

Полиморфизм генов липидного обмена в некоторых популяциях Южной и Восточной Сибири

Л.Э. Табиханова^{1,3}✉, Л.П. Осипова^{1,3}, Е.Н. Воронина^{2,3}, А.О. Брагин³, М.Л. Филипенко^{2,3}

¹ Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

✉ e-mail: tabikhan@bionet.nsc.ru

Нарушения липидного обмена лежат в основе патогенеза ряда заболеваний. Коренные народы Сибири отличаются особым генетически обусловленным типом метаболизма, который поддерживает благоприятные липидные показатели крови при повышенном, по сравнению с европеоидами, вкладе в рацион продуктов животного происхождения. При этом коренные сибирские этносы меньше подвержены заболеваниям метаболического спектра. Цель настоящего исследования – изучение частот аллелей генов липидного обмена в коренных популяциях Сибири. Была поставлена задача на примере бурят, телеутов и русских Восточной Сибири выявить этнические особенности в распределении частот полиморфных вариантов генов *CETP* (*G1264A*, rs5882), *LPL* (*C1791G*, rs328) и *FTO* (*C83401A*, rs8050136) и сравнить с данными по мировым популяциям. Выборки восточных ($N = 132$) и западных ($N = 278$) бурят, телеутов ($N = 120$), русских ($N = 122$) и потомков смешанных браков бурят с русскими ($N = 56$) генотипированы с помощью ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. В настоящей работе впервые показано, что по частотам полиморфных вариантов генов *CETP* и *FTO* изученные выборки бурят находятся в промежуточном положении между европеоидными группами и популяциями Восточной Азии. Показана статистически значимо меньшая встречаемость у бурят, по сравнению с русскими, аллеля *83401A* гена *FTO*, ассоциированного с ожирением, что согласуется с меньшей подверженностью этого коренного сибирского этноса метаболическим нарушениям. Не выявлено популяционных различий в распределении полиморфного варианта *LPL 1791G*, связанного с дислипидемией, который, вероятно, не вносит заметного вклада в этнические особенности липидного профиля. Промежуточное значение частот аллелей *CETP 1264G* и *FTO 83401A* в группе потомков смешанных браков бурят с русскими позволяет предположить больший риск ассоциированных с этими вариантами метаболических нарушений у лиц смешанного происхождения, чем среди бурят. У телеутов продемонстрирована пониженная частота *FTO 83401A* по сравнению с некоторыми европеоидными группами и выявлена наименьшая частота *CETP 1264G*, ассоциированного с благоприятными липидными показателями крови.

Ключевые слова: буряты; телеуты; русские Восточной Сибири; метисы; ПЦР в режиме реального времени; липидный обмен; генетический полиморфизм; *CETP* (rs5882); *LPL* (rs328); *FTO* (rs8050136).

Для цитирования: Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Воронина Е.Н., Брагин А.О., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов липидного обмена в некоторых популяциях Южной и Восточной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(8):1011-1019. DOI 10.18699/VJ19.578

Polymorphism of lipid exchange genes in some populations of South and East Siberia

L.E. Tabikhanova^{1,3}✉, L.P. Osipova^{1,3}, E.N. Voronina^{2,3}, A.O. Bragin³, M.L. Filipenko^{2,3}

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk, Russia

³ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

✉ e-mail: tabikhan@bionet.nsc.ru

Lipid metabolism disorders underlie the pathogenesis of a number of diseases. Indigenous peoples of Siberia have a specific genetically determined type of metabolism supporting such lipid blood parameters that favor increased consumption (in comparison with Caucasians) of animal products. At the same time, indigenous Siberian ethnic groups are less susceptible to metabolic diseases. The objective of the presented study was to investigate the allele frequencies of lipid metabolism genes in indigenous populations of Siberia to identify the ethnic features of allele frequency distribution for polymorphic variants in genes *CETP* (*G1264A*, rs5882), *LPL* (*C1791G*, rs328) and *FTO* (*C83401A*, rs8050136) in the samples taken from Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia, and to compare them with data on world populations. Samples of the Eastern ($N = 132$) and Western ($N = 278$) Buryats, Teleuts ($N = 120$), Russians ($N = 122$) and persons of mixed Buryat-Russian origin ($N = 56$) were genotyped by real-time PCR using competitive TaqMan-probes. The obtained results have for the first time demonstrated that the *CETP* and *FTO* allele frequencies in the Buryat samples are

intermediate between European and East Asian populations. Significantly lower incidence of the obesity-associated *83401A* allele of the *FTO* gene has been shown in Buryats, compared with Russians, which is consistent with lower susceptibility of the indigenous ethnic groups to metabolic disorders. There have been no population differences in the distribution of *LPL* gene polymorphic variants associated with dyslipidemia, which means they probably do not contribute to the ethnic characteristics of the lipid profile. The intermediate frequencies of the *CETP 1264G* and *FTO 83401A* alleles found in the metis group demonstrate that the metabolic disorders associated with these variants can be rather expected in the descendants of mixed marriages than among Buryats. It has also been demonstrated that Teleuts differ by *FTO 83401A* allele frequency from some of the European groups and have the lowest detected frequency of the allele *CETP 1264G* associated with the favorable lipid blood parameters.

Key words: Buryats; Teleuts; Russians of Eastern Siberia; mixed origin; real-time PCR; lipid metabolism; genetic polymorphism; *CETP* (rs5882); *LPL* (rs328); *FTO* (rs8050136).

For citation: Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Voronina E.N., Bragin A.O., Filipenko M.L. Polymorphism of lipid exchange genes in some populations of South and East Siberia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(8):1011-1019. DOI 10.18699/VJ19.578 (in Russian)

Введение

Коренным народам Сибири, в течение многих веков адаптировавшимся к суровым климато-географическим условиям и преимущественно белково-липидной диете, присущ особый тип метаболизма, с усилением белково-липидного и минимизацией углеводного обмена (Панин, 1978). Ранее показано, что представители сибирских этносов, ведущие традиционный образ жизни, по сравнению с пришлым населением характеризуются благоприятным липидным профилем крови, предотвращающим развитие сердечно-сосудистых и других метаболически обусловленных заболеваний: пониженным уровнем общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), повышенным уровнем липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (Отева и др., 1993; Севостьянова, 2013; Даренская, 2014; Поляков и др., 2015; Цыганкова и др., 2017). В настоящее время урбанизация затрагивает коренное население, меняя условия проживания и хозяйственный уклад, и приводит к прогрессированию у сибирских народов «болезней цивилизации», связанных с нарушениями метаболизма (Овсянникова и др., 2007; Людина и др., 2014).

Изучение полиморфизма генов метаболического профиля в коренных популяциях Сибири важно как для понимания молекулярно-генетических основ адаптивного потенциала, сложившегося в процессе их становления в конкретных климато-географических условиях проживания и приспособления к особенностям питания, так и для выявления генетических резервов этносов в меняющемся мире (Hsieh et al., 2017; Hallmark et al., 2018). Цель настоящей работы – изучить в сибирских популяциях частоты полиморфных вариантов генов липидного обмена, функциональная значимость которых установлена по результатам исследований мирового населения.

Ген *CETP* кодирует транспортер (белок-переносчик) эфиров холестерина, работа которого заключается в переводе холестерина из антиатерогенных ЛПВП в атерогенные ЛПНП (Кох и др., 2014). При изучении ряда мировых популяций показано, что у носителей аллеля *G* полиморфного локуса *CETP* (*G1264A*, rs5882) снижена активность белка-переносчика и, следовательно, повышен уровень ЛПВП (Thompson et al., 2008), а также понижен уровень триглицеридов по сравнению с гомозиготами *AA* (Hosseini-Esfahani et al., 2019). Обнаружены обратные ассоциации аллеля *1264G* с риском развития атеросклероза

(Thompson et al., 2008; Cygus et al., 2016). В эксперименте, проведенном на близнецах в европейской популяции, было показано, что у гомозигот *GG* меньше индекс массы тела, масса жира и толщина подкожной жировой клетчатки, а при избыточном питании гомозиготы *AA* быстрее набирали вес (Teran-Garcia et al., 2008). В исследованиях европеоидов, американцев африканского происхождения и жителей Китая выявлено, что генотип *GG* ассоциирован также с долгожительством, снижением риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, аномалий серого вещества в задних отделах головного мозга у здоровых пожилых людей (Sanders et al., 2010; Yu et al., 2012; Chen et al., 2014; Salminen et al., 2015).

В усвоении жиров тканями важную роль играет фермент липопротеинлипаза (*LPL*), функция которого заключается в гидролизе триглицеридов плазмы крови до свободных жирных кислот и глицерина и преобразовании, таким образом, липопротеинов очень низкой плотности до липопротеинов низкой плотности и обеспечении энергетических потребностей ткани (Кох и др., 2014). Представляет интерес полиморфный локус *C179IG* (rs328) гена *LPL*: в исследованиях ряда мировых популяций показано, что аллель *G* ассоциирован с благоприятными изменениями липидного состава – снижением уровня триглицеридов и повышением уровня липопротеинов высокой плотности у здоровых испытуемых (Sagoo et al., 2008; Webster et al., 2009; Tang et al., 2010; Shatwan et al., 2016). Показана ассоциация генотипа *CC* с метаболическим синдромом как у жительниц Мексики европеоидного и африканского происхождения, так и у потомков коренного населения страны (Cahua-Pablo et al., 2015). Аллель *179IG* также является протективным по отношению к болезни Альцгеймера (Ren L., Ren X., 2016).

Ген *FTO* (fat mass and obesity associated gene) кодирует 2-оксоглутаратзависимую деметилазу нуклеиновых кислот, которая участвует в центральном контроле гомеостаза энергии (Кудрявцева и др., 2010). С помощью полногеномного анализа ассоциаций (*GWAS*) продемонстрировано, что полиморфизм гена *FTO* связан с риском ожирения (Babenko et al., 2019). Исследования полиморфного локуса *FTO* (*C83401A*, rs8050136) в различных по происхождению популяциях мира показали, что у носителей аллеля *A* снижена экспрессия гена *FTO* и повышен риск развития ожирения (Park et al., 2013; Chen et al., 2018). Продемонстрирована ассоциация варианта *FTO 83401A* с

сахарным диабетом второго типа в русской популяции и среди населения Восточной Азии (Суплотова и др., 2014; Yang et al., 2017).

Нами не найдено литературных данных о частотах аллелей и генотипов *CETP* (G1264A, rs5882), *LPL* (C1791G, rs328) и *FTO* (C83401A, rs8050136) у коренных сибирских народов. Задачи настоящей работы: изучить встречаемость этих полиморфных вариантов у бурят, одного из самых многочисленных народов Восточной Сибири (более 460 тыс. человек по данным переписи 2010 г.), телеутов, коренной малочисленной народности Южной Сибири (около 2.5 тыс. человек), и русских Восточной Сибири; сопоставить с литературными данными по мировым популяциям; соотнести полученные результаты с распространенностью дислипидемий среди этих этносов. Не меньший интерес представляет распределение вариантов генов липидного обмена у потомков смешанных браков бурят с русскими, поэтому они также были включены в исследование.

Материалы и методы

Генетический материал для данной работы был собран сотрудниками лаборатории популяционной этногенетики ИЦиГ СО РАН (руководитель – к.б.н. Л.П. Осипова) во время экспедиций 2003–2006 гг. Забор крови производился у добровольцев, практически здоровых на момент исследования, с использованием «Информированного согласия» и с одобрения местных органов здравоохранения и этического комитета ИЦиГ СО РАН. Перед сдачей крови каждый испытуемый заполнял специально разработанную демографическую анкету, в которой уточнял национальную принадлежность предков до третьего-четвертого поколения. На основании собранной информации были сформированы пять выборок населения Южной и Восточной Сибири.

Лица бурятской национальности, не имеющие иноэтнических предков, проживающие в селах Алханай и Орловский Агинского Бурятского округа (АБО) Забайкальского края, вошли в группу восточных бурят ($N = 132$). Этнические буряты, проживающие в селах Эхирит-Булагатского района Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО) Иркутской области ($N = 278$), вошли в западную выборку. Потомки первого и второго поколения от смешанных браков бурят с русскими составили выборку метисов ($N = 56$). Выборка телеутов была сформирована из коренного населения Беловского района Кемеровской области ($N = 120$). Русские старожилы Восточной Сибири,

несколько поколений предков которых проживали в селах Забайкальского края и Иркутской области, вошли в пятую выборку ($N = 122$).

Образцы ДНК были выделены из лейкоцитарных фракций венозной крови с помощью наборов «Биосилика» (Россия). Генотипирование однонуклеотидных замен в генах *CETP* (G1264A, rs5882), *LPL* (C1791G, rs328), *FTO* (C83401A, rs8050136) проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Структуру праймеров и зондов подбирали с помощью последовательностей, доступных в базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), с использованием программ UGENE (version 1.14, <http://ugene.unipro.ru/>) и Oligo Analyzer (version 1.0.3, <https://eu.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>) (табл. 1).

Аmplификацию выполняли в объеме 25 мкл, ПЦР-смесь включала в себя праймеры (300 нМ), TaqMan-зонды (100 нМ), TrisHCl (65 мМ, pH 8.9), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (16 мМ), MgCl_2 (2.5 мМ), Tween-20 (0.05 %), dNTP (0.2 мМ), ДНК (0.5–10 нг) и Taq-ДНК полимеразу (0.5 ед., hot-start, Biosan, ИВФМ). Реакцию проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96 °С; затем 46 циклов, включающих денатурацию при 96 °С – 5 с, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 61 °С – 30 с (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала на длине волны эмиссии флуорофоров FAM и R6G).

Популяционные частоты аллельных вариантов определяли на основе наблюдаемых частот генотипов. Соответствие эмпирически наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому распределению, равновесному по закону Харди–Вайнберга, проверяли с помощью критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0.05$ равновесие выполняется). Оценку достоверности различий в частотах аллелей между исследованными выборками проводили по критерию χ^2 с применением поправки Йейтса на непрерывность; при $p < 0.017$ (с поправкой на множественность сравнения, $0.017 = 0.05/3$) результаты считались статистически значимыми.

Результаты

Распределение генотипов полиморфных локусов генов *CETP* (G1264A, rs5882), *LPL* (C1791G, rs328) и *FTO* (C83401A, rs8050136) в выборках бурят, их метисов, телеутов и русских Восточной Сибири приведено в табл. 2.

Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга для всех полиморфных локусов

Таблица 1. Структуры праймеров и зондов, использованных для генотипирования однонуклеотидных замен в генах *CETP*, *LPL* и *FTO*

| Локус | Праймеры | Зонды |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
| <i>CETP</i> (G1264A, rs5882) | 5'-CCTTGTGGGTCACCTTCTGTACT-3' | 5'-R6G-CCGAGTCCGTCAGAGC-BHQ-3' |
| | 5'-CACACTTACGAGACATGACCT-3' | 5'-FAM-CCGAGTCCATCCAGAGCT-BHQ-3' |
| <i>LPL</i> (C1791G, rs328) | 5'-CCATTTCTCCACAGGG-3' | 5'-FAM-CACCAGCCTGACTTCTTATTC-BHQ-3' |
| | 5'-AAGCTCAGGATGCCAGTC-3' | 5'-R6G-CACCAGCCTCACTTCTTATTC-BHQ-3' |
| <i>FTO</i> (C83401A, rs8050136) | 5'-TCAGTTATGCATTTAGAATGTCTGA-3' | 5'-FAM-CTGTGAATTTGTGATGCACTTG-BHQ-3' |
| | 5'-CACTCCATTCTGACTGTTACCT-3' | 5'-HEX-CTGTGAATTTAGTGTGCACTTG-BHQ-3' |

Таблица 2. Распределение генотипов *CETP*, *LPL* и *FTO* в выборках бурят, их метисов, телеутов и русских Восточной Сибири

| Популяция | Буряты | | Метисы | Телеуты | Русские Восточной Сибири | | |
|---------------------------------|--------------------------------|----------|------------|------------|-----------------------------|-----------|------------|
| | восточные | западные | | | | | |
| <i>CETP</i> (G1264A, rs5882) | Распределение генотипов, n (%) | AA | 51 (38.6) | 125 (44.9) | 27 (48.2) | 68 (56.7) | 58 (47.5) |
| | | AG | 63 (47.7) | 120 (43.2) | 22 (39.3) | 39 (32.5) | 52 (42.6) |
| | | GG | 18 (13.7) | 33 (11.9) | 7 (12.5) | 13 (10.8) | 12 (9.8) |
| | N, человек | 132 | 278 | 56 | 120 | 122 | |
| | p (H-W) | 0.835 | 0.611 | 0.457 | 0.052 | 0.945 | |
| <i>LPL</i> (C1791G, rs328) | Распределение генотипов, n (%) | CC | 114 (86.4) | 227 (81.9) | 47 (87.0) | 96 (82.8) | 102 (83.6) |
| | | CG | 17 (12.9) | 48 (17.4) | 7 (13.0) | 16 (13.8) | 19 (15.6) |
| | | GG | 1 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 4 (3.4) | 1 (0.8) |
| | N, человек | 132 | 277 | 54 | 116 | 122 | |
| | p (H-W) | 0.936 | 0.945 | 0.926 | 0.519 | 0.981 | |
| <i>FTO</i> (C83401A, rs8050136) | Распределение генотипов, n (%) | CC | 69 (52.3) | 158 (56.9) | 21 (38.9) | 57 (49.1) | 47 (38.5) |
| | | CA | 56 (42.4) | 106 (38.1) | 25 (46.3) | 46 (39.7) | 56 (45.9) |
| | | AA | 7 (5.3) | 14 (5.0) | 8 (14.8) | 13 (11.2) | 19 (15.6) |
| | N, человек | 132 | 278 | 54 | 116 | 122 | |
| | p (H-W) | 0.308 | 0.481 | 0.9 | 0.428 | 0.733 | |

Примечание. N – объем выборки; n – численность; p (H-W) – значение вероятности отклонения от равновесного распределения Харди-Вайнберга. Здесь и далее: «метисы» – потомки смешанных браков бурят с русскими.

Таблица 3. Частота аллеля *CETP* 1264G в некоторых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (p-value)

| Популяция/этническая группа | N, человек | Частота <i>CETP</i> 1264G, % | Сравнение популяций (p-value) | | | | |
|---|------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | | | Восточные буряты | Западные буряты | Метисы | Телеуты | Русские Восточной Сибири |
| Восточные буряты* | 132 | 37.5 | | 0.296 | 0.378 | 0.017 | 0.155 |
| Западные буряты* | 278 | 33.5 | 0.296 | | 0.859 | 0.089 | 0.559 |
| Метисы* | 56 | 32.1 | 0.378 | 0.860 | | 0.401 | 0.947 |
| Телеуты* | 120 | 27.1 | 0.017 | 0.089 | 0.401 | | 0.385 |
| Русские Восточной Сибири* | 122 | 31.1 | 0.155 | 0.559 | 0.947 | 0.385 | |
| Китайцы хань, Пекин, Китай** | 103 | 47.6 | 0.035 | p < 0.001 | 0.011 | p < 0.001 | p < 0.001 |
| Южные китайцы хань, Китай** | 105 | 43.3 | 0.236 | 0.015 | 0.066 | p < 0.001 | 0.009 |
| Японцы, Токио, Япония** | 104 | 52.9 | 0.001 | p < 0.001 | p < 0.001 | p < 0.001 | p < 0.001 |
| Кинь (вьеты) Хошимин, Вьетнам** | 99 | 38.4 | 0.920 | 0.247 | 0.324 | 0.016 | 0.132 |
| Население штата Юта, потомки выходцев из Северной и Западной Европы** | 99 | 35.9 | 0.798 | 0.600 | 0.581 | 0.061 | 0.335 |
| Финны, Финляндия** | 99 | 35.4 | 0.714 | 0.691 | 0.643 | 0.077 | 0.393 |
| Англичане и шотландцы** | 91 | 29.7 | 0.109 | 0.391 | 0.762 | 0.632 | 0.838 |
| Иберы, Испания** | 107 | 30.8 | 0.151 | 0.529 | 0.909 | 0.444 | 0.974 |
| Тосканцы, Италия** | 107 | 33.6 | 0.430 | 0.953 | 0.881 | 0.160 | 0.638 |

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * собственные данные; ** литературные данные (The 1000 Genomes..., 2012). Жирным шрифтом выделены значения $p < 0.017$, при которых различия считались статистически значимыми.

и выборки. Частоты аллелей *CETP* 1264G, *LPL* 1791G и *FTO* 83401A в изученных выборках, а также в некоторых этнических группах, описанных в литературе (The 1000 Genomes..., 2012), и сравнение популяций (p-value) представлены в табл. 3–5.

Аллель *CETP* 1264G, ассоциированный с благоприятными липидными показателями крови, широко распространен в Африке (в среднем 63.8%), в нигерийской популяции его частота достигает 69% (The 1000 Genomes..., 2012). Несколько реже он встречается в популяциях

Таблица 4. Частота аллеля *LPL 1791G* в некоторых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (*p*-value)

| Популяция/этническая группа | N, человек | Частота <i>LPL 1791G</i> , % | Сравнение популяций (<i>p</i> -value) | | | | |
|--|---------------|------------------------------------|--|--------------------|--------|---------|-----------------------------|
| | | | Восточные буряты | Западные буряты | Метисы | Телеуты | Русские Восточной Сибири |
| Восточные буряты* | 132 | 7.2 | | 0.362 | 0.987 | 0.287 | 0.674 |
| Западные буряты* | 277 | 9.4 | 0.362 | | 0.434 | 0.797 | 0.820 |
| Метисы* | 54 | 6.5 | 0.987 | 0.434 | | 0.351 | 0.647 |
| Телеуты* | 116 | 10.3 | 0.287 | 0.797 | 0.351 | | 0.633 |
| Русские Восточной Сибири* | 122 | 8.6 | 0.674 | 0.820 | 0.647 | 0.633 | |
| Китайцы хань, Пекин, Китай** | 103 | 10.2 | 0.322 | 0.846 | 0.377 | 0.902 | 0.675 |
| Южные китайцы хань, Китай** | 103 | 12.4 | 0.080 | 0.280 | 0.151 | 0.588 | 0.245 |
| Японцы, Токио, Япония** | 104 | 11.1 | 0.189 | 0.572 | 0.263 | 0.907 | 0.463 |
| Кинь (вьеты) Хошимин, Вьетнам** | 99 | 13.1 | 0.050 | 0.184 | 0.113 | 0.451 | 0.170 |
| Население штата Юта, потомки выходцев из Северной и Западной Европы** | 99 | 12.6 | 0.072 | 0.255 | 0.141 | 0.551 | 0.225 |
| Финны, Финляндия** | 99 | 11.6 | 0.143 | 0.454 | 0.218 | 0.783 | 0.374 |
| Англичане и шотландцы** | 91 | 11.5 | 0.163 | 0.497 | 0.234 | 0.817 | 0.407 |
| Иберы, Испания** | 107 | 16.4 | 0.003 | 0.009 | 0.021 | 0.078 | 0.016 |
| Тосканцы, Италия** | 107 | 12.6 | 0.066 | 0.239 | 0.136 | 0.539 | 0.214 |

Таблица 5. Частота аллеля *FTO 83401A* в некоторых популяциях (этнических группах) и сравнение популяций (*p*-value)

| Популяция/этническая группа | N, человек | Частота <i>FTO 83401A</i> , % | Сравнение популяций (<i>p</i> -value) | | | | |
|--|---------------|-------------------------------------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | | | Восточные буряты | Западные буряты | Метисы | Телеуты | Русские Восточной Сибири |
| Восточные буряты* | 132 | 26.5 | | 0.511 | 0.038 | 0.314 | 0.005 |
| Западные буряты* | 278 | 24.1 | 0.511 | | 0.004 | 0.055 | <i>p</i> < 0.001 |
| Метисы* | 54 | 38.0 | 0.038 | 0.004 | | 0.249 | 0.976 |
| Телеуты* | 116 | 31.0 | 0.314 | 0.055 | 0.249 | | 0.105 |
| Русские Восточной Сибири* | 122 | 38.5 | 0.005 | <i>p</i> < 0.001 | 0.976 | 0.105 | |
| Китайцы хань, Пекин, Китай** | 103 | 15.0 | 0.004 | 0.009 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 |
| Южные китайцы хань, Китай** | 105 | 13.8 | 0.001 | 0.003 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 |
| Японцы, Токио, Япония** | 104 | 17.3 | 0.023 | 0.056 | <i>p</i> < 0.001 | 0.001 | <i>p</i> < 0.001 |
| Кинь (вьеты) Хошимин, Вьетнам** | 99 | 21.7 | 0.281 | 0.557 | 0.003 | 0.039 | <i>p</i> < 0.001 |
| Население штата Юта, потомки выходцев из Северной и Западной Европы** | 99 | 44.4 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.336 | 0.006 | 0.247 |
| Финны, Финляндия** | 99 | 38.9 | 0.006 | <i>p</i> < 0.001 | 0.975 | 0.106 | 0.990 |
| Англичане и шотландцы** | 91 | 39.6 | 0.005 | <i>p</i> < 0.001 | 0.884 | 0.085 | 0.897 |
| Иберы, Испания** | 107 | 37.4 | 0.014 | <i>p</i> < 0.001 | 0.987 | 0.185 | 0.884 |
| Тосканцы, Италия** | 107 | 46.3 | <i>p</i> < 0.001 | <i>p</i> < 0.001 | 0.194 | 0.001 | 0.111 |

Южной (в среднем 45 %) и Восточной Азии (43.7 %), а также среди населения Центральной и Южной Америки (40.1 %). Европейские популяции характеризуются пониженной частотой этого протективного к атеросклерозу аллеля (33.1 %).

Группа русских Восточной Сибири по частоте аллеля *CEP1 1264G* соответствует другим описанным в литературе европеоидным популяциям (см. табл. 3). Наши исследования выявили повышенную частоту этого аллеля среди бурят, по сравнению с русскими, но статистически

значимо меньшую, чем у ряда популяций Восточной Азии. Группа потомков смешанных браков бурят с русскими находится в промежуточном положении между родительскими популяциями. У телеутов показана наименьшая частота *CETP 1264G* из изученных нами, а также из всех описанных ранее популяций. Различия телеутов с восточными бурятами и рядом популяций Восточной Азии являются статистически значимыми.

Встречаемость аллеля *LPL 1791G*, протективного к ряду метаболических нарушений, относительно невысока в популяциях человека (The 1000 Genomes..., 2012). Так, в африканских популяциях она варьирует от 2.5 до 10 %, среди коренного населения Америки составляет 2.4–8.7 %, в популяциях Южной Азии – 5.2–10.8 %. В популяциях Восточной Азии встречаемость этого аллеля 10.2–14 %, у европейцев – 11.5–16.4 %.

Между исследованными нами выборками бурят, телеутов и русских значимых отличий по встречаемости аллеля *LPL 1791G* выявлено не было (см. табл. 4). Во всех группах она несколько снижена в сравнении с данными литературы по популяциям Восточной Азии и европейцам. Однако статистически значимые отличия найдены только у бурят по сравнению с европеоидной популяцией иберийцев, в которой встречаемость *1791G* максимальна.

Аллель *FTO 83401A*, ассоциированный с высоким индексом массы тела, широко распространен в африканских (38.1–46.8 %) и европеоидных (37.4–46.3 %) популяциях (The 1000 Genomes..., 2012), реже – в коренных популяциях Центральной и Южной Америки (21.9–34.6 %) и Южной Азии (24.3–33.8 %). В популяциях Восточной Азии – китайских, японских, вьетнамских – встречаемость *83401A* еще ниже (13.8–21.7 %).

Частота аллеля *FTO 83401A* в выборках восточных и западных бурят статистически значимо ниже, чем в выборках русских Восточной Сибири и в европеоидных группах, описанных в литературе (см. табл. 5). Среди телеутов аллель *83401A* также встречается реже, чем у русских, статистически значимые различия выявлены между выборками телеутов и европеоидной выборкой населения штата Юта, а также группой тосканцев Италии. С другой стороны, частоты варианта *FTO 83401A* в сибирских выборках значительно повышены по сравнению с рядом групп Восточной Азии. Ранее, по частотам других генов, уже было показано промежуточное положение этих коренных сибирских популяций между европеоидами и восточными азиатами (Табиханова и др., 2018а, б).

Обсуждение

Настоящее исследование выполнено в рамках актуального направления, задачей которого является изучение особенностей популяционно-генетической структуры коренных народностей Сибири в медико-биологическом и генно-географическом контексте. Впервые проведено изучение частот функционально значимых аллелей *CETP 1264G*, *LPL 1791G* и *FTO 83401A* в популяциях бурят, телеутов и русских Восточной Сибири, а также потомков от смешанных браков бурят с русскими.

Показано, что выявленные частоты согласуются с общим географическим градиентом распределения полиморфных вариантов *CETP (G1264A, rs5882)* и *FTO*

(*C83401A, rs8050136*). Группа русских Восточной Сибири соответствует другим европеоидным популяциям, а сибирские народы находятся в промежуточном положении между европеоидами и популяциями Восточной Азии. Исключение составляет частота аллеля *CETP 1264G* у телеутов, наименьшая из известных популяционных частот. Возможно, на становление данной популяции оказали влияние факторы микроэволюции (дрейф генов, прохождение через «бутылочное горлышко»). Для окончательных выводов необходимо дальнейшее изучение этой малочисленной народности, направленное на расширение выборки и охват исследованием других территориальных групп телеутов.

Что касается полиморфизма гена *LPL (C1791G, rs328)*, то он не демонстрирует выраженного градиента частот на карте мира. Не найдено закономерностей и в распределении аллеля *LPL 1791G* в наших выборках.

Отмечено, что в рационе бурят, по сравнению с русскими, выше удельный вес богатых холестерином животных продуктов, и соотношение ингредиентов с превышением доли животной пищи является характерной особенностью их питания (Баирова и др., 2013). При этом негативные изменения липидного профиля (повышение уровня триглицеридов, общего холестерина ЛПНП и ЛПОНП) в климатическом периоде у буряток менее выражены, чем у представительниц русской этнической группы (Семенова и др., 2018). Показано, что уровень холестерина у больных с инфарктом миокарда и сахарным диабетом второго типа в бурятской популяции был ниже аналогичного показателя у пациентов европеоидной популяции (Бардымова и др., 2015). По-видимому, адаптация к условиям сибирского региона с его резко континентальным климатом, к животноводческому типу хозяйства и потреблению калорийной пищи с высоким содержанием белка и жира оказала влияние на частоты полиморфных вариантов генов липидного обмена этого коренного сибирского этноса.

Меньшая распространенность нарушений липидного обмена среди бурят согласуется с повышенной популяционной частотой *CETP 1264G*, ассоциированного с благоприятными липидными показателями крови, и пониженной встречаемостью *FTO 83401A*, ассоциированного с ожирением. Не выявлено популяционных различий по частоте аллеля *LPL 1791G*, что может свидетельствовать об отсутствии его вклада в этнические особенности липидного профиля. Дальнейшее изучение генов липидного обмена в этих популяциях поможет более точно установить природу этнических различий.

Промежуточные значения частот *CETP 1264G* и *FTO 83401A* в группе метисов позволяют предположить больший риск ассоциированных с этими вариантами метаболических нарушений у потомков смешанных браков. Однако среди метисов наблюдается наименьшая встречаемость *LPL 1791G*; возможно, это связано с малочисленностью выборки.

Литературных данных об особенностях липидного спектра у телеутов нами не найдено, но в исследованиях шорцев, другого коренного малочисленного народа Кемеровской области, обнаружена характерная для сибирских этносов тенденция к меньшей распространенности дислипидемий, чем у пришлого европеоидного населения

(Цыганкова и др., 2017). В то же время представители телеутского этноса, проживающие на урбанизированной территории Кузбасса в экологически неблагоприятной зоне (межгорной котловине), демонстрируют в последние десятилетия повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний (Овсянникова и др., 2007). В настоящей работе у телеутов, как и у бурят, продемонстрирована пониженная частота *FTO 83401A*, ассоциированного с ожирением, однако генетические отличия этого коренного сибирского этноса от европеоидов менее выражены, как было показано нами ранее и для других генов (Табиханова и др., 2018а, б). Низкая популяционная частота *CETP 1264G*, ассоциированного с благоприятными липидными показателями крови, может свидетельствовать о повышенном риске дислипидемий в рассматриваемой территориальной группе телеутов.

Заключение

В настоящей работе впервые изучены этнические особенности в распределении частот полиморфных вариантов генов *CETP (G1264A, rs5882)*, *LPL (C1791G, rs328)* и *FTO (C83401A, rs8050136)* в сибирских популяциях бурят, телеутов, русских и у потомков смешанных браков бурят с русскими.

Показано, что по частотам *CETP 1264G* и *FTO 83401A* выборки бурят находятся в промежуточном положении между европеоидными группами и популяциями Восточной Азии. По сравнению с русскими у бурят статистически значимо меньшая встречаемость аллеля *83401A* гена *FTO*, ассоциированного с ожирением. Это согласуется с описанной в литературе меньшей, по сравнению с европеоидным населением, подверженностью бурят метаболическим нарушениям. Промежуточное значение частот аллелей *CETP 1264G* и *FTO 83401A* в группе метисов позволяет предположить больший риск ассоциированных с этими вариантами метаболических нарушений у потомков смешанных браков, чем среди бурят.

У телеутов также продемонстрирована пониженная частота *FTO 83401A*, однако генетические отличия этого коренного сибирского этноса от европеоидов менее выражены; показана наименьшая частота *CETP 1264G* из всех изученных популяций. Результаты нашего исследования могут свидетельствовать о повышенном риске дислипидемий в данной территориальной группе телеутов.

Не выявлено популяционных различий в распределении варианта *LPL 1791G*, связанного с дислипидемией, который, вероятно, не вносит вклад в особенности липидного профиля этих сибирских народов.

Список литературы / References

Байрова Т.А., Долгих В.В., Колесникова Л.И., Первушина О.А. Нутрициогенетика и факторы риска сердечно-сосудистой патологии: ассоциативные исследования в популяциях Восточной Сибири. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013;4(92):87-92.
[Bairova T.A., Dolgikh V.V., Kolesnikova L.I., Pervushina O.A. Nutriciogenetics and risk factors of cardiovascular disease: associated research in Eastern Siberia populations. Byulleten' VSNTs SO RAMN = Bulletin ESSC SB RAMS. 2013;4(92):87-92. (in Russian)]
Бардымова Т.П., Протасов К.В., Донирова О.С., Цыреторова С.С., Березина М.В. Этнические особенности инфаркта миокарда и

сахарного диабета у больных бурятской популяции. Сборник тезисов VII Всерос. диabetологического конгр. «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». Москва, 24–27 февр., 2015. М., 2015;121.
[Bardymova T.P., Protasov K.V., Donirova O.S., Tsyretorova S.S., Berезина M.V. Ethnic features of myocardial infarction and diabetes mellitus in patients of the Buryat population. Abstracts from the VII Russian Diabetology Congress “Diabetes mellitus in the 21st century: time to unite efforts”, 2015 Feb. 24–27. Moscow, 2015;121. (in Russian)]
Даренская М.А. Особенности метаболических реакций у коренного и пришлого населения Севера и Сибири. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2014;2(96):97-103.
[Darenskaya M.A. Features of metabolic reactions in indigenous and migrant populations of Northern Russia and Siberia. Byulleten' VSNTs SO RAMN = Bulletin ESSC SB RAMS. 2014;2(96):97-103. (in Russian)]
Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Воронина Е.Н. Возможности анализа полиморфизма генов липидного обмена для выявления факторов риска атеросклероза. Рос. кардиол. журн. 2014;10(114):53-57. DOI 10.15829/1560-4071-2014-10-53-57.
[Koch N.V., Lifshits G.I., Voronina E.N. Approaches to the lipid metabolism genes polymorphism analysis in screening for atherosclerosis risk factors. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2014;10(114):53-57. DOI 10.15829/1560-4071-2014-10-53-57. (in Russian)]
Кудрявцева Е.А., Воронина Е.Н., Лифшиц Г.И., Крапивина Н.А., Цветовская Г.А., Филипенко М.Л. Отсутствие влияния полиморфных локусов генов *INSIG2*, *FTO*, *GNB3* на степень выраженности ожирения у больных метаболическим синдромом. Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клиническая медицина. 2010;8(3):32-39.
[Kudryavtseva E.A., Voronina E.N., Lifshits G.I., Krapivina N.A., Tsvetovskaya G.A., Filipenko M.L. No influence of polymorphic variants of genes *INSIG2*, *FTO*, *GNB3* on the severity of obesity in patients with metabolic syndrome. Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina = Bulletin of Novosibirsk State University. Ser.: Biology, clinical medicine. 2010;8(3):32-39. (in Russian)]
Люднина А.Ю., Потолицына Н.Н., Солонин Ю.Г., Осадчук Л.В., Гуророва Н.В., Петрова П.Г., Троев И.П., Остобунаев В.В., Бойко Е.Р. Липидный профиль у мужчин коми и якутской этнической принадлежности с избыточной массой тела и ожирением. Экология человека. 2014;1:13-19.
[Lyudnina A.Yu., Potolitsyna N.N., Solonin Yu.G., Osadchuk L.V., Gutorova N.V., Petrova P.G., Troev I.P., Ostobunaev V.V., Boyko E.R. Lipid profile in men of Komi and Yakut ethnic groups with overweight and obesity. Ekologiya Cheloveka = Human Ecology. 2014;1:13-19. (in Russian)]
Овсянникова О.В., Подхомутников В.М., Колбаско А.В., Лузина Ф.А., Гуськова Е.В. Сердечно-сосудистая патология у коренных жителей Кузбасса – телеутов. Рос. кардиол. журн. 2007;12(6):59-62.
[Ovsyannikova O.V., Podkhomutnikov V.M., Kolbasko A.V., Luzina F.A., Gus'kova E.V. Cardiovascular disease in rural Kuzbass aborigines – Teleut. Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2007;12(6):59-62. (in Russian)]
Отева Е.А., Масленников А.В., Николаева А.А., Осипова Л.П., Евсеева О.Л., Шеренталь И.С., Филимонова Т.А., Пиковская Н.В. Особенности липидного состава сыворотки крови у северных селькупов. Терапевт. архив. 1993;65(1):21-24.
[Oteva E.A., Maslennikov A.V., Nikolaeva A.A., Osipova L.P., Evseeva O.L., Sherental' I.S., Filimonova T.A., Pikovskaja N.V. Features of serum lipid composition in northern Selkups. Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive. 1993;65(1):21-24. (in Russian)]
Панин Л.Е. Энергетические аспекты адаптации. Л., 1978.
[Panin L.E. Energy Aspects of Adaptation. Leningrad, 1978. (in Russian)]

- 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. Сиб. науч. мед. журн. 2015;35(6):66-69. [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 Russian)]
- Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор). Бюл. сиб. медицины. 2013;12(1):93-100. [Sevostyanova Ye.V. Some features of human lipid and carbohydrate metabolism in the North. Byulleten' Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine. 2013;12(1):93-100. (in Russian)]
- Семёнова Н.В., Мадаева И.М., Даренская М.А., Гаврилова О.А., Жамбалова Р.М., Колесникова Л.И. Липидный профиль у женщин двух этнических групп в климактерическом периоде. Acta Biomedica Scientifica. 2018;3(3):93-98. DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.14. [Semenova N.V., Madaeva I.M., Darenskaya M.A., Gavrilova O.A., Zhabalova R.M., Kolesnikova L.I. Lipid profile in menopausal women of two ethnic groups. Acta Biomedica Scientifica. 2018; 3(3):93-98. DOI 10.29413/ABS.2018-3.3.14. (in Russian)]
- Суплотова Л.А., Вахромеева К.А., Бельчикова Л.Н., Носиков В.В. Поиск ассоциаций полиморфных генетических маркеров с сахарным диабетом 2 типа в русской популяции. Мед. наука и образование Урала. 2014;4:51-57. [Suplotova L.A., Vakhromeeva K.A., Belchikova L.N., Nosikov V.V. Evaluation of association of genetic markers with type 2 diabetes in Russian population. Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala = Medical Science and Education of Ural. 2014;4:51-57. (in Russian)]
- Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов *CYP11A1* и *CYP2D6* в популяциях бурят, телеутов и у русских Восточной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018a;22(2):205-211. DOI 10.18699/VJ18.348. [Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Churkina T.V., Voronina E.N., Filipenko M.L. Genetic polymorphism of *CYP11A1* and *CYP2D6* in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2018;22(2):205-211. DOI 10.18699/VJ18.348. (in Russian)]
- Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов *F2*, *F5* и *VKORC1* в популяциях бурят, телеутов и русских жителей Восточной Сибири. Молекуляр. медицина. 2018b;16(3):31-36. DOI 10.29296/24999490-2018-03-06. [Tabikhanova L.E., Osipova L.P., Churkina T.V., Voronina E.N., Filipenko M.L. Genetic polymorphism of *F2*, *F5* and *VKORC1* in populations of Buryats, Teleuts and Russians of Eastern Siberia. Molekulyarnaya Meditsina = Molecular Medicine. 2018;16(3):31-36. DOI 10.29296/24999490-2018-03-06. (in Russian)]
- Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю., Михалина Е.В., Саарела Е.Ю., Казачек Я.В., Кузьмина А.А., Барбараш О.Л. Показатели липидного обмена у жителей Горной Шории: этнические особенности и влияние условий проживания. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;1(26):68-76. [Tsygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu., Mikhailina E.V., Saarela E.Yu., Kazachek Ya.V., Kuzmina A.A., Barbarash O.L. Indicators of lipid metabolism in the inhabitants of Mountain Shoria: ethnic peculiarities and the impact of living conditions. Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;1(26):68-76. (in Russian)]
- Babenko V.N., Babenko R.O., Gamielien G., Markel A.L. FTO haplotyping underlines high obesity risk for European populations. BMC Med. Genomics. 2019;12(2):46. DOI 10.1186/s12920-019-0491-x.
- Cahua-Pablo J.A., Cruz M., Méndez-Palacios A., Antúnez-Ortiz D.L., Vences-Velázquez A., Alarcón-Romero L.C., Parra E.J., Tello-Flores V.A., Leyva-Vázquez M.A., Valladares-Salgado A., Pérez-Macedonio C.P., Flores-Alfaro E. Polymorphisms in the *LPL* and *CETP* genes and haplotype in the *ESR1* gene are associated with metabolic syndrome in women from Southwestern Mexico. Int. J. Mol. Sci. 2015;16:21539-21554. DOI 10.3390/ijms160921539.
- Chen B., Li Z., Chen J., Ji J., Shen J., Xu Y., Zhao Y., Liu D., Shen Y., Zhang W., Shen J., Wang Y., Shi Y. Association of fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa guanosine triphosphatase (GTPase) regulator-interacting protein-1 like polymorphisms with body mass index in Chinese women. Endocr. J. 2018;65(7):783-791. DOI 10.1507/endocrj.EJ17-0554.
- Chen J.J., Li Y.M., Zou W.Y., Fu J.L. Relationships between *CETP* genetic polymorphisms and Alzheimer's disease risk: a meta-analysis. DNA Cell Biol. 2014;33(11):807-815. DOI 10.1089/dna.2013.2265.
- Cyrus C., Vatte C., Al-Nafie A., Chathoth S., Al-Ali R., Al-Shehri A., Akhtar M.S., Almansori M., Al-Muhanna F., Keating B., Al-Ali A. The impact of common polymorphisms in *CETP* and *ABCA1* genes with the risk of coronary artery disease in Saudi Arabians. Hum. Genomics. 2016;10(8). DOI 10.1186/s40246-016-0065-3.
- Hallmark B., Karafet T.M., Hsieh P.H., Osipova L.P., Watkins J.C., Hammer M.F. Genomic evidence of local adaptation to climate and diet in indigenous Siberians. Mol. Biol. Evol. 2018;36(2):315-327. DOI 10.1093/molbev/msy211.
- Hosseini-Esfahani F., Esfandiari Z., Mirmiran P., Daneshpour M.S., Ghanbarian A., Azizi F. The interaction of cholesterol ester transfer protein gene variations and diet on changes in serum lipid profiles. Eur. J. Clin. Nutr. 2019; 73:1291-1298. DOI 10.1038/s41430-019-0397-x.
- Hsieh P.H., Hallmark B., Watkins J.C., Karafet T.M., Osipova L.P., Gutenkunst R.N., Hammer M.F. Exome sequencing provides evidence of polygenic adaptation to a fat-rich animal diet in indigenous Siberian populations. Mol. Biol. Evol. 2017;34(11):2913-2926. DOI 10.1093/molbev/msx226.
- Park S.L., Cheng I., Pendergrass S.A., Kucharska-Newton A.M., Lim U., Ambite J.L., Caberto C.P., Monroe K.R., Schumacher F., Hindorf L.A., Oetjens M.T., Wilson S., Goodloe R.J., Love S.A., Henderson B.E., Kolonel L.N., Haiman C.A., Crawford D.C., North K.E., Heiss G., Ritchie M.D., Wilkens L.R., Le Marchand L. Association of the *FTO* obesity risk variant rs8050136 with percentage of energy intake from fat in multiple racial/ethnic populations. Am. J. Epidemiol. 2013;178(5):780-790. DOI 10.1093/aje/kwt028.
- Ren L., Ren X. Meta-analyses of four polymorphisms of lipoprotein lipase associated with the risk of Alzheimer's disease. Neurosci. Lett. 2016;619:73-78. DOI 10.1016/j.neulet.2016.03.021.
- Sagoo G.S., Tatt I., Salanti G., Butterworth A.S., Sarwar N., Maarle M., Jukema J.W., Wiman B., Kastelein J.J., Bennet A.M., Faire U., Danesh J., Higgins J.P. Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a huge association review and meta-analysis. Am. J. Epidemiol. 2008;168(11):1233-1246. DOI 10.1093/aje/kwn235.
- Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., Luo X., Zhao Y., Laidlaw D.H., Cabeen R.P., Conturo T.E., Lane E.M., Heaps J.M., Bolzenius J.D., Baker L.M., Cooley S.A., Scott S., Cagle L.M., Paul R.H. Genetic markers of cholesterol transport and gray matter diffusion: a preliminary study of the *CETP* 1405V polymorphism. J. Neural. Transm. 2015;122:1581-1592. DOI 10.1007/s00702-015-1434-0.
- Sanders A.E., Wang C., Katz M., Derby C.A., Barzilai N., Ozelius L., Lipton R.B. Association of a functional polymorphism in the cholesterol ester transfer protein (*CETP*) gene with memory decline and incidence of dementia. JAMA. 2010;303(2):150-158. DOI 10.1001/jama.2009.1988.
- Shatwan I.M., Minihane A.M., Williams C.M., Lovegrove J.A., Jackson K.G., Vimalaswaran K.S. Impact of lipoprotein lipase gene polymorphism, *S447X*, on postprandial triacylglycerol and glucose response to sequential meal ingestion. Int. J. Mol. Sci. 2016;17(3):397. DOI 10.3390/ijms17030397.

- Tang W., Apostol G., Schreiner P.J., Jacobs D.R., Boerwinkle E., Fornage M. Associations of lipoprotein lipase gene polymorphisms with longitudinal plasma lipid trends in young adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010;3(2):179-186. DOI 10.1161/CIRCGENETICS.109.913426.
- Teran-Garcia M., Despres J.P., Tremblay A., Bouchard C. Effects of cholesterol ester transfer protein (CETP) gene on adiposity in response to long-term overfeeding. *Atherosclerosis.* 2008;196:455-460.
- The 1000 Genomes Project Consortium. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature.* 2012;491(7422):56-65. DOI 10.1038/nature11632.
- Thompson A., Angelantonio E., Sarwar N., Erqou S., Saleheen D., Dul-laart R., Keavney B., Ye Z., Danesh J. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA.* 2008;299(23):2777-2788. DOI 10.1001/jama.299.23.2777.
- Webster R.J., Warrington N.M., Weedon M.N., Hattersley A.T., McCaskie P.A., Beilby J.P., Palmer L.J., Frayling T.M. The association of common genetic variants in the *APOA5*, *LPL* and *GCK* genes with longitudinal changes in metabolic and cardiovascular traits. *Diabetologia.* 2009;52:106-114. DOI 10.1007/s00125-008-1175-9.
- Yang Y., Liu B., Xia W., Yan J., Liu H.Y., Hu L., Liu S.M. *FTO* genotype and type 2 diabetes mellitus: spatial analysis and meta-analysis of 62 case-control studies from different regions. *Genes.* 2017;8(2):70. DOI 10.3390/genes8020070.
- Yu L., Shulman J.M., Chibnik L., Leurgans S., Schneider J.A., Jager P.L., Bennett D.A. The *CETP I405V* polymorphism is associated with an increased risk of Alzheimer's disease. *Aging Cell.* 2012;11(2):228-233. DOI 10.1111/j.1474-9726.2011.00777.x.

ORCID ID

L.E. Tabikhanova orcid.org/0000-0002-5547-8189
L.P. Osipova orcid.org/0000-0001-7602-1156

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда, проект № 19-15-00219 «Исследование генетических детерминант мультифакторных заболеваний у коренных народов Сибири». Авторы выражают благодарность к.б.н. Т.М. Карафет, к.б.н. Д.В. Личман, Н.А. Вавиловой, Н.А. Молетотовой, к.б.н. С.С. Сангаеву и А.О. Лихачёвой за участие в экспедициях и техническую помощь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 29.05.2019. После доработки 02.10.2019. Принята к публикации 07.10.2019.