doi:10.3390/ijerph17061854.

21. Valentina Paracchini. Genetics of leptin and obesity: A HuGE Review / Valentina Paracchini, Paola Pedotti, Emanuela Taioli // *Am J Epidemiol* - 2005 – 162 – P. 101–114.

22. Yunzhong Yang. Meta-analysis of associations of LEPR Q223R and K109R with T2D / Yunzhong Yang, Tianhua Niu / *PLOS ONE* – 2018 - January 2 – P.1-25 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189366>.

И.В. Коробейников, А.В. Горохова, Е.О. Андреева,
Л.В. Коробейникова, П.О. Иноземцев, С.А. Лепехова,
К.А. Апарцин

УРОВЕНЬ Д-ДИМЕРА КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.02

УДК 616.831-005.4

Проведена проверка гипотезы о том, что уровень D-димера, измеренный в первые 96 ч от начала госпитализации, имеет прогностическое значение в отношении летальности у пациентов с острым ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах.

Установлено, что уровень D-димера ≥ 5 ВГН является предиктором неблагоприятного исхода в обследованной группе, что может потребовать изменения тактики применения антикоагулянтов, например, назначения лечебных доз антикоагулянтов, а не профилактических.

Ключевые слова: уровень D-димера, острый ишемический инсульт, предиктор смертности, неблагоприятный исход.

The hypothesis tested that the level of D-dimer, measured in the first 96 hours from the beginning of hospitalization, has a predictive value in relation to mortality in patients with acute ischemic stroke in the acute and early recovery periods.

It was found that the level of D-dimer ≥ 5 VGN is a predictor of an unfavorable outcome in the examined group, which may require a change in the tactics of using anticoagulants, for example, therapeutic doses of anticoagulants, rather than prophylactic ones.

Keywords: D-dimer level, acute ischemic stroke, mortality predictor, unfavorable outcome.

КОРОБЕЙНИКОВ Иван Викторович – м.н.с. Иркутского научного центра СО РАН, врач невролог, зам. главного врача-руковод. регионального сосудистого центра Иркутской областной клинической больницы, irk.ivan@gmail.com; **ГОРОХОВА Анна Владиславовна** – врач эпидемиолог Иркутской областной клинической больницы, av.vyivantseva@gmail.com; **АНДРЕЕВА Елена Орестовна** – к.м.н., врач Иркутской областной клинической больницы, elcool26@mail.ru; **КОРОБЕЙНИКОВА Лилия Викторовна** – м.н.с. Иркутского научного центра СО РАН, klv11.07@mail.ru; **ИНОЗЕМЦЕВ Павел Олегович** – к.фарм.н., с.н.с. Иркутского научного центра СО РАН, p.inozemcev@rambler.ru; **ЛЕПЕХОВА Светлана Александровна** – д.б.н., зав. отделом Иркутского научного центра СО РАН, lerekhova_sa@mail.ru; **АПАРЦИН Константин Анатольевич** – д.м.н., проф., директор Иркутского научного центра СО РАН, dr.apartsin@yahoo.com.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире [6]. Ишемический инсульт, наряду с ишемической болезнью сердца, является ведущим заболеванием сердечно-сосудистой системы, вносящим существенный вклад в летальность и инвалидизацию населения. В Российской Федерации заболеваемость инсультом в 2009 г. составила 3,5‰, в 2010 г. – 3,27, смертность – 1,19 и 0,96‰ соответственно [2]. В течении инсульта выделяют следующие периоды: острейший – первые 3 сут, острый – до 28 сут, ранний восстановительный – до 6 месяцев, поздний восстановительный – до 2 лет, период остаточных явлений – после 2 лет [1].

В последние два десятилетия в российской и общемировой практике существенно изменился подход к лечению и профилактике острых сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Одной из основных «внеозговых» причин летальности при инсульте является развитие венозного тромбоза (ВТЭ), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА); большое значение имеют неудовлетворительные результаты профилактики и лечения (в чем это выражается, надо написать переход к ранней диагностике), а также бессимптомное течение у большей части пациентов [29]. В этой связи поиск новых методов антикоагулянтной терапии является обоснованным и актуальным [31].