

Балтахинова // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 8. - С. 110–113.

Klimova T.M. Obesity criteria for identifying metabolic risk factors among indigenous rural population of Yakutia / T.M. Klimova, V.I. Fedorova, M.E. Baltakhinova / Siberian medical journal. - 2012. - № 8. - P. 110–113.

5. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году: статистический материал. Ч. IV. - М., 2018. Ссылка активна на 15.05.2019.

The morbidity of the adult population of Russia in 2017: statistical materials. Part IV. - M., 2018. Accessed 15.05.2019. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2017-god>

6. Содержание холестерина и риск атеросклероза у сельского коренного населения Республики Саха (Якутия) / Т.М. Климова, В. И. Федорова, М. Е. Балтахинова [и др.] // Экология человека. - 2014. - № 4. - С. 22–27.

Cholesterol and risk of atherosclerosis in rural indigenous population of Republic of Sakha (Yakutia) / T. M. Klimova, V. I. Fedorova, M. E. Baltakhinova [et al.] // Human ecology. - 2014. - №4. - P. 22–27.

7. Софронова С.И. Артериальная гипертония и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии / С.И.

Софронова // Там же. - 2018. - № 1. - С. 14–16.

Sofronova S.I. Arterial hypertension and metabolic syndrome in small indigenous people of the North of Yakutia / S.I. Sofronova // YMJ. - 2018. - № 1. - P. 14–16.

8. WHO. Noncommunicable Diseases Country Profiles. 2018. - 223 p. Accessed 25.05.2019. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. - 2013. - Vol. 31, № 7. - P. 1281–1357.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

ПОЛИМОРФИЗМ RS 320 ГЕНА *LPL* И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЕЙ ЯКУТИИ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.02

УДК 616-01/09; 575.857

Целью исследования было изучение связи аллельных вариантов и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL* с метаболическим синдромом и его компонентами у взрослого населения якутской национальности. В изученной группе не удалось установить прямой связи между аллельными вариантами, генотипами гена *LPL* rs320 с метаболическим синдромом и его компонентами. Но следует отметить, что уровень триглицеридов в крови был несколько выше у лиц с генотипом ТТ. Полученные данные, вероятно, связаны с ограниченным количеством выборки. Можно предположить, что в данной популяции аллель Т связан с низкой активностью фермента и играет ключевую роль в развитии заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, факторы риска, генетика, полиморфизм rs320 гена *LPL*, коренное население, Якутия, Север.

The research objective was investigation the correlation of allelic variants and genotypes of the rs 320 polymorphism of the *LPL* gene with the metabolic syndrome and its components in adult population of the Yakut ethnic group. In the studied group it was not possible to establish a direct correlation between the allelic variants, the genotypes of the *LPL* rs320 gene with the metabolic syndrome and its components. However, it is important to note that individuals with the TT genotype had somewhat higher level of triglycerides in the blood. It may be associated with a small sample size. We assume that the T allele is associated with low enzyme activity in this population, and plays a key role in the development of diseases associated with metabolic disorders.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, multiple metabolic risk factors, population, genetics, rs320 polymorphism of the *LPL* gene, dyslipidemia, indigenous population, Yakutia, North.

Введение. Одним из вариантов гена *LPL*, кодирующего фермент липопротеинлипазу, является замена тимины (Т) на гуанин (G) в положении 495 интрона 8. Так называемый Hind III (rs320) полиморфизм изменяет сайт узнавания рестриктазой Hind III и влияет на активность фермента. В недавних исследованиях было показано, что полиморфизм rs 320 гена *LPL*

оказывает значимое влияние на структуру РНК-предшественника [9]. Частота носительства аллеля G в разных популяциях варьирует от 24 до 38%, наиболее высокая частота отмечается у населения Саудовской Аравии (37,6%) [3, 5]. В литературе сведения о роли Hind III (rs320) полиморфизма в развитии заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, крайне противоречивы. В некоторых исследованиях наличие минорного аллеля было ассоциировано с более низким риском развития болезней, связанных с нарушением липидного обмена [4, 10, 12, 16], в других исследованиях наличие данного полиморфизма оказывало противоположный эффект и являлось фактором риска развития метаболических нарушений и связанных с ними заболеваний [7, 13]. В исследовании, проведенном ра-

нее среди якутской популяции, была выявлена значимая ассоциация *LPL* (rs320) с сахарным диабетом 2-го типа [1–3]. Однако на настоящий момент механизм влияния полиморфизма на развитие метаболических нарушений изучен недостаточно. Определение частоты данного полиморфизма и его влияния на метаболизм у коренного населения Севера вызывает интерес в связи с адаптацией якутской популяции к традиционному типу питания с большим количеством жиров и ростом числа метаболических заболеваний в новых социально-экономических условиях.

Целью настоящего исследования было изучение частоты аллелей и связи полиморфизма rs 320 гена *LPL* с метаболическими показателями и компонентами метаболического синдрома у взрослого населения якутской

НИЦ Медицинского института СВФУ им.М.К. Аммосова: **АММОСОВА Елена Петровна** – к.м.н., в.н.с., доцент МИ СВФУ, ammosovael@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7973-6103, **КЛИМОВА Татьяна Михайловна** – к.м.н., доцент МИ СВФУ, с.н.с. ЯНЦ КМП, biomedikt@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2746-0608, **СИВЦЕВА Татьяна Михайловна** – к.б.н., с.н.с., **ФЕДОРОВ Афанасий Иванович** – к.б.н., с.н.с., **БАЛТАХИНОВА Марина Егоровна** – н.с., **ЗАХАРОВА Раиса Николаевна** – к.м.н., в.н.с.

национальности, проживающего в Центральной Якутии.

Материалы и методы исследования. Распределение генотипов полиморфного варианта rs 320 гена *LPL* было оценено на основе данных выборочного исследования среди неорганизованного населения Центральной Якутии (с. Бердигестях Горного улуса Республики Саха (Якутия)). Исследовательский проект был одобрен локальным комитетом по биоэтике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (выписка из протокола №39 от 26 июня 2014 г.). Участие в исследовании было полностью добровольным. Полученная клинически полезная информация была доступна для участников исследования.

Начальная выборка была сформирована на основе списков домохозяйств. В исследование были включены лица обоего пола якутской национальности в возрасте 18 лет и старше (по самоопределению), вне зависимости от наличия или отсутствия у них какого-либо соматического заболевания ($n=363$). Для анализа связи полиморфизма rs 320 гена *LPL* были использованы данные 189 представителей взрослого населения (142 женщины и 47 мужчин в возрасте от 18 лет и старше), давших добровольное информированное согласие на проведение генетических исследований. Средний возраст обследованных лиц составил 52,7 (13,7) года. 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). Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда при уровне триглицеридов в крови менее 4,5 ммоль/л.

Гипертриглицеридемию устанавливали при содержании триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, гипоальфахолестеринемию — при концентрации холестерина ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин; повышенный уровень артериального давления — при САД ≥ 130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт.ст.; гипергликемию натощак — при уровне глюкозы плазмы крови $\geq 5,6$

ммоль/л. К группе с данными нарушениями были отнесены также лица, получающие специфическое медикаментозное лечение по поводу этих состояний. Множественные метаболические нарушения устанавливали при наличии 2 и более из 4 вышеуказанных факторов риска. Для диагностики ожирения использовали следующие критерии: индекс массы тела (≥ 30 кг/м²); отношение окружности талии к росту (ОТ/рост $\geq 0,5$); величину окружности талии по критериям IDF (IDF1) для европейских популяций (более 80 см у женщин и 94 см у мужчин); IDF (IDF2) для азиатских популяций (более 80 см у женщин и 90 см у мужчин) [13].

Анализ SNP полиморфизма гена *LPL* проводили с использованием метода ПЦР-ПДРФ. Участок гена *LPL*, содержащий полиморфизм rs320, был амплифицирован при помощи специально подобранных праймеров и готовых коммерческих реакционных смесей на амплификаторе T-100 («Bio-Rad»). Далее продукты ПЦР подвергали воздействию рестриктазы Hind III («New England Biolabs») согласно протоколу производителя. Продукты рестрикции были визуализированы при помощи метода электрофореза в 3% — ном агарозном геле на системе гель-документации BDA digital system 20 («Biometra»). Каждую реакцию проводили в трех повторях.

Проверка соответствия распределения генотипов закону равновесного состояния Харди-Вайнберга проводилась с использованием онлайн-калькулятора на сайте <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/> [6]. 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. Распределение генотипов, как в целом среди всех обследованных, так и в группах по возрасту и полу, не соответствовало закону равновесного состояния Харди-Вайнберга (табл.1). Это, вероятно, связано с отсутствием сплошного генетического тестирования выборки. Тем не менее в рамках поискового исследования предпринята попытка оценить связь между липидными, антропометрическими параметрами и полиморфизмом *LPL* rs 320.

В изученной группе наиболее часто наблюдалось носительство аллеля Т (68%), а аллель G (32%) являлся минорным. Соответственно, наиболее распространенным в исследуемой группе был генотип ТТ (58,7%), редким — генотип GG (12%). Частота гетерозиготного варианта составила 29%. Таким образом, гомозиготные генотипы встречались чаще, чем гетерозиготные (табл. 1). Эти распределения соответствуют данным других европейских и азиатских популяций [3].

В табл. 2 представлено квартильное распределение некоторых биохимических и антропометрических данных в зависимости от генотипа и аллельных вариантов полиморфизма rs 320 гена *LPL*. Содержание триглицеридов в крови у лиц с генотипом ТТ было несколько выше, чем у гомозигот GG. Генотип GT ассоциировался с более низкими значениями диастолического давления по сравнению с гомозиготами. Не установлено статистически значимых различий в уровнях остальных показателей у лиц с разными генотипами.

Метаболический синдром наблюдался у 27 исследованных, что составило 14,3 %. Наиболее частым вариантом метаболического синдрома было сочетание центрального типа ожирения, повышенного артериального давления и дислипидемии. Частота метаболического синдрома и его компонентов не зависела от генотипов и

Таблица 1

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL* среди населения п. Бердигестях

rs 320	n (%)	
Аллель		
G	78 (32)	
T	166 (68)	
Генотип		
GG	23 (12,2)	$\chi^2= 12,47$ p<0,001
GT	55 (29,1)	
TT	111 (58,7)	

Примечание. χ^2 — критерий Хи-квадрат Пирсона; p — достигнутый уровень значимости при проверке соответствия распределения равновесию Харди-Вайнберга.

Таблица 2

Антропометрические и метаболические характеристики респондентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL*

Генотип						Аллель	
TT/GT		GT/GG		TT/GG		G/T	
Me (Q ₁ ;Q ₃)	p	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p	Me (Q ₁ ;Q ₃)	p
САД, мм рт.ст.							
120 (110;130) 115 (100;129)	0,256	115 (100;129) 120 (107;138)	0,319	120 (110;130) 120 (107;138)	0,653	115 (100;130) 116 (110;130)	0,748
ДАД, мм рт. ст.							
75 (70; 82) 70 (60; 80)	0,047	70 (60; 80) 80 (68; 90)	0,014	75 (70; 82) 80 (68; 90)	0,211	75 (63; 80) 75 (65; 80)	0,776
ОХС, ммоль/л							
5,0 (4,2; 5,6) 4,7 (3,9; 5,7)	0,199	4,7 (3,9; 5,7) 4,9 (4,2; 5,6)	0,669	5,0 (4,2; 5,6) 4,9 (4,2; 5,6)	0,533	4,8 (4,1; 5,6) 4,9 (4,2; 5,7)	0,394
ХС ЛПВП, ммоль/л							
1,7 (1,4;2,0) 1,8 (1,6;2,1)	0,096	1,8 (1,6; 2,1) 1,7 (1,4; 2,0)	0,308	1,7 (1,4; 2,0) 1,7 (1,4; 2,0)	0,959	1,8 (1,5; 2,0) 1,7 (1,5; 2,0)	0,439
Триглицериды, ммоль/л							
0,9 (0,8; 1,2) 0,9 (0,6; 1,1)	0,265	0,9 (0,6; 1,1) 0,8 (0,6; 1,0)	0,215	0,9 (0,8; 1,2) 0,8 (0,6; 1,0)	0,046	0,8 (0,6; 1,0) 0,8 (0,6; 1,2)	0,133
ХС ЛПНП, ммоль/л							
2,8 (2,1; 3,4) 2,0 (2,5; 3,2)	0,112	2,0 (2,5; 3,2) 2,6 (2,2; 3,5)	0,338	2,8 (2,1; 3,4) 2,6 (2,2; 3,5)	0,924	2,5 (2,1; 3,2) 2,7 (2,1; 3,4)	0,450
Глюкоза, ммоль/л							
4,7 (4,4; 5,1) 4,7 (4,4; 5,1)	0,853	4,7 (4,4; 5,1) 4,7 (4,2; 5,0)	0,541	4,7 (4,4; 5,1) 4,7 (4,2; 5,0)	0,368	4,7 (4,3; 5,1) 4,7 (4,4; 5,1)	0,260
Процент жира							
18,4 (13,9; 26,5) 19,1 (12,8; 24,3)	0,903	19,1 (12,8; 24,3) 18,5 (14,5; 26)	0,938	18,4 (13,9; 26,5) 18,5 (14,5; 26)	0,946	19 (14,3;24,7)/19 (13,9;25,3)	0,973
ИМТ, кг/м ²							
25,3 (22,7; 29,2) 24,7 (22,1; 27,5)	0,291	24,7 (22,1; 27,5) 25,1 (22,1; 28,5)	0,591	25,3 (22,7; 29,2) 25,1 (22,1; 28,5)	0,860	25,1 (22,1; 28,1) 25,1 (22,3; 28,4)	0,567
Окружность талии, см							
91,9 (85,7; 101,8) 94,3 (83,2; 98,7)	0,802	94,3 (83,2; 98,7) 94,8 (83,8; 100,0)	0,967	91,9 (85,7; 101,8) 94,8 (83,8; 100,0)	0,791	93,3 (83,5; 99,3) 92,7 (85,4; 99,6)	0,824
Окружность талии / Рост (см)							
0, 58 (0,53; 0,65) 0,59 (0,54; 0,64)	0,99	0,59 (0,54; 0,64) 0,58 (0,53; 0,65)	0,697	0, 58 (0,53; 0,65) 0,58 (0,53; 0,65)	0,755	0,8 (0,53; 0,64) 0,59 (0,53; 0,64)	0,862

Примечание. p – достигнутый уровень статистической значимости различий при сравнении групп с использованием критерия Манна-Уитни; Me (Q₁; Q₃) – медиана (25-75%); ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии.

аллельных вариантов изучаемого полиморфизма (табл. 3). Полученные результаты, возможно, связаны с ограниченным количеством наблюдений с метаболическим синдромом и липидными нарушениями.

До настоящего времени влияние rs320 полиморфизма на механизм действия фермента липопротеинлипазы и метаболические процессы в организме человека не до конца понятно. В большинстве исследований показано,

что аллель G ассоциируется с низким риском развития метаболического синдрома, острых сердечно-сосудистых состояний (инсультами, инфарктами), с меньшим риском развития артериальной гипертензии [4, 10, 15]. Но вместе с тем существуют работы, указывающие на то, что носители генотипа GG имеют высокий риск развития диабетической дислипидемии и сахарного диабета 2-го типа [11, 13]. Имеются исследования, в которых

предполагается связь между генотипом и питанием в виде большей чувствительности к диете носителей аллеля T по сравнению с носителями G [7, 8, 15, 17].

Ранние исследования в якутской популяции показали связь T-аллеля с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа [1, 2, 3]. Полученные нами данные показывают, что генотип TT может быть связан с низкой активностью фермента и повышением уровня триглицеридов в крови. Противоречивые результаты в исследованиях разных авторов могут быть связаны с тем, что на функционирование гена оказывают значительное влияние образ жизни, двигательная активность человека и тип питания, т.к. фермент – продукт гена, связанный с энергетическим обменом [1, 2]. Именно с изменением баланса энергетических затрат и потребностей современного человека, возможно, связана меньшая распространенность в историческом прошлом сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний среди коренного населения Севера.

Заключение. В исследованной популяции коренного населения Якутии не удалось установить прямую связь между разными генотипами полиморфизма rs 320 гена *LPL* и метаболическими параметрами, что возможно, связано с ограничениями при формировании группы. Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL* было близко к описанному в других группах населения мира. Полученные данные и анализ литературных данных свидетельствуют, что в условиях нарушения энергетического баланса носительство аллеля T, связанное с низкой активностью фермента, расщепляющего триглицериды в хиломикронах и ЛПНП, может способствовать повышению риска метаболических нарушений.

Таким образом, учитывая, что данная популяция эволюционно адаптирована к пище, богатой жирами, дальнейшее изучение скорости утилизации пищевых жиров у лиц с разными генотипами полиморфизма rs 320 гена *LPL* представляет серьезный научный интерес.

Исследование проведено в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки РФ по теме «Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях» (номер государственной регистрации 17.6344.2017/8.9).

Таблица 3

Частота метаболического синдрома и его компонентов в зависимости от аллельного варианта и генотипов полиморфизма rs 320 гена *LPL*

Фактор	Генотип, n (%)			χ^2 , p	Аллель, n (%)		χ^2 , p
	GG n=23	GT n=55	TT n=111		G n=78	T n=166	
Повышенное артериальное давление							
Есть	13 (10,9)	36 (30,3)	70 (58,8)	$\chi^2=0,776$, p=0,67	49 (31,6)	106 (68,4)	$\chi^2=0,003$ p=0,955
Нет	9 (14,1)	16 (25)	39 (60,9)		25 (31,3)	55 (68,8)	
Гипоальфахолестеринемия							
Есть	4 (28,6)	3 (21,4)	7 (50)	$\chi^2=3,845$ p=0,146	7 (41,2)	10 (58,8)	$\chi^2=0,713$ p=0,425
Нет	19 (10,9)	52 (29,7)	104 (59,4)		71 (31,3)	156 (68,7)	
Гипертриглицеридемия							
Есть	4 (16)	4 (16)	17 (68)	$\chi^2=2,468$ p=0,291	8 (27,6)	21 (72,4)	$\chi^2=0,290$ p=0,590
Нет	19 (11,6)	51 (31,1)	94 (57,3)		70 (32,6)	145 (72,4)	
Гипергликемия натощак							
Есть	4 (16)	4 (16)	17 (68)	$\chi^2=2,315$ p=0,314	8 (27,6)	21 (72,4)	$\chi^2=0,287$ p=0,675
Нет	19 (11,9)	49 (30,6)	92 (57,5)		68 (32,5)	141 (67,5)	
Ожирение							
Есть	11 (12,4)	25 (28,1)	53 (59,6)	$\chi^2=0,087$ p=0,957	36 (31,6)	78 (68,4)	$\chi^2=0,002$ p=1,0
Нет	6 (11,3)	16 (30,2)	31 (58,6)		22 (31,9)	47 (68,1)	
Центральное ожирение IDF ₁							
Есть	14 (10,9)	37 (28,7)	78 (60,5)	$\chi^2=0,23$ p=0,891	51 (30,7)	115 (69,3)	$\chi^2=0,124$ p=0,732
Нет	5 (12,8)	12 (30,8)	22 (56,4)		17 (33,3)	34 (66,6)	
Центральное ожирение IDF ₂							
Есть	14 (11,6)	36 (29,8)	71 (58,7)	$\chi^2=0,129$ 0,938	50 (31,8)	107 (68,2)	$\chi^2=0,069$ p=0,871
Нет	5 (10,6 %)	13 (27,7)	29 (61,7)		18 (30)	42 (70)	
Множественные метаболические факторы риска							
Есть	7 (18,4)	9 (23,7)	89 (58,9)	$\chi^2=2,013$ p=0,366	16 (34)	31 (66)	$\chi^2=0,45$ p=0,734
Нет	16 (10,6)	46 (30,5)	89 (58,9)		62 (31,5)	135 (68,5)	
Метаболический синдром							
Есть	4 (14,8)	6 (22,2)	17 (63)	$\chi^2=0,945$ p=0,623	10 (30,3)	23 (69,7 %)	$\chi^2=0,019$ p=1,0
Нет	15 (10,6)	43 (31,5)	83 (58,9)		58 (31,5)	126 (68,5)	

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

Литература

1. Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии / В.Л. Осаковский [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2010.-№ 2. -С. 98-102.
2. Осаковский В.Л. Липопротеин липаза – важный генетический фактор развития СД2 у

аборигенного населения Якутии / В.Л. Осаковский, М.Н. Яковлева // Якутский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 29-30.

Osakovskij V.L. Lipoprotein lipase is an important genetic factor in the development of T2DM in the aboriginal population of Yakutia / V.L. Osakovskij, M.N. Yakovleva //Ibid. – 2011. – №3 (35). – P. 29-30.

3. Сравнительная характеристика варианта LPL rs320 липопротеинлипазы в различных популяциях /Сивцева Т.М. [и др.] // Там же. – 2014. -№2. - С. 67-69.

Comparative characteristics of lipoprotein lipase gene variant LPL rs320 in different populations / T.M. Sivceva [et al.] //Ibid. – 2014. -№ 2 (46). – P.67-69.

4. Association of the HindIII and S447X polymorphisms in LPL gene with hypertension and type 2 diabetes in Mexican families / S. Munoz-Barrios [et al.] // Disease Markers. – 2012. -№ 33. - P. 313–320.

5. DNA Polymorphisms of the Lipoprotein Lipase Gene and Their Association with Coronary Artery Disease in the Saudi Population / A. Al-Jafari [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2012. – 13. – P. 7559 – 7574.

6. Equilibrium Hardy-Weinberg [Online]. [cited 2017 June 15]. Available from: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg/>.

7. Functional significance of lipoprotein lipase HindIII polymorphism associated with the risk of coronary artery disease / Q. Chen [et al.] // Atherosclerosis. -2008. - № 1 (200). - P. 102-108.

8. Hind III polymorphism of the lipoprotein lipase gene and plasma lipid response to low calorie diet. / R. Jemaa [et al.] // Int J Obes Relat Metab Disord. – 1997. - № 4 (21) -P. 280–283.

9. Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis / M. Nejati [et al.] //Iran J Basic Med Sci. – 2018.- 21(7). – P. 701-708.

10. Lipoprotein lipase gene polymorphism, cholesterol subfractions and myocardial infarction in large samples of the general population / Stephan R. Holmer [et al.] // Cardiovascular Research. – 2000. - № 47 –P. 806–812.

11. Polymorphisms of lipid metabolism enzyme-coding genes / Asli Tetik Vardarli [et al.] // Anatol J Cardiol. – 2017. - Vol. 17.-P. 313-321.

12. Seven Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms, Lipid Fractions, and Coronary / G. S. Sago [et al.] // American Journal of Epidemiology. - № 11 (168). - P. 1233-1246.

13. The Hind III polymorphism in the lipoprotein lipase gene predicts type 2 diabetes risk among Chinese adults / Qi. Yue [et al.] // Clinica Chimica Acta. -2011 - №13-14 (412).-P. 1229-1233.

14. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Online]. 2006 [cited 2017 June 15]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idf-consensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>.

15. The influence of lipoprotein lipase gene variation on postprandial lipoprotein metabolism / J. Lopez-Miranda [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. -2004. -№9 (89). -P. 4721-4728.

16. Two DNA polymorphisms in the lipoprotein lipase gene and their associations with factors related to cardiovascular disease / Y.I. Ahn [et al.] // Journal of Lipid Research. -1993. – Vol. 34. –P.421-427.

17. Effects of lipoprotein lipase gene variations, a high-carbohydrate / Huang Xin [et al.] // BioScience Trends. -2011. -№5 (5). - P. 198-204.