



## Особенности фенотипического и генотипического липидного статуса коренного этноса Арктики в условиях островного проживания

Н.А. Воробьева<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-6613-2485, e-mail: nadejdav0@gmail.com

Н.И. Белова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9066-5687, e-mail: belova-8@mail.ru

А.И. Воробьева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4817-6884, e-mail: greenhamster@rambler.ru

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

<sup>2</sup> Северный филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии; 163000, Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51

### Резюме

**Введение.** Дислипидемия и ожирение являются междисциплинарными и мультиметаболическими состояниями, патогенетически связаны с развитием атеротромбоза, являясь важной проблемой практического здравоохранения. На развитие как дислипидемии, так и ожирения влияют социально-демографические, экологические, генетические и многие физиологические и поведенческие факторы, при этом вклад генетических факторов составляет 40–70%.

**Цель** – выявить генетические особенности липидного статуса и жирового обмена у коренного этноса арктического региона РФ в условиях постоянного островного проживания. **Методы.** Проведено поперечное популяционное исследование коренного этноса (n = 44), проживающего на острове Вайгач (70°01' с. ш. 59°33' в. д.) в период комплексной научной экспедиции, выполняемой в рамках финансирования РФФИ гранта №18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478). В качестве маркеров липидного обмена в сыворотке крови определяли общий холестерин и триглицериды. Для анализа генетического профиля определяли полиморфизм гена FTO A23525T и гена LPL Ser447Ter методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** В выборке коренного этноса ИМТ составил 26,0 [21,5; 29,75] кг/м<sup>2</sup>. ИМТ для мужчин – 23,0 [18,0; 28,0] кг/м<sup>2</sup>, для женщин – 25,0 [18,0; 29,25] кг/м<sup>2</sup>. Носители неблагоприятного аллеля А имели более высокий ИМТ, чем носители аллеля Т. Анализ влияния генетического полиморфизма rs9939609 на уровень общего холестерина не показал статистически значимых отличий между генотипами гена FTO. Минимальная концентрация триглицеридов была отмечена у носителей протективного генотипа Ter/Ter.

**Заключение.** Понимание сходства и различий в генетической восприимчивости среди разных этносов может в конечном итоге способствовать более целенаправленной первичной профилактике и пациентоориентированному подходу сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** липиды, дислипидемия, атеротромбоз, ожирение, гены, ненцы, Арктика

**Благодарности.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478).

**Для цитирования:** Воробьева Н.А., Белова Н.И., Воробьева А.И. Особенности фенотипического и генотипического липидного статуса коренного этноса Арктики в условиях островного проживания. *Атеротромбоз*. 2020;(2):44-55. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-44-55.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Features of the phenotypic and genotypic lipid status of the indigenous ethnic group of the Arctic in the conditions of island living

Nadezda A. Vorobyeva<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0001-6613-2485, e-mail: nadejdav0@gmail.com

Natalia I. Belova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-9066-5687, e-mail: belova-8@mail.ru

Alyona I. Vorobyeva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-4817-6884, e-mail: greenhamster@rambler.ru

<sup>1</sup> Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia

<sup>2</sup> National Research Center of Hematology Northern branch; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia

## Abstract

**Introduction.** Dyslipidemia and obesity are interdisciplinary and “multi-metabolic” diseases, pathogenetically associated with the development of atherothrombosis, which creates practical health problems. The development of both dyslipidemia and obesity is influenced by socio-demographic, environmental, genetic and many physiological and behavioral factors, while the contribution of genetic factors is 40–70%. **The goal** is to identify the genetic characteristics of lipid status and fat metabolism in the indigenous ethnic group of the Arctic region of the Russian Federation under conditions of permanent island living.

**Methods.** A cross-sectional population study of an indigenous ethnic group ( $n = 44$ ) living on Vaygach Island ( $70^{\circ} 01' \text{ N lat } 59^{\circ} 33' \text{ E}$ ). The reported study was funded by RFBR according to the research project №18-00-00814-(18-00-00478). Serum cholesterol and triglycerides were determined as markers of lipid metabolism in blood serum. To analyze the genetic profile, the polymorphism of the FTO A23525T gene and the LPL Ser447Ter gene was determined by polymerase chain reaction.

**Results.** In the sample of the indigenous ethnic group BMI was 26.0 [21.5; 29.75] kg/m<sup>2</sup>. BMI for men is 23.0 [18.0; 28.0] kg/m<sup>2</sup>, for women - 25.0 [18.0; 29.25] kg / m<sup>2</sup>. Carriers of the unfavorable allele A had a higher BMI than carriers of the T allele. Analysis of the effect of rs9939609 genetic polymorphism on the level of total cholesterol did not show statistically significant differences between the FTO gene genotypes. A minimal triglyceride concentration was observed in carriers of the protective genotype Ter/Ter.

**Conclusion.** Understanding the similarities and differences in genetic susceptibility among different ethnic groups can ultimately contribute to a more focused primary prevention and patient-oriented approach of cardiovascular pathology.

**Keywords:** lipids, dyslipidemia, atherothrombosis, obesity, genes, Nenets, Arctic

**Acknowledgments.** the reported study was funded by RFBR according to the research project №18-00-00814-(18-00-00478).

**For citation:** Vorobyeva N.A., Belova N.I., Vorobyeva A.I. Features of the phenotypic and genotypic lipid status of the indigenous ethnic group of the Arctic in the conditions of island living. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):44-55. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-44-55.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дислипидемия и ожирение представляют собой междисциплинарные и мультиметаболические состояния, патогенетически связаны с развитием атеротромбоза, являясь важной проблемой практического здравоохранения. На развитие как дислипидемии, так и ожирения влияют социально-демографические, экологические, генетические и многие физиологические и поведенческие факторы, при этом вклад генетических факторов составляет 40–70% [1].

Хорошо изучены многочисленные гены, полиморфизм которых ассоциирован с предрасположенностью к патологическому ожирению. Один из них – ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением FTO (fat mass and obesity associated, альфа-кетоглутарат-зависимый диоксигеназы ген). Ген кодирует полипептид, состоящий из 9 экзонов и 505 аминокислот. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой 2-оксоглутарат ( $\alpha$ -кетоглутарат) зависимый диоксигеназный фермент, который

восстанавливает алкилированную дезоксирибонуклеиновую кислоту и рибонуклеиновую кислоту путем окислительного деметилирования. FTO экспрессируется в различных тканях, включая гипоталамус и гипофиз, где его уровни особенно высоки. Хотя его физиологическая роль недостаточно четко определена, считается, что он играет роль в гипоталамическом контроле потребления энергии и в адипогенезе [2].

Влияние гена FTO на питание и, следовательно, потребление энергии является одной из проблем, которые привлекают внимание. Многочисленные исследования делают акцент на полиморфизме rs9939609 (T23525A) гена FTO [3, 4]. В литературе аллель A определяется как аллель риска ожирения с точки зрения полиморфизма rs9939609 гена FTO. Генотип AA был оценен как гомозиготный генотип с точки зрения аллеля риска, AT-генотип обозначен гетерозиготным генотипом, а TT-генотип определяется генотипом дикого типа. Полиморфный аллель A гена FTO ассоциирован со сниженным липолизом, с нарушением контроля аппетита,

отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Фенотипическим проявлением А-аллеля является избыточный вес, ожирение вследствие психогенного переедания. По некоторым данным, распространенность генотипов гена FTO варьирует в различных этнических популяциях [5].

Исследования особенностей липидного обмена у коренного этноса Арктики – ненцев, несмотря на значительное количество публикаций, посвященных данному вопросу, до сих пор являются актуальными. В силу экологических условий Крайнего Севера и Арктики в питании коренных жителей высоких широт ведущую роль играют белки и жиры (т. н. белково-жировая диета). Высокий уровень потребления жиров необходим для того, чтобы обеспечить повышенные энергетические потребности человека в холодном климате [6, 7]. Несомненно, эволюционная адаптация организма ненцев к таким липидным нагрузкам должна иметь свой генетический механизм, который закреплен в популяции. Однако на сегодняшний день нет единого мнения, объясняющего особенности липидного жирового обмена у коренных северян.

У коренных жителей арктических территорий, ведущих традиционный образ жизни, по сравнению с пришлым населением, исследователи отмечают более низкие значения содержания в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов и более высокие значения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). По мнению ряда исследователей, это может быть связано с увеличением липолиза липопротеидов, обогащенных триглицеридами, путем повышения активности липопротеидлипазы. Механизм повышения активности фермента неизвестен, он может быть обусловлен влиянием ко-факторов или генетически детерминирован [7]. На сегодняшний день активно изучается роль полиморфизма гена липопротеидлипазы LPL Ser447Ter, распространенность которого также вариабельна в разных этнических группах.

Известно, что генотип G/G полиморфизма Ser447 является защитным фактором, поскольку в ряде крупных исследований отмечалось, что наличие варианта 447Ter обуславливало низкое содержание триглицеридов и ЛПОНП [7, 8]. В связи с этим изучение данного гена в популяции ненцев представляет особый интерес как для анализа адаптационных механизмов организма к условиям Арктики, так и с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых событий у данной категории.

Исходя из вышесказанного нами была поставлена цель – выявить генетические особенности липидного статуса и жирового обмена у коренного этноса арктического региона РФ в условиях постоянного островного проживания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено поперечное популяционное исследование коренного этноса, проживающего на острове Вайгач (70°01' с. ш. 59°33' в. д.) в период комплексной научной экспедиции (июль 2019 г.), выполняемой в рамках финансирования РФФИ гранта №18-00-00814-КОМФИ (18-00-00478). Базой исследования явились Северный филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» и кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» г. Архангельска.

В исследование включено 44 ненца, на момент исследования постоянно проживающих на острове Вайгач. Сбор анамнестических и биологических данных выполнен в соответствии с правилами международного стандарта GCP. Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом СГМУ (протокол №03/5 от 27.05.2015 г.).

Критериями включения в исследование явились: этническая принадлежность к ненцам (четвертое поколение включительно); постоянное островное проживание в Арктике (остров

Вайгач); наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования – отказ от участия в исследовании; принадлежность к другим этносам и метисы.

Объектом исследования являлись коренные жители островного поселка Варнек – ненцы, всего 44 человека. Средний возраст исследуемых составил 30 [12; 51] лет, из них 20 мужчин (средний возраст 18,5 [9; 44,2] года) и 24 женщины (средний возраст 30 [12,0; 56,5] лет).

Исходя из цели и задач нашего исследования была составлена анкета для сбора анамнестических данных, включающая гендерные и возрастные данные, этническую принадлежность, имеющиеся заболевания, вредные привычки (курение, алкоголь), наследственность, а также данные о приеме лекарственных препаратов и питания.

Каждый из обследуемых проходил осмотр врача с измерением артериального давления, роста, веса, объема талии, подсчетом частоты сердечных сокращений, определением весоростового индекса массы тела Кетле (ИМТ). Забор крови осуществлялся вакуумными системами типа BD Vacutainer (Becton, Dickinson and Company, США) из локтевой вены натощак в утренние часы. Для получения сыворотки использовали вакутейнер с активатором свертывания, для генетического анализа – пробирки с ЭДТА. Полученные образцы крови центрифугировали при скорости 3 000 об/мин в течение 15 мин, плазма и сыворотка переносились в микропробирки объемом 0,5 мл, замораживались и хранились в низкотемпературном морозильнике Thermo Scientific Forma 7000 при температуре 70 °С.

В качестве маркеров липидного обмена в сыворотке крови определяли общий холестерин и триглицериды. Лабораторное исследование проведено на базе ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» г. Архангельска на автоматическом биохимическом анализаторе Random Access A-25

(Biosystems, Испания), реагенты Biosystems (Испания). Учитывая труднодоступность региона (о. Вайгач находится на границе Баренцева и Карского морей), малочисленность постоянно проживающих там ненцев, мы посчитали целесообразным включить в исследование все возможные данные по полученным анализам, которые смогли добыть в период экспедиции, при этом часть образцов для исследования липидов крови и глюкозы отбраковывалась из-за гемолиза сыворотки.

Для анализа генетического профиля липидного обмена определяли полиморфизм гена FTO A23525T («Литех», Россия) и гена LPL Ser447Ter («Литех», Россия) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией методом электрофореза в 3%-ном агарозном геле. ПЦР проводили на амплификаторе «Терцик» (ДНК-технология, Россия), электрофорез проходил в электрофорезной камере Sub-Cell GT System (BioRad, США), учет результатов осуществляли через систему визуализации Bio-Vision (BioRad, США). Исследование проводили на базе Центральной научной исследовательской лаборатории ГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) МЗ РФ.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ SPSS 13.0, EpiTable. В зависимости от типа распределения данных числовые значения представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) для нормального распределения, медианы ( $Me$ ) и первого и третьего квартиля [ $Q1$  и  $Q3$ ] для распределения, отличного от нормального. Номинальные данные, отражающие распределение изучаемого признака, были представлены в виде доли и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ 95%). Для определения достоверности различий в трех и более независимых группах количественных непараметрических данных использовали однофакторный дисперсионный анализ – критерий Краскеля – Уолиса. Сравнение двух несвязанных групп количественных данных проводили

также с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Для исследования связей между изучаемыми непараметрическими параметрами применяли коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая значимость присваивалась при значении  $p \leq 0,05$ .

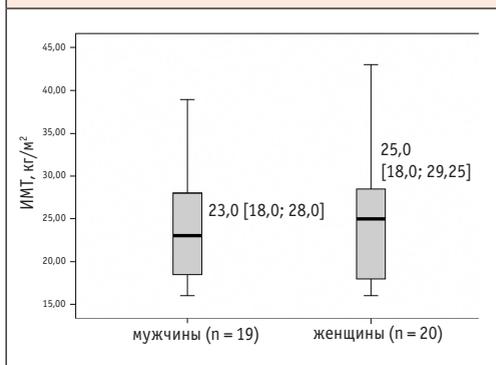
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из цели нашего исследования, проанализирован ряд фенотипических и генотипических показателей липидного обмена в популяции коренного населения Арктики – ненцев. Одним из информативных фенотипических параметров состояния липидного статуса человека является индекс массы тела (ИМТ), в связи с чем данный показатель был рассчитан для каждого обследуемого. В выборке коренного этноса о. Вайгач ИМТ составил 26,0 [21,5; 29,75] кг/м<sup>2</sup>. ИМТ для мужчин составил 23,0 [18,0; 28,0] кг/м<sup>2</sup>, для женщин – 25,0 [18,0; 29,25] кг/м<sup>2</sup> (рис. 1).

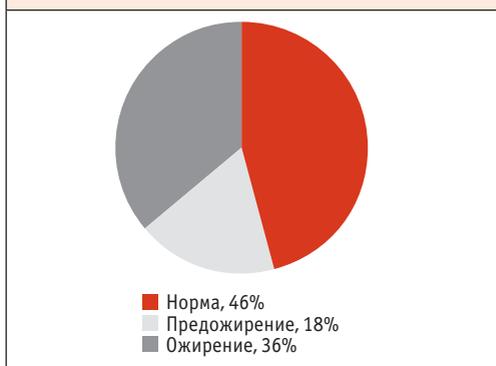
Согласно критериям ВОЗ, нормой для взрослых людей является целевое значение ИМТ, соответствующее 18–25 кг/м<sup>2</sup> [9]. Таким образом, по общепринятым критериям популяция ненцев имела избыточную массу тела (предожирение). В данной выборке 54% коренного населения имели ИМТ выше целевого (рис. 2).

Однако большинство исследователей, изучавших морфологию коренного населения Севера, отмечали общую тенденцию к усилению мезоморфных черт телосложения [6, 10, 11]. Помимо этого, предполагается, что уникальная диета и образ жизни в условиях холодного климата, отложение жира в брюшной полости, генетические и другие факторы способствуют различиям в воздействии абдоминального ожирения на кардиометаболический риск [12]. Так, по данным М.А. Попова, А.С. Палюшкевич, коренные жители ханты имели достоверно высокие значения жировой массы [9]. В 2019 г. А.К. Батуринов, А.В. Погожева отмечали высокий ИМТ у коренного населения Арктики [13]. Исследование 2012 г. факторов

**РИСУНОК 1. Значение ИМТ у мужчин и женщин в популяции ненцев острова Вайгач, кг/м<sup>2</sup>**  
**FIGURE 1. The value of BMI in men and women in the population Nenets of Vaygach Island, kg/m<sup>2</sup>**



**РИСУНОК 2. ИМТ в популяции ненцев острова Вайгач, %**  
**FIGURE 2. BMI in the population of the Nenets of Vaygach island, %**



риска сердечно-сосудистых заболеваний у саамских женщин показало, что по сравнению с европейскими женщинами Норвегии, у них ожирение наблюдалось чаще, но это не влияло на риск развития сахарного диабета в популяции этноса [12]. В других исследованиях у инуитов: Т.К. Young, Р. Bjerregaard, М. Jorgensen, С. Glumer – часто наблюдали ожирение, было установлено, что кардиометаболические факторы риска связаны с ожирением как у инуитов,

так и у других групп населения. Тем не менее было показано, что на каждом уровне ИМТ у инуитов были более благоприятные профили маркеров кардиометаболического риска по сравнению с евроканадцами и датскими участниками исследования [14–16].

В настоящее время никаких конкретных рекомендаций относительно антропометрических характеристик для ненецкой популяции не существует. Следовательно, использование значений ИМТ для оценки кардиометаболического риска и нарушения жирового обмена у ненцев может привести к переоценке числа людей с избыточным весом и ожирением при использовании общих критериев ВОЗ, поскольку при современной оценке ожирения игнорируются представления о гетерогенности заболевания, роли висцеральных жировых депо, также метаболические фенотипы [17].

Известно, что нарушения обмена липидов, индуцированные накоплением жировой ткани, являются ключевыми модифицируемыми факторами риска развития артериальной гипертонии и последующих сосудистых событий [18, 19]. В связи с этим в выборке коренного этноса были проанализированы показатели артериального давления и возможное влияние показателя ИМТ на систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление (табл. 1).

**ТАБЛИЦА 1. Показатели артериального давления и ИМТ в выборке коренного этноса**  
**TABLE 1. Blood pressure and BMI in a sample of the indigenous ethnic group**

Показатель	Значение в выборке, мм рт. ст.	Процентили
САД	112,0	[100,0; 125,0]
ДАД	70,0	[60,0; 80,0]
Корреляция	Коэффициент корреляции	p
САД * ИМТ	0,768	<0,001
ДАД * ИМТ	0,583	<0,001

Таким образом, в изучаемой группе ИМТ значимо влиял на показатели САД и ДАД, но при этом значение артериального давления в целом оставалось в пределах рекомендуемой нормы.

Как известно, в антропологическом плане ненцы относятся к уральской контактной малой расе, для представителей которой свойственно сочетание антропологических признаков, присутствующих как европеоидам, так и монголоидам [20]. На сегодняшний день мало известно о том, способствуют ли одни и те же гены ожирению в популяциях разного происхождения. В прошлом азиатские популяции были исключены из генетических исследований по ожирению, учитывая в ней низкую распространенность ожирения (всего 12,7% в 2016 г.) по сравнению с другими популяциями. Однако недавние выполненные исследования показали, что группы азиатского происхождения имели повышенный риск кардиометаболических осложнений, связанных с ожирением (гиперлипидемия, сахарный диабет, атеротромбоз) при значительно более низком показателе ИМТ, чем в других этнических группах. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения в настоящее время рекомендует более низкие уровни показателя ИМТ в азиатской популяции [17]. Исходя из этого, целесообразны генетические исследования причин ожирения в различных этнических группах, используя соответствующие специфические этнические фенотипы ожирения. В этом свете особый интерес представляет изучение генетических детерминант у индивидуумов с ожирением. Одним из таких детерминант является полиморфизм гена FTO A23525T. Анализ молекулярно-генетического исследования показал следующее распределение генотипов полиморфизма гена FTO A23525T в выборке ненцев (табл. 2).

Поскольку ненцы имеют монголоидную и европеоидную компоненты в своем геноме, можно предположить, что распространенность

**ТАБЛИЦА 2. Полиморфизм гена FTO в популяции ненцев НАО (n = 44), %**  
**TABLE 2. Polymorphism of the FTO gene in the Nenets NAO population (n = 44), %**

Генотип	Частота, % (n)	95% ДИ
ТТ	47,7 (21)	23,22–51,25
ТА	36,4 (16)	22,4–52,3
АА	15,9 (7)	6,64–30,6
Аллель	Частота, %	95% ДИ
Т	61,3	37,43–74,54
А	38,7	25,5–62,6

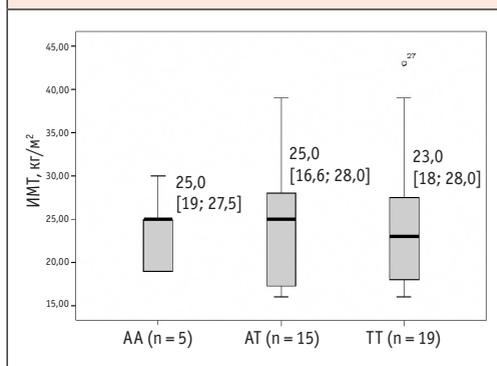
неблагоприятного аллеля А в данной популяции представляет собой нечто среднее между распространенностью в азиатской (16%) и европейской (51%) группе. В исследовании коренных этносов Ямало-Ненецкого автономного округа А.К. Батуринов и Е.Ю. Сорокина также отметили более низкую распространенность аллеля А (30,8%) по сравнению с пришлым европейским населением [13].

Как указывалось выше, полиморфизм rs9939609, связанный с набором жировой массы, был достоверно ассоциирован с ожирением в различных этнических популяциях как у детей, так и у взрослых [13, 1]. Мы провели анализ величины ИМТ ненцев в зависимости от генотипа гена FTO A23525T и получили следующие результаты (рис. 3).

По итогам молекулярно-генетического тестирования носители неблагоприятного аллеля А среди коренного этноса имели более высокий ИМТ, чем носители аллеля Т. Однако данная закономерность оказалась статистически незначимой ( $\chi^2 = 0,007$ ,  $p = 0,997$ ). В научных работах других авторов по исследованию полиморфизма гена FTO и ИМТ в популяции коренных этносов также не было найдено связи между данными показателями [13].

Помимо ИМТ, характерным проявлением полиморфизма гена FTO является повышенный уровень глюкозы натощак, триглицеридов

**РИСУНОК 3. Величина ИМТ ненцев в зависимости от полиморфизма гена FTO (n = 39), кг/м<sup>2</sup>**  
**FIGURE 3. The magnitude of the BMI of Nenets, depending on the polymorphism of the FTO gene (n = 39), kg/m<sup>2</sup>**



и общего холестерина, в связи с чем был выполнен анализ влияния генотипа FTO на уровень данных метаболитов в сыворотке крови. Среднее значение показателей липидного статуса представлено в табл. 3.

Таким образом, все исследованные показатели в выборке ненцев находились в референсных пределах, что согласуется с литературными данными о благоприятном липидном статусе коренных жителей Крайнего Севера [6, 10]. Анализ влияния генетического полиморфизма rs9939609 на уровень общего холестерина

**ТАБЛИЦА 3. Показатели липидного статуса и глюкозы в сыворотке крови ненцев (n = 26), ммоль/л**  
**TABLE 3. The lipid status and glucose in the blood serum of the Nenets (n = 26), mmol/l**

Показатель	Концентрация в сыворотке, ммоль/л	Референсные значения (Biosystems), ммоль/л
Общий холестерин	5,13 [4,46; 5,9]	3,2–5,6
Триглицериды	1,3 [1,08; 2,62]	0,41–1,8
Глюкоза	4,9 [4,2; 5,42]	3,3–5,2

**ТАБЛИЦА 4. Концентрация холестерина в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма гена FTO (n = 28), ммоль/л**  
**TABLE 4. The concentration of cholesterol in serum depending on the polymorphism of the FTO gene (n = 28), mmol/l**

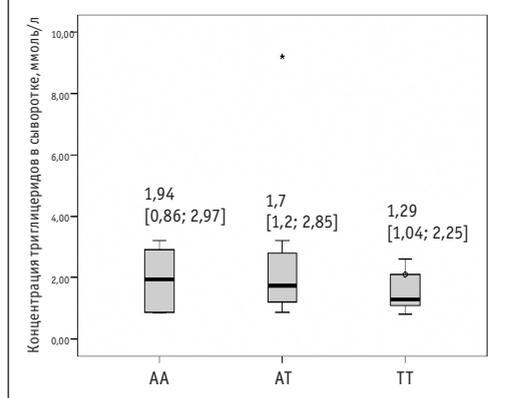
Генотип	Концентрация холестерина, ммоль/л	Кoeffициент Крускала – Уоллеса
AA	4,9 [4,44; 6,22]	$\chi^2 = 0,233, p = 0,89$
AT	5,1 [4,2; 5,8]	
TT	4,9 [4,4; 6,1]	

не показал статистически значимых отличий между генотипами гена FTO (табл. 4).

Самые высокие значения уровня триглицеридов были отмечены у ненцев с неблагоприятным генотипом AA, однако различия не были подтверждены статистически ( $\chi^2 = 0,79, p = 0,674$ ) (рис. 4). Также не было обнаружено различий в генотипах по уровню глюкозы в сыворотке крови ( $\chi^2 = 1,0, p = 0,606$ ).

Следующий ген, влияющий на липидный обмен, полиморфизм которого был проанализирован в данной выборке коренного этноса, – ген

**РИСУНОК 4. Концентрация триглицеридов в сыворотке крови ненцев (n = 28), ммоль/л**  
**FIGURE 4. The concentration of triglycerides in the blood serum of the Nenets (n = 28), mmol/l**



**ТАБЛИЦА 5. Полиморфизм гена LPL в популяции ненцев НАО (n = 44), %**  
**TABLE 5. LPL gene polymorphism in the Nenets NAO population (n = 44), %**

Генотип	Частота, % (n)	95% ДИ
Ser/Ser	86,4 (38)	72,6–94,83
Ser/Ter	11,4 (5)	3,8–24,6
Ter/Ter	2,3 (1)	0,06–12,02
Аллель	Частота, %	95% ДИ
447Ser	92,7	78,33–97,54
447Ter	7,3	2,53–21,7

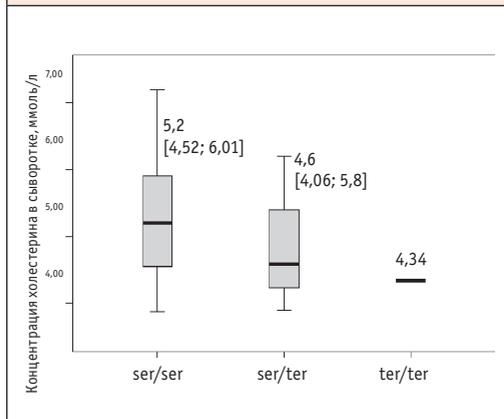
липопротеидлипазы LPL. Распространенность генотипов и аллелей полиморфизма гена LPL Ser447Ter представлена в табл. 5.

По результатам метаанализа вариант LPL Ter447 был связан со значительным снижением риска развития ишемического инсульта, что было обусловлено снижением уровня триглицеридов и общего холестерина у носителей Ter447 по сравнению с неносителями Ter447 как в европейской популяции, так и в восточноазиатской [8]. Исходя из этого, следующим этапом исследования явился анализ влияния полиморфизма гена LPL на уровень отдельных показателей липидов крови в выборке коренного этноса. Самая низкая концентрация общего холестерина сыворотки крови в выборке ненцев действительно наблюдалась при носительстве генотипа Ter447Ter. Однако данный генотип был выявлен только у одного обследуемого и статистической значимости различия в концентрации холестерина от генотипа LPL Ser447Ter обнаружено не было ( $\chi^2 = 1,721, p = 0,423$ ; рис. 5).

Проанализировав уровень триглицеридов в сыворотке крови коренного этноса, было обнаружено, что минимальная концентрация триглицеридов была отмечена у носителей прокрейтивного генотипа Ter/Ter (n = 1), однако статистической значимости различий выявлено также не было ( $\chi^2 = 2,708, p = 0,258$ ; рис. 6).

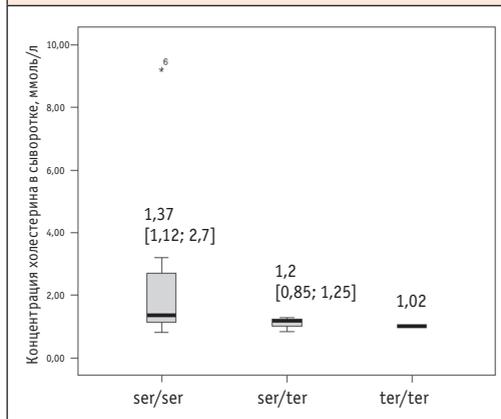
**РИСУНОК 5. Концентрация общего холестерина в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма гена LPL ser447ter в выборке ненцев (n = 30), ммоль/л**

**FIGURE 5. The concentration of total cholesterol in serum depending on the polymorphism of the LPL ser447ter gene in a sample of Nenets (n = 30), mmol/l**



**РИСУНОК 6. Концентрация триглицеридов в сыворотке крови в зависимости от полиморфизма гена LPL ser447ter в выборке ненцев (n = 30), ммоль/л**

**FIGURE 6. The concentration of triglycerides in blood serum depending on the polymorphism of the LPL gene ser447ter in a sample of Nenets (n = 30), mmol/l**



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ результатов исследования не показал значимого влияния изученных генетических факторов на показатели липидного обмена. По нашему мнению, длительный эволюционный отбор в популяции ненцев Крайнего Севера, особенности питания с большим уровнем потребления продуктов с высоким содержанием жиров и белков сформировали сложный механизм саморегуляции липидного обмена, который включает в себя взаимодействие множества генетических, внешних факторов среды обитания и образа жизни и не может объясняться влиянием одного или нескольких генов.

В свою очередь, были выявлены особенности полиморфизма гена FTO в популяции ненцев – распространенность неблагоприятного аллеля А в выборке составила 38,7%. Анализ результатов показал, что повышенный индекс массы тела в выборке ненцев не был связан с нарушением липидного обмена. Показатели липидов крови в выборке ненцев оказались в пределах

референсных значений и не зависели от генетических факторов и ИМТ. В связи с этим следует учитывать метаболические фенотипы конкретного этноса для профилактики, выявления и лечения сердечно-сосудистых событий, связанных с ожирением и метаболическим синдромом.

Таким образом, с нашей точки зрения, проведение дальнейших комплексных исследований метаболических нарушений у пациентов с ожирением и атеросклерозом, включающих изучение геномных, протеомных, метаболомных и других маркеров, является актуальным и перспективным направлением персонализированной медицины. Понимание сходства и различий в генетической восприимчивости среди разных этносов может в конечном итоге способствовать более целенаправленной первичной профилактике и пациентоориентированному подходу сердечно-сосудистой патологии.

Поступила / Received 08.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 27.09.2020

Принята в печать / Accepted 18.10.2020

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agagunduz D., Gezmen-Karadag M. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals. *Lipids Health Dis.* 2019;18(1):212. doi: 10.1186/s12944-019-1160-y.
2. Fawcett K.A., Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet.* 2010;26(6):266–274. doi: 10.1016/j.tig.2010.02.006.
3. Ho L., Varghese M., Wang J., Zhao W., Chen F., Knable L.A. et al. Dietary supplementation with decaffeinated green coffee improves diet-induced insulin resistance and brain energy metabolism in mice. *Nutr Neurosci.* 2012;15(1):37–45. doi: 10.1179/1476830511Y.0000000027.
4. Kim Y.J., Lee H.S., Kim Y.K., Park S., Kim J.M., Yun J.H. et al. Association of metabolites with obesity and type 2 diabetes based on FTO genotype. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156612. doi: 10.1371/journal.pone.0156612.
5. Zhou Y., Hamby B.D., McLachlan C.S. FTO associations with obesity and telomere length. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):65. doi: 10.1186/s12929-017-0372-6.
6. Батурин А.К., Погожева А.В., Кешабянц Э.Э., Сото С.Х., Кобелькова И.В., Камбаров А.О. Особенности химического состава рациона и пищевого статуса коренного и пришлого населения Арктики. *Гигиена и санитария.* 2019;98(3):319–323. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-319-323.
7. Поляков Л.М., Розуменко А.А., Осипова Л.П., Куницын В.Г., Гольцова Т.В. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2015;35(6):66–69. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lipidnyy-spektr-syvorotki-krovi-u-predstaviteley-korenogo-i-prishlogo-naseleniya-yamalo-nenetskogo-avtonomnogo-okruga>.
8. Wang C., Sun T., Li H., Bai J., Li Y. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(5):e107–e112. doi: 10.1016/j.thromres.2011.07.016.
9. Попова М.А., Палюшкевич А.С., Граудина В.Е. Формирование метаболических нарушений коренных малочисленных народов Севера финно-угорской группы в условиях урбанизации. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;(5):132. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457935>.
10. Василькова Т.Н., Матаев С.И. Метаболический синдром в популяции коренных народов Крайнего Севера. *Человек. Спорт. Медицина.* 2009;(27):71–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-v-populyatsii-korenykh-narodov-kraynego-severa>.
11. Уварова Т.Е., Уварова Т.Е., Бурцева Т.Е., Неустроева Т.С., Саввина М.С. Морфологические и физиологические особенности коренного населения Крайнего Севера. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2009;(2):114–118. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-i-fiziologicheskie-osobennosti-korenno-naseleniya-kraynego-severa>.
12. Jorgensen M.E., Borch-Johnsen K., Stolk R., Bjerregaard P. Fat distribution and glucose intolerance among Greenland Inuit. *Diabetes Care.* 2013;36(10):2988–2994. doi: 10.2337/dc12-2703.
13. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Кешабянц Э.Э., Кобелькова И.В., Камбаров А.О. и др. Изучение ассоциации полиморфизмов rs993609 гена FTO и rs659366 гена UCP2 с ожирением у населения Арктической зоны Российской Федерации. *Вопросы питания.* 2017;86(3):32–39. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-assotsiatsii-polimorfizmov-rs993609-gena-fto-i-rs659366-gena-ucp2-s-ozhireniem-u-naseleniya-arkticheskoy-zony-rossiyskoy>.
14. Jorgensen M.E., Glümer C., Bjerregaard P., Gyntelberg F., Jørgensen T., Borch-Johnsen K. Obesity and central fat pattern among Greenland Inuit and a general population of Denmark (Inter99): relationship to metabolic risk factors. *Int J Obes.* 2003;27(12):1507–1515. doi: 10.1038/sj.ijo.0802434.
15. Young T.K. Obesity, central fat patterning, and their metabolic correlates among the Inuit of the central Canadian Arctic. *Hum Biol.* 1996;68(2):245–263. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838915/>
16. Young T.K., Bjerregaard P., Dewailly E., Risica P.M., Jørgensen M.E., Ebbesson S.E. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries. *Am J Public Health.* 2007;97(4):691–695. doi: 10.2105/AJPH.2005.080614.
17. Petrenya N., Brustad M., Dobrodeeva L., Bichkaeva F., Lutfaliev G., Cooper M., Odland JØ. Obesity and obesity-associated cardiometabolic risk factors in indigenous Nenets women from the rural Nenets Autonomous Area and Russian women from Arkhangelsk city. *Int J Circumpolar Health.* 2014;73:23859. doi: 10.3402/ijch.v73.23859.
18. Черняк О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Тутельян В.А., Гаппарова К.М., Бородина С.В.

Геномные, протеомные и метаболомные предикторы атеросклероза у больных ожирением. Сообщение II. *Вопросы питания*. 2015;84(5):39–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/genomnye-proteomnye-i-metabolomnye-prediktory-ateroskleroza-u-bolnyh-ozhireniem-soobschenie-ii/viewer>.

19. Zamora-Kapoor A., Sinclair K., Nelson L., Lee H., Buchwald D. Obesity risk factors in American Indians and Alaska Natives: a systematic review.

*Public Health*. 2019;174:85–96. doi: 10.1016/j.puhe.2019.05.021.

20. Кураева Т.Л., Зубов Л.А., Титович Е.В., Сибилева Е.Н., Иванова О.Н., Ширяева Т.Ю. и др. HLA-геплотипы и риск развития сахарного диабета 1 типа в популяции коренного населения Ненецкого автономного округа. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):51–58. doi: 10.14341/DM7954.

## REFERENCES

- Agagunduz D., Gezmen-Karadag M. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):212. doi: 10.1186/s12944-019-1160-y.
- Fawcett K.A., Barroso I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet*. 2010;26(6):266–274. doi: 10.1016/j.tig.2010.02.006.
- Ho L., Varghese M., Wang J., Zhao W., Chen F., Knable L.A. et al. Dietary supplementation with decaffeinated green coffee improves diet-induced insulin resistance and brain energy metabolism in mice. *Nutr Neurosci*. 2012;15(1):37–45. doi: 10.1179/1476830511Y.0000000027.
- Kim Y.J., Lee H.S., Kim Y.K., Park S., Kim J.M., Yun J.H. et al. Association of metabolites with obesity and type 2 diabetes based on FTO genotype. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156612. doi: 10.1371/journal.pone.0156612.
- Zhou Y., Hambly B.D., McLachlan C.S. FTO associations with obesity and telomere length. *J Biomed Sci*. 2017;24(1):65. doi: 10.1186/s12929-017-0372-6.
- Baturin A.K., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Soto S.H., Kobelkova I.V., Kambarov A.O. Features of the chemical composition of the diet and nutritional status of indigenous and newcomers in the Russian Arctic. *Gigiyena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2019;98(3):319–323. (In Russ.) doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-319-323.
- Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Osipova L.P., Kunitsyn V.G., Goltsova T.V. Serum lipid spectrum of indigenous and alien population of Yamalo-Nenets autonomous okrug. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;35(6):66–69. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/lipidnyy-spektr-syvorotki-krovi-u-predstaviteley-korennykh-i-prishlogo-naseleniya-yamalo-nenetskogo-avtonomnogo-okruga>.
- Wang C., Sun T., Li H., Bai J., Li Y. Lipoprotein lipase Ser447Ter polymorphism associated with the risk of ischemic stroke: a meta-analysis. *Thromb Res*. 2011;128(5):e107–e112. doi: 10.1016/j.thromres.2011.07.016.
- Popova M.A., Palyushkevich A.S., Graudina V.E. Frequency hypercholesterolemia, obesity, and overweight among the indigenous people of the North of Khanty-Mansiysk autonomous okrug – Ural living in urbanized areas. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2017;(5):132. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30457935>.
- Vasilkova T.N., Mataev S.I. Metabolic syndrome in a population of indigenous peoples of the Far North. *Chelovek. Sport. Meditsina = Man. Sport. Medicine*. 2009;(27):71–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-sindrom-v-populyatsii-korennykh-narodov-kraynego-severa>.
- Uvarova T.E., Burtseva T.E., Neustroeva T.S., Savvina M.S. Morphological and physiological base for living activity of indigenous population of the Far North. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2009;(2):114–118. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-i-fiziologicheskie-osobennosti-korennykh-naseleniya-kraynego-severa>.
- Jorgensen M.E., Borch-Johnsen K., Stolk R., Bjerregaard P. Fat distribution and glucose intolerance among Greenland Inuit. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2988–2994. doi: 10.2337/dc12-2703.
- Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Kobelkova I.V., Kambarov A.O. et al. The association of rs993609 polymorphisms of gene FTO and rs659366 polymorphisms of gene UCP2 with obesity among Arctic Russian population. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*. 2017;86(3):32–39. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-assotsiatsii-polimorfizmov-rs993609-gena-fto-i-rs659366-gena-ucp2-s-ozhireniem-u-naseleniya-arkticheskoy-zony-rossiyskoy>.

14. Jorgensen M.E., Glümer C., Bjerregaard P., Gyntelberg F., Jørgensen T., Borch-Johnsen K. Obesity and central fat pattern among Greenland Inuit and a general population of Denmark (Inter99): relationship to metabolic risk factors. *Int J Obes.* 2003;27(12):1507–1515. doi: 10.1038/sj.ijo.0802434.
15. Young T.K. Obesity, central fat patterning, and their metabolic correlates among the Inuit of the central Canadian Arctic. *Hum Biol.* 1996;68(2):245–263. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8838915/>
16. Young T.K., Bjerregaard P., Dewailly E., Risica P.M., Jørgensen M.E., Ebbesson S.E. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries. *Am J Public Health.* 2007;97(4):691–695. doi: 10.2105/AJPH.2005.080614.
17. Petrenya N., Brustad M., Dobrodeeva L., Bichkaeva F., Lutfalieva G., Cooper M., Odland JØ. Obesity and obesity-associated cardiometabolic risk factors in indigenous Nenets women from the rural Nenets Autonomous Area and Russian women from Arkhangelsk city. *Int J Circumpolar Health.* 2014;73:23859. doi: 10.3402/ijch.v73.23859.
18. Chernyak O.O., Sentsova T.B., Vorozhko I.V., Tutelyan V.A., Gapparova K.M., Borodina S.V. Genomic, proteomic and metabolomic predictors of atherosclerosis in obese patients. Part II. *Voprosy titaniya = Problems of Nutrition.* 2015;84(5):39–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/genomnye-proteomnye-i-metabolomnye-prediktory-ateroskleroza-u-bolnyh-ozhireniem-soobschenie-ii/viewer>.
19. Zamora-Kapoor A., Sinclair K., Nelson L., Lee H., Buchwald D. Obesity risk factors in American Indians and Alaska Natives: a systematic review. *Public Health.* 2019;174:85–96. doi: 10.1016/j.puhe.2019.05.021.
20. Kuraeva T.L., Zubov L.A., Titovich E.V., Sibileva E.N., Ivanova O.N., Shiriyeva T.Y. HLA-haplotypes and the risk of developing type 1 diabetes mellitus in the native population of the Nenets Autonomous district. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2017;20(1):51–58. (In Russ.) doi: 10.14341/DM7954.

**Информация об авторах:**

**Воробьева Надежда Александровна**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-гемостазиолог Министерства здравоохранения Архангельской области, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, Северный государственный медицинский университет; директор Северного филиала Национального медицинского исследовательского центра гематологии; 163000 Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; e-mail: nadejdav0@gmail.com

**Белова Наталья Игоревна**, младший научный сотрудник, Северный государственный медицинский университет; 163000 Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; e-mail: belova-8@mail.ru

**Воробьева Алена Ивановна**, научный сотрудник, Северный государственный медицинский университет; 163000 Россия, Архангельск, Троицкий проспект, д. 51; e-mail: greenhamster@rambler.ru

**Information about the authors:**

**Nadezda A. Vorobyeva**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Hemostasiologist of the Ministry of Health of the Arkhangelsk Region, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, National Research Center of Hematology Northern branch; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: nadejdav0@gmail.com

**Natalia I. Belova**, Junior Researcher, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: belova-8@mail.ru

**Alyona I. Vorobyeva**, Researcher, Northern State Medical University; 51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000, Russia; e-mail: greenhamster@rambler.ru