

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© 2021 г. Т. М. Сивцева, Т. М. Климова, Е. П. Аммосова, Р. Н. Захарова, В. Л. Осаковский

Научно-исследовательский центр Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» Минобрнауки России, г. Якутск

Проживание в экстремальных климатических условиях с низкими температурами, адаптация к доступным источникам питания способствовали формированию особого типа метаболизма липидов у коренных народов Севера. Учет этих эволюционно сложившихся особенностей, закрепленных в геноме в виде полиморфных генетических маркеров, имеет важное значение для разработки эффективных мер популяционной профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Целью исследования является анализ характерных особенностей метаболизма липидов и метаболических нарушений в якутской популяции. Был проведен систематический обзор результатов исследований показателей липидного профиля и ключевых генов-кандидатов, участвующих в метаболизме липидов, проведенных среди коренных жителей Якутии за последние 10 лет. Показано, что у коренных жителей Якутии средние показатели липидного обмена имеют в целом благоприятный характер в виде высокого содержания холестерина липопротеидов высокой плотности, низкого содержания триглицеридов и значений индекса атерогенности плазмы крови, что связано с физиологической адаптацией к условиям среды обитания. Однако изменения структуры питания (увеличение потребления углеводов) и образа жизни (снижение физической активности, отход от традиционных занятий) привели к распространению в последние десятилетия метаболических нарушений. Разные авторы оценивают распространенность метаболического синдрома у коренных жителей Якутии старше 20 лет с частотой от 4,9 % у мужчин до 49,4 % у женщин арктических районов. В статье также обсуждается вклад ключевых участников метаболизма липидов в других биологических процессах и селективный вклад генов *LepR*, *LPL*, *CETP*, *IL6*, *PON1* в развитие метаболических нарушений в якутской популяции.

Ключевые слова: Арктика, якуты, метаболический синдром, метаболизм липидов, липопротеиды высокой плотности, полиморфизм *LepR*, *LPL*, *CETP*, *IL6*, *PON1*

LIPID METABOLISM AND METABOLIC DISORDERS IN THE YAKUT POPULATION: A LITERATURE REVIEW

T. M. Sivtseva, T. M. Klimova, E. P. Ammosova, R. N. Zakharova, V. L. Osakovsky

Research Center of the Medical Institute of the M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Extreme climatic conditions of the North with low temperatures and the traditional diet are responsible for development of a specific mechanisms of lipid metabolism among the indigenous peoples of the Sakha (Yakutia) Republic. The evolutionary patterns of lipid metabolism fixed in the genome in the form of polymorphic genetic markers are important for the development of regional healthcare programs for prevention of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. The aim of the study was to analyze the characteristic features of lipid metabolism and metabolic disorders in the Yakut population. A systematic review of the results of studies of lipid profile parameters and key candidate genes involved in lipid metabolism among the indigenous inhabitants of Yakutia over the past 10 years was performed. The available evidence suggests that in indigenous inhabitants of Yakutia, the indicators of lipid metabolism are not a matter for concern. Participants of the most studies have a high concentrations of high-density lipoprotein cholesterol, low concentrations of triglycerides and low plasma atherogenic index, which are associated with physiological adaptation to environmental conditions. However, changes in dietary patterns including increased consumption of carbohydrates and lifestyle changes including reduced physical activity and abandonment of traditional activities have led to the spread of metabolic disorders in recent decades. Prevalence estimates for the metabolic syndrome in the indigenous inhabitants of Yakutia aged 20 years or older vary from 4.9 % in men to 49.4 % in women in the Arctic regions. We also discuss the mechanisms of lipid metabolism and the role of *LepR*, *LPL*, *CETP*, *IL6*, *PON1* genes in the development of metabolic disorders in the Yakut population.

Key words: Arctic, Yakuts, metabolic syndrome, lipid metabolism, HDL, *LepR*, *LPL*, *CETP*, *IL6*, *PON1*

Библиографическая ссылка:

Сивцева Т. М., Климова Т. М., Аммосова Е. П., Захарова Р. Н., Осаковский В. Л. Метаболизм липидов и метаболические нарушения в якутской популяции: обзор литературы // Экология человека. 2021. № 4. С. 4–14.

For citing:

Sivtseva T. M., Klimova T. M., Ammosova E. P., Zakharova R. N., Osakovsky V. L. Lipid Metabolism and Metabolic Disorders in the Yakut Population: a Literature Review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021, 4, pp. 4-14.

Одной из актуальных проблем в сохранении здоровья и увеличении продолжительности жизни человека в современном мире являются метаболические изменения, ведущие к ожирению и метаболическому синдрому (МС), основным факторам риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Республика Саха (Якутия) расположена на северо-востоке Российской Федерации и представляет собой территорию в зоне вечной мерзлоты с экстремальными климатическими условиями для проживания и трудовой деятельности человека. Основными неблагоприятными факторами среды являются низкие тем-

пературы, измененный фотопериодизм, геомагнитные возмущения и др. [27]. Существуют многочисленные исследования, подтверждающие, что в ходе адаптации к условиям среды у коренных жителей Севера произошли функциональные и структурные перестройки обмена веществ, обеспечивающие выживание в условиях холодного стресса [4, 16, 20]. При этом более высокая активность липидного обмена обеспечивает энергетические потребности адаптационных реакций, позволяя снижать расход белков на энергетические нужды на фоне увеличения способности тканей к утилизации жиров [17]. Эти адаптивные перестройки обмена веществ, возникшие под давлением факторов внешней среды и приспособления к доступным источникам питания, в ходе селективного отбора в коренных популяциях Севера закрепились генетически. Развитие современных геномных технологий по изучению полных экзоменов и геномов позволило использовать новые подходы в поиске сигналов позитивного адаптивного отбора в разных популяциях мира и выявлять гены, предположительно ассоциированные с адаптацией к холоду и диете, богатой жиром [30, 34, 35].

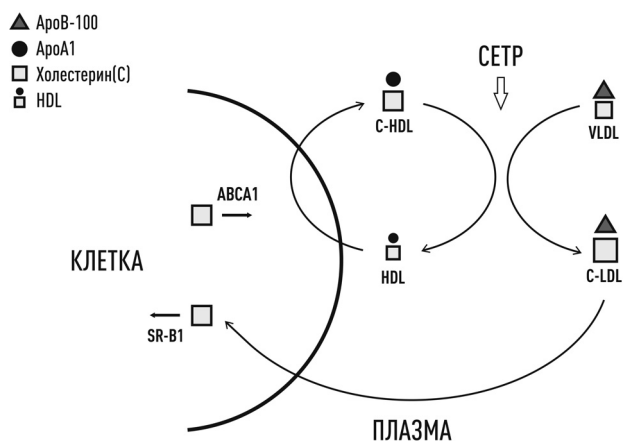
Коренное население Республики Саха (Якутия) представлено популяциями якутов (466,5 тыс. человек), эвенков (21 тыс.), эвенов (15 тыс.), юкагиров (1,2 тыс.) и других народов, которые проживают преимущественно в сельской местности. Традиционно якуты ведут оседлый образ жизни в селах, занимаясь животноводством, охотой, рыбалкой на озерах и собирательством. В отличие от них для эвенков и эвенов характерен кочевой образ жизни, связанный с занятиями оленеводством, охотой и собирательством. В последние десятилетия увеличивается доля коренного населения, проживающего в городской местности и ведущего урбанизированный образ жизни.

Статистические данные последних десятилетий свидетельствуют о тенденции ухудшения показателей здоровья коренных жителей Якутии. Наблюдается увеличение числа сопровождающих хроническое ожирение ССЗ, сахарного диабета 2 типа (СД2), а также возраст-зависимых заболеваний (онкологических и нейродегенеративных) [6, 24]. Так, заболеваемость болезнями системы кровообращения увеличилась за период с 2000 по 2019 год с 12,8 до 32,8 на 1 000 населения. Наблюдается также увеличение показателей заболеваемости СД 2 типа с 1,8 до 4,4‰ за период 2003–2013 годов с дальнейшим некоторым снижением показателя до 2,9‰, которое, возможно, обусловлено недостаточным выявлением и дефектами при его регистрации. Причем активный рост в последние десятилетия наблюдается в районах, в которых коренное население составляет абсолютное большинство. В динамике также отмечается повышение смертности от этих групп заболеваний [23].

Распространение в последние десятилетия метаболических нарушений среди коренных жителей Севера на фоне изменения образа жизни вызывает интерес с точки зрения молекулярных механизмов

развития дислипидемий как результата сбоя адаптации к традиционным условиям проживания. В многолетнем проекте университета Бостона “Framingham heart study“ (США) была выявлена сильная положительная ассоциация между уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП, LDL) и ишемической болезнью сердца, а также защитный эффект липопротеидов высокой плотности (ЛПВП, HDL) [28]. Повышенные концентрации ЛПВП в плазме крови связывают с протективным действием в отношении ССЗ, потому является перспективным более глубокое раскрытие механизма его терапевтического потенциала.

Как известно, в метаболизме холестерина и его циркуляции между клетками организма участвуют пять важных игроков: АТФ-зависимый переносчик холестерина ABCA1, переносчик эфиров холестерина CETP, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП, LDL), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП, HDL) и фермент липопротеинлипаза (ЛПЛ) (рисунок). Мутации в генах, связанных с этими ключевыми участниками, могут приводить к нарушениям обмена липидов.



Цикл превращений липопротеидов в плазме крови

Примечание. Основные участники обмена холестерина:

1. ABCA1 – АТФ-зависимый переносчик холестерина, переносит клеточный холестерин и фосфолипиды в аполипопротеины с низким содержанием липидов ЛПВП (C-HDL).
2. Липопротеиды высокой плотности (HDL) содержат большое количество белков (ApoA1 и ApoA2), при циркуляции в крови обогащаются холестерином сбором от возрастных клеток (C-HDL).
3. CETP – переносчик эфиров холестерина в крови обменивает холестерин ЛПВП (C-HDL) на триглицериды липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП, VLDL) – частицы, которые, обогащаясь холестерином, превращаются в ЛПНП (C-LDL).
4. Липопротеиды низкой плотности (C-LDL) – основной конечный сборщик и носитель холестерина в форме эфира, доставляющий его клеткам периферических органов и печени для переработки в гормоны.

За последние десятилетия проведены эпидемиологические исследования по изучению распространенности дислипидемий и метаболических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди коренного населения Якутии, а также работы по анализу некоторых полиморфных маркеров, связанных с ними. В данной работе результаты этих

исследований обобщены с точки зрения современных представлений о функциях ключевых участников обмена липидов.

Целью исследования является анализ характерных особенностей метаболизма липидов и метаболических нарушений в якутской популяции.

Нами проведен обзор публикаций, в котором поставлены следующие исследовательские вопросы: характерные черты обмена липидов, закрепленные генетически у коренных жителей Якутии; распространенность, особенности и причины метаболических нарушений в современной популяции якутов и других коренных этносов Якутии; определение направлений дальнейших исследований для разработки популяционно-ориентированных мероприятий профилактики метаболических нарушений.

Критериями включения в систематический обзор были: 1) язык: русский, английский; 2) дата публикации: 2010–2020 гг.; 3) одно или несколько из ключевых слов на русском или английском языках: Север, якуты, метаболический синдром, метаболизм липидов, липопротеиды высокой плотности, полиморфизм *LepR*, *LPL*, *CETP*, *IL6*, *PON1*; 4) тип исследования: эпидемиологическое, случай – контроль; 5) изучаемая популяция: коренные жители Якутии (якуты, эвенки, эвены, юкагиры, чукчи); 6) содержание публикации: исследования показателей липидного обмена, распространенности дислипидопротеинемий, метаболических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, генов, связанных функционированием ключевых участников обмена холестерина, HDL, *LepR*, *LPL*, *CETP*, *IL6*, *PON1*; 7) тип публикаций: научные статьи, монографии, отчеты.

Критерии исключения: 1) статьи, опубликованные

ранее 2010 г.; 2) исследования пришлого населения Якутии; 3) исследования, относящиеся к другим коренным национальностям Севера.

Поиск источников для систематического обзора проводили в научной электронной библиотеке (<https://www.elibrary.ru>) по запросам: «якут*, липид*» и «якут*, метаболическ* синдром*» в названиях, ключевых словах и аннотациях публикаций по тематике «Медицина и здравоохранение» за 2010–2020 годы. Для поиска англоязычной научной литературы была использована база данных Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). В поле поиска вводили: «yakut*, metabolyc syndrome» и «yakut*, lipid*». Среди найденных публикаций проводили отбор публикаций, соответствующих теме исследования по содержанию и по всем критериям включения. Исключались повторяющиеся документы, публикации, не связанные с метаболизмом липидов у человека, посвященные перекисному окислению липидов, и т. д. Также использовались релевантные публикации, найденные в других источниках и результаты собственных исследований, проведенных ранее.

1. Особенности обмена веществ и метаболические нарушения якутского населения

По введенному запросу «якут*, липид*» на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru было найдено 88 публикаций (статьи в журналах, диссертации, книги). Критериям включения соответствовали 19 публикаций. Для дальнейшего анализа было использовано 6 наиболее релевантных публикаций.

По запросу «якут*, метаболическ* синдром*» на этом же сайте найдено 57 публикаций. После исключения публикаций, не связанных с темой иссле-

Таблица 1

Среднее содержание липидов и липопротеидов в крови коренного населения Якутии

Район Республики Саха (Якутия)	Популяция	N	Возраст, лет	Пол	ОХС, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	Индекс атерогенности, ед.	Источник
Горный, 2011 г.	Якуты	239 373	20 и старше	Мужчины Женщины*	4,7 (4,1–5,5) 4,9 (4,3–5,4)	0,9 (0,6–1,3) 0,9 (0,7–1,3)	1,4 (1,1–1,8) 1,6 (1,3–2,0)	2,8 (2,3–3,4) 2,7 (2,2–3,3)	2,4 (1,7–3,2) 2,0 (1,5–2,7)	[11]
Нижнеколымский, Анабарский, Верхнеколымский, Томпонский, Среднеколымский, 2020 г.	Эвенки Эвены Долганы Чукчи Юкагиры Якуты	141 67 85 40 77 119	20–49	Оба пола**	5,2±0,1 4,9±0,1 4,9±0,1 4,9±0,2 4,9±0,1 5,2±0,1	1,0±0,1 1,1±0,1 0,8±0,1 1,0±0,1 1,1±0,1 1,0±0,1	1,3±0,1 1,3±0,1 1,2±0,1 1,4±0,1 1,2±0,1 1,2±0,1	3,5±0,1 3,2±0,1 3,3±0,1 3,1±0,1 3,2±0,1 3,5±0,1	3,0±0,1 2,8±0,1 3,1±0,1 2,5±0,1 3,1±0,1 3,3±0,1	[38]
Арктические районы, г. Якутск, 2016 г.	Якуты (село Арктика) Якуты (город)	55 27	20–70	Мужчины**	5,3±0,1 6,0±0,3	0,9±0,1 1,1±0,1	1,6±0,1 1,5±0,1	3,3±0,1 3,9±0,3	2,7±0,2 3,4±0,3	[27]
Арктические, центральные районы, 2015 г.	Якуты, эвенки, эвены	758	18–72	Оба пола***	5,5 (0,9)	1,1 (0,5)	1,6 (0,5)	3,5 (0,9)	2,8 (1,2)	[4]
г. Якутск, 2013 г.	Якуты, эвенки	65	60–69	Оба пола**	5,8±0,1	1,2±0,1	1,5±0,04	3,7±0,1	2,9±0,1	[15]

Примечания: ОХС – общий холестерин, ХС – холестерин; показатели липидов представлены в виде: * – медианы и интерквартильного интервала в формате Me (Q₁–Q₃); ** – среднего и ошибки среднего в формате M ± m; *** – среднего и стандартного отклонения в формате M (SD).

дования, было оставлено 20 публикаций, из которых 8 наиболее релевантных использовано в обзоре.

Поиск англоязычной научной литературы в базе данных Pubmed по ключевым словам «yakut*, metabolyc syndrome» выявил 7 публикаций, из которых теме исследования соответствовала 1, по запросу «yakut*, lipid*» – 24 публикации, из которых 2 соответствовали критериям включения. Для обзора по теме исследования были использованы 17 наиболее релевантных публикаций русско- и англоязычной

научной литературы, найденных через поисковые системы; релевантные публикации, выявленные в других источниках, и результаты собственных исследований, проведенных ранее.

Анализ отобранных публикаций показал, что исследование липидного профиля в коренных популяциях Якутии выполнялись несколькими независимыми группами исследователей в выборках от 27 до 373 человек в возрасте от 18 лет и старше в центральных, арктических районах, среди городского и сельского

Таблица 2

Распространенность метаболических нарушений среди коренной популяции Якутии

Популяция, районы Республики Саха (Якутия)	Возраст, лет	n	Пол	Критерий	Частота, %	Источник
Абдоминальное ожирение						
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Жиганский), 2011	20 и старше	241	Мужчины	IDF 2005 для европейских популяций	33,8	[8]
		378	Женщины		63,9	
		241	Мужчины	IDF 2005 для азиатских популяций	46,8	
		378	Женщины		63,9	
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Оймяконский, Таттинский), 2017	20 и старше	628	Женщины	IDF 2005	70,7	[7]
Долганы, эвены, эвенки, чукчи, юкагиры (Анабарский, Нижнеколымский, Верхнеколымский, Томпонский)	20–70	233	Мужчины	IDF 2005 для европейских популяций	41,0	[25]
		453	Женщины		76,7	
Ожирение						
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Жиганский), 2011	20 и старше	241	Мужчины		18	[8]
		378	Женщины		26	
Якуты, эвены, эвенки, юкагиры, чукчи, долганы (Таттинский, Верхневилуйский, Верхоянский, Эвено-Бытантайский), 2017	18–59	1108	Женщины	Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²	23,4	[18]
	60 и старше	324			28,1	
Гипертриглицеридемия						
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Жиганский), 2011	20 и старше	241	Мужчины	$\geq 1,7$ ммоль/л или прием гиполлипидемических препаратов	13,4	[8]
		378	Женщины		11,3	
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Оймяконский, Таттинский), 2017	20 и старше	628	Женщины		10,0	[7]
Гипоальфахолестеринемия						
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Жиганский), 2011	20 и старше	241	Мужчины	$< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин или прием гиполлипидемических препаратов	18,9	[8]
		378	Женщины		21,9	
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Оймяконский, Таттинский), 2017	20 и старше	628	Женщины		25,8	[7]
Повышенный уровень артериального давления						
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Жиганский), 2011	20 и старше	241	Мужчины	САД ≥ 130 мм рт. ст. и /ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препаратов	54,6	[8]
		378	Женщины		51,4	
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Оймяконский, Таттинский), 2017	20 и старше	628	Женщины		45,1	[7]
Долганы, эвены, эвенки, чукчи, юкагиры (Анабарский, Нижнеколымский, Верхнеколымский, Томпонский)	20–70	686	Оба пола		48,9	[25]
Гипергликемия натощак						
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Жиганский), 2011	20 и старше	241	Мужчины	$\geq 5,6$ ммоль/л в плазме крови	16,7	[8]
		378	Женщины		18,2	
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Оймяконский, Таттинский), 2017	20 и старше	628	Женщины		11,5	[7]
Метаболический синдром						
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Оймяконский, Таттинский), 2017	20 и старше	628	Женщины	IDF, 2005	22,6	[7]
Якуты, эвены, эвенки (Горный, Намский, Томпонский, Оленекский, Алданский, Вилюйский, Олекминский), 2008	20–69	405	Мужчины	IDF, 2005	4,9	[15]
		650	Женщины		11,0	
Якуты (г. Якутск)	60 и старше	210	Мужчины	IDF, 2005	17	[22]
		275	Женщины		35	
Долганы, эвены, эвенки, чукчи, юкагиры (Анабарский, Нижнеколымский, Верхнеколымский, Томпонский)	20–70	233	Мужчины	ВНОК, 2009	26,9	[25]
		453	Женщины		49,4	

населения (табл. 1). Используемые аналитические и статистические методы являются стандартными и позволяют сделать схожие выводы.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что коренная популяция Якутии характеризуется типичными чертами, присущими северному адаптивному типу — небольшой длиной тела при относительно большей массе, обхватах талии и бедер, благоприятными показателями липидного спектра в виде высокого содержания холестерина ЛПВП, низкого содержания триглицеридов и значений индекса атерогенности плазмы крови [9, 11, 12, 14, 46]. В предыдущих исследованиях было также показано, что у коренного населения Якутии отмечается более высокая по сравнению с жителями других широт скорость основного обмена [24, 38]. Были выявлены сезонные изменения содержания гормонов щитовидной железы, которые проявлялись в виде снижения свободного тироксина и трийодтиронина в зимнее время, что, вероятно, отражает увеличение их поглощения тканями в холодный период года [31, 39]. Все это рассматривается как результат физиологической адаптации к холодовому стрессу.

В последние десятилетия наблюдаются процессы активной миграции коренного населения в города. Так, в столице региона, самом большом его городе, в настоящее время около половины 300-тысячного населения составляют представители коренных этносов, для которых характерен образ жизни современного городского жителя. Среди сельского населения также отмечаются изменения социально-экономического уклада, который сопровождается снижением физической активности (большая часть жителей села имеют сидячую работу), трансформацией характера питания (основной источник продуктов питания — покупки в магазине), увеличением психоэмоционального напряжения [26]. Можно констатировать, что образ жизни большей части современных представителей коренных народов Севера в Республике Саха (Якутия) в последние годы подвергся значительным изменениям в сторону урбанизации, что может оказывать влияние на распространение метаболических нарушений.

По результатам эпидемиологических исследований в 2011–2020 годах среди коренного сельского и городского населения Якутии установлена широкая распространенность метаболических факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (табл. 2) [8, 7, 15, 18, 22, 25]. Обращает на себя внимание высокая частота абдоминального типа ожирения (34–76 % в зависимости от пола) [8, 7, 25], которая, по всей видимости, является основным патогенетическим фактором, способствующим развитию цепи нарушений обмена веществ. Несмотря на сохраняющийся в среднем благоприятный популяционный липидный профиль, отмечается увеличение (до 25,8 %) частоты гипоальфахолестеринемии [7, 8]. Повышенный уровень артериального давления наблюдается у 50 % обследованных [7, 8, 25]. Наиболее частым вариантом МС среди аборигенного населения Якутии является

сочетание абдоминального ожирения, повышенного артериального давления и нарушения липидного обмена. Причем дислипидемии являются компонентом МС в 87–100 % случаев [7, 15].

По результатам исследований разных авторов метаболический синдром, определяемый по критериям Международной диабетической федерации (IDF, 2005) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009), встречается у коренных жителей Якутии старше 20 лет с частотой от 4,9 % у мужчин ($n = 405$) [15] до 49,4 % у женщин ($n = 453$) арктических районов [25]. По результатам скринингового исследования 2017 года у лиц женского пола ($n = 628$) коренных национальностей распространенность метаболического синдрома составляла 22,6 % [7].

2. Структура питания якутского населения в современных условиях

Накопление избыточной массы тела является результатом нарушения баланса между поступлением и расходом энергии организмом, связанным с недостаточным расходом поступающей энергии. Сравнение показателей основного обмена у представителей якутского населения в исследованиях 2003 и 2009 годов показывает снижение скорости метаболизма. Это может быть отражением изменения характера питания и уровня физической активности в изучаемой популяции. Такое снижение в некоторой степени может объяснить повышение частоты встречаемости ожирения у коренного населения Якутии [24].

Изменение социально-экономического уклада образа жизни якутского населения отразилось и на рационе суточного питания. Оценка фактического питания и пищевых привычек выявила крайне недостаточное потребление полезных для жизнедеятельности организма основных продуктов питания, таких как молочные, рыбные, мясные продукты, на фоне повышенного потребления сахара и кондитерских изделий [13]. В структуре энергетической ценности рациона доля углеводов составляет 60 %, белков и жиров по 20 % соответственно. При этом соотношение белково-жирового и углеводного компонентов в рационе сельского и городского населения может быть разным. В настоящее время структура питания коренного населения в целом стала носить выраженный углеводно-липидный характер со сниженным содержанием витаминов, минералов, пищевых волокон. Сложившаяся тенденция урбанизации жизни современного населения Якутии, как видим, способствует увеличению потенциального риска развития МС и возраст-зависимых заболеваний, снижающих качество и сокращающих продолжительность жизни. В связи с этим актуализируются вопросы профилактики избыточной массы тела и культуры питания.

3. Генетические факторы развития основных компонентов метаболического синдрома в якутской популяции

Хотя основными факторами риска развития ожи-

рения являются внешние факторы: низкая физическая активность, тип питания, а также эндокринные нарушения, ожирение не является исключительно приобретенной патологией, в ее основе лежит и генетический компонент. В результате многочисленных исследований показаны различия в генетической предрасположенности отдельных этнических групп к развитию МС и СД2 [48]. Так, в исследованиях 8 SNP полиморфизмов ассоциацию с МС и ССЗ среди коренных и некоренных жителей Якутии показывают разные гены [19]. Поэтому вклад генетических факторов должен учитываться при разработке профилактических мероприятий в популяциях коренных народов Севера.

Наибольший интерес для понимания молекулярных механизмов развития МС в якутской популяции вызывают гены, кодирующие ключевых участников метаболизма липопротеинов крови и связанные с регуляцией липидного обмена: *LepR*, *LPL*, *CETP* и *IL6*.

Полиморфизм гена *LepR*. Ген кодирует рецептор лептина – гормона жировой ткани, который регулирует массу тела и запасание энергии в жировой ткани. Полиморфизм этого гена может быть одним из факторов развития лептин-резистентности, являющейся причиной ожирения. В разных этнических популяциях проводились исследования по ассоциации ожирения и других показателей МС с рядом полиморфных вариантов гена рецептора (*LepR*), различающихся мутациями в разных экзонах гена, таких как Lys109Arg (rs1137100, A/G), Gln 223Arg (rs1137101) [32, 41]. Имеются свидетельства участия некоторых этих SNPs в непатогенном ожирении и регуляции кровяного давления [45]. Носительство гомозиготного варианта rs1137100 (Lys109Lys) и гетерозиготного (Lys109Arg) ассоциируется с ожирением и повышенным артериальным давлением. Другие варианты проявляют защитный эффект от гипертонии при ожирении [45]. В якутской популяции наиболее распространены Lys109Lys и Lys109Arg (rs1137100), при этом ассоциации с проявлениями МС не выявляются [1]. Показано, что совместное носительство генотипов *LepR* A/G rs1137100 и *LPL* G/G rs320 в значительной степени связано с риском развития МС. Присутствие SNP rs1137100 (Lys109Arg) гена *LepR* A/G среди представителей якутского этноса, возможно, вносит определенный вклад в повышение артериального давления [10]. В якутской популяции также исследован SNP rs1137101 (Gln223Arg) гена *LepR*, проявляющийся связью с уровнем общего холестерина, триглицеридов и коэффициентом атерогенности [3].

Полиморфизм гена *LPL*. Фермент липопротеинлипаза (ЛПЛ) обеспечивает гидролиз триглицеридов хиломикрон и липопротеидов ЛПОНП и ЛПНП, а также участвует в поглощении лишенных триглицеридов частиц клетками. В крови здорового человека фермент ЛПЛ связан с клетками эндотелия кровеносных капилляров жировых тканей, мышц и печени, метаболизирующих триглицериды. Изучение

генотипов *LPL* подтверждает существование тесных связей между уровнем этого фермента в крови и ЛПВП и влияние этих генотипов на риск ССЗ [44]. По результатам исследования в якутской популяции выявлена сильная положительная ассоциация СД2 с полиморфным вариантом гена *LPL* (rs320, T/G), при котором отношение шансов составило 4,36 (OR > 1). Ассоциация связана с большим распространением при метаболическом синдроме аллеля Т (79 % против 46 % в контроле). В контрольной популяции аллели Т и G распределены соответственно 46 и 54 %. Аллель Т гена *LPL* (rs320, T/G) продуцирует фермент с более низкой активностью, чем аллель G. Поэтому кровь носителей аллеля Т, особенно в гомозиготном состоянии (ТТ), будет обогащена триглицеридами [15].

Распределение генотипов полиморфного варианта rs320 гена *LPL* было оценено на основе данных выборочного исследования среди неорганизованного населения (n = 189) Центральной Якутии (с. Бердигестях Горного улуса). В результате исследования взаимосвязи rs320 гена *LPL* с метаболическим синдромом и его компонентами четкой связи не обнаружено, что, возможно, связано с ограниченным количеством выборки [10]. Содержание триглицеридов в крови у лиц с генотипом ТТ было несколько выше, чем у носителей гомозиготного варианта GG. Генотип GT ассоциировался с более низкими значениями диастолического давления. Полученные данные и анализ литературных данных свидетельствуют о том, что в условиях нарушения энергетического баланса носительство аллеля Т, связанное с низкой активностью фермента, расщепляющего триглицериды в хиломикронах и ЛПНП, может способствовать повышению риска метаболических нарушений [2].

Полиморфизм гена *CETP* (rs2303790; с.1376A>G; р.D459G). Мутации в гене, связанные с этим переносчиком эфиров холестерина (см. рисунок), приводят к нарушениям обмена липидов. Например, генетические варианты с потерей функции в гене *CETP* приводят к более низкому уровню и активности *CETP* в плазме, при этом у некоторых этносов он ассоциируется с повышенными концентрациями холестерина ЛПВП и риском МС и ССЗ [37, 47].

Анализ распределения аллелей показал, что у представителей якутского этноса частота носительства аллеля G составляет около 17 % [50], что выше, чем у европейских (0 %) и азиатских (4 %) популяций. Этот вариант определяет дефицит функции *CETP* (более низкий уровень и активность в плазме), и при этом у некоторых этносов он ассоциируется с повышенными концентрациями холестерина ЛПВП и низким уровнем холестерина ЛПНП вследствие низкого количества белка ApoB в частице, а также пониженным уровнем триглицеридов. Носители этого аллеля имеют благоприятный профиль липидов в течение жизни. Исследование другого полиморфизма 20200A/G гена *CETP*, приводящего к замене валина в 421 кодоне на изолейцин, не выявило в якутской популяции ассоциации с инфарктом миокарда [5].

Полиморфизм гена *IL6* (-172; rs2234683, G/C). Продукт гена — провоспалительный цитокин. Аллель G высоко экспрессируется и ассоциируется с воспалительной реакцией и сердечно-сосудистой патологией. Аллель C с низкой экспрессией ассоциирован с онкологией и низкой продолжительностью жизни. Анализ распределения аллелей гена *IL6* в контрольной группе якутов (условно здоровые) показал следующее: носители аллеля G составили 76 %, аллеля C — 24 %. Среди пациентов с МС и СД2 носителями аллеля C являлись 95 % [15].

Полиморфизм гена *PON1*. Ген кодирует фермент, входящий в состав ЛПВП и защищающий от окисления, выполняя антиоксидантную роль в метаболизме липидов [40]. Низкий уровень этого фермента связан с риском атеросклероза. В якутской популяции изучена связь полиморфных маркеров *Gln192Arg (16341A/G)* этого гена с инфарктом миокарда, которая не выявила достоверной ассоциации. При этом у пациентов с ишемической болезнью сердца старше 70 лет увеличивается доля гетерозиготных носителей по этому полиморфному варианту [5].

Проведенный обзор публикаций по теме метаболических нарушений у коренных жителей Якутии показывает существенный интерес со стороны исследователей. Ограничения этих эпидемиологических исследований можно было преодолеть путем включения большего количества участников, использования единой методики скрининга и лабораторных методов, сопутствующего генетического исследования и предоставления доступа к данным для мета-анализа. Дополнительную информацию об эпидемиологической ситуации в отношении ССЗ и их факторов риска в популяции могли бы дать результаты панельных исследований, а динамика показателей в норме и при патологии отслежена в ходе проспективных исследований.

Представленные генетические исследования в отношении полиморфных маркеров генов, связанных регуляцией липидного обмена (*LepR*, *LPL*, *CETP* и *IL6*), были проведены в якутской популяции. В других популяциях коренного населения Якутии подобные исследования единичны. Следует отметить, что исследования в этом направлении только начинают развиваться и пока недостаточны для объективной оценки вклада генетических факторов в развитие МС и ССЗ в коренной популяции Якутии. Можно заметить, что якутская популяция может отличаться от других европейских и азиатских по частоте благоприятных аллелей, например *CETP*. Одним из выявленных полиморфизмов, ассоциированных с СД2 в якутской популяции, является rs320 гена *LPL*. Его участие в развитии метаболических нарушений требует дальнейших исследований. Более изученным в якутской популяции является ген *Lepr*. Показано, что совместное носительство генотипов *Lepr A/G rs1137100* и *LPL G/G rs320* в значительной степени связано с риском развития МС.

В последние годы научный интерес к роли ЛПВП

как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний смещается от определения массовых уровней холестерина ЛПВП к исследованию функции этого липопротеида. Воспалительные процессы в организме, индуцирующие окислительный процесс, являются причиной и дисфункции ЛПНП, обсуждается вопрос о прогностической значимости показателя отношения *OxLDL/LDL* [43]. Окисленные ЛПНП (*OxLDL*) усиливают активацию тромбоцита (повышается маркер *CD40L*), способствуя воспалению и повышению риска атерогенеза [29, 36]. Эти свойства липопротеидов крови могут существенно влиять на липидный обмен в северных популяциях, так как под влиянием условий среды отмечается активация воспалительных и окислительных процессов.

Показано участие липопротеидных компонентов крови не только в развитии атеросклероза, но и в формировании устойчивости вирусов против лечебных воздействий. Многие этапы внедрения и сборки вируса гепатита С в клетке хозяина связаны с вовлечением липидного метаболизма. В Якутии пациенты с хроническим гепатитом С инфицированы в основном генотипом вируса 1b, являющегося этиологической причиной хронического гепатита [21]. Хроническая инфекция вирусным гепатитом С не вызывает прямого цитопатического эффекта на клетки-хозяева, но при этом нарушается метаболизм липидов и гомеостаз холестерина, морфологически проявляемый ожирением клеток печени (стеатоз) [42]. Характерной особенностью вируса в крови является слабая реакция на нейтрализующие антитела. Вирус циркулирует в кровотоке сильно обогащенным липидами и имеющим строгое сходство с ЛПОНП и ЛПНП, что способствует защите вируса от нейтрализующих антител и, возможно, является одной из стратегий уклонения от противовирусного иммунитета [42, 49]. Не исключается возможная роль вируса гепатита С в индукции метаболического синдрома [33].

Заключение

Хотя в целом липидный профиль коренного населения характеризуется как благоприятный, изменение образа его жизни, питания влечет неизбежные метаболические нарушения. Ожирение можно рассматривать как интегральный фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии. Популяционный анализ этого индикатора среди населения Якутии показывает, что в среднем 25 % населения имеет ожирение по индексу массы тела, а распространенность абдоминального ожирения составляет 34 % у мужчин и 64–76 % у женщин. Внешние факторы (урбанизация жизни и пищевые привычки) играют значительную роль в приобретении данной патологии. Однако фенотипические проявления патогенеза заболевания тесно связаны с генетическим компонентом, в который каждый ген вносит свой вклад. Генетические исследования позволили выявить селективный вклад некоторых ключевых генов метаболизма липидов *LepR*, *LPL*, *CETP*, *IL6*, *PON1* в

развитие метаболического синдрома в якутской популяции. Так, с геном рецептора LepR связывается проявление умеренной лептин резистентности за счет SNP rs1137100 (Lys109Arg) и SNP rs1137101 (Gln223Arg). Аллель T гена LPL (rs320, T/G) ассоциирован с повышением в крови уровня триглицеридов, являющихся фактором дислипидемии плазмы и риска развития атеросклероза и инсульта. Аллель G гена *IL6* (-172; rs2234683, G/C) способствует активации воспалительной реакции организма и развитию сердечно-сосудистой патологии. Более выраженная экспрессия аллеля A гена *CETP* (rs2303790; A/G) усиливает поток холестерина в ткани, снижая уровень эфира холестерина липопротеинов высокой плотности в плазме. Среди якутского населения носительство аллеля A составляет 83 %.

Дальнейшие усилия должны быть направлены на изучение роли генов — участников патогенного метаболизма липидов помимо сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа ответственных за развитие онкологических заболеваний и нейродегенеративной патологии. Акцент должен быть направлен на исследование структурных и функциональных компонентов липопротеидов высокой плотности, являющихся центральным звеном метаболических процессов липидов в плазме крови.

Разработка терапевтических мероприятий, мер профилактики дизадапционного синдрома, модификация стратегии самосохранительного поведения в условиях изменения социально-экономического уклада жизни должна проводиться на основе выявленных молекулярных основ северного метаболического типа.

Благодарности

Работа выполнена в рамках госзадания Министерства науки и высшего образования РФ 2020–2022 гг. (проект FSRG-2020-0016 «Широкогеномные исследования генофонда коренного населения арктического побережья Якутии»).

Авторство

Сивцева Т. М. подготовила первый вариант статьи и её существенно переработала на предмет важного интеллектуального содержания; Климова Т. М. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, окончательно утвердила присланную в редакцию рукопись; Аммосова Е. П. и Захарова Р. Н. существенно переработали первый вариант статьи на предмет важного интеллектуального содержания; Осаковский В. Л. подготовил первый вариант статьи, внес существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов

Сивцева Татьяна Михайловна — ORCID 0000-0002-1501-7433; SPIN 9571-3044

Климова Татьяна Михайловна — ORCID 0000-0003-2746-0608; SPIN 2635-0865

Аммосова Елена Петровна — ORCID 0000-0002-7973-6103; SPIN 2471-9442

Захарова Раиса Николаевна — ORCID 0000-0002-1395-8256; SPIN 8399-6329,

Осаковский Владимир Леонидович — ORCID 0000-0001-9529-2488; SPIN 2730-0390

Список литературы / References

1. Адаптационный потенциал и здоровье коренного населения Якутии в условиях модернизации социально-экономической системы: отчет о НИР (заключ.) / Северо-Восточный федеральный ун-т им. М. К. Аммосова; рук. Захарова Р. Н.; исполн.: Аммосова Е. П., Федоров А. И., Балтахинова М. Е. Якутск, 2016. 81 с. № ГР 01201460280.

Adaptive potential and health of the indigenous population of Yakutia in the context of modernization of the socio-economic system. Report on research work (conclusion). North-Eastern Federal University im. M. K. Ammosov; the leader: Zakharova R. N.; performed by: Ammosova E. P., Fedorov A. I., Baltakhinova M. E. Yakutsk, 2016, 81 p. No. GR 01201460280.

2. Аммосова Е. П., Климова Т. М., Сивцева Т. М., Федоров А. И., Балтахинова М. Е., Захарова Р. Н. Полиморфизм rs 320 гена LPL и метаболический синдром у коренных жителей Якутии // Якутский медицинский журнал. 2019. № 3 (67). С. 9–12.

Ammosova E. P., Klimova T. M., Sivtseva T. M., Fedorov A. I., Baltakhinova M. E., Zakharova R. N. Polymorphism of rs 320 of the LPL gene and metabolic syndrome in the indigenous inhabitants of Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2019, 3 (67), pp. 9-12. [In Russian]

3. Асекритова А. С., Борисова Е. П., Кылбанова Е. С., Максимова Н. Р. Генетические аспекты метаболического синдрома в якутской этнической группе // Якутский медицинский журнал. 2014. № 2 (46). С. 32–35.

Asekritova A. S., Borisova E. P., Kylbanova E. S., Maksimova N. R. Genetic aspects of metabolic syndrome in the Yakut ethnic group. *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2014, 2 (46), pp. 32-35. [In Russian]

4. Бойко Е. Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / УрО РАН. Екатеринбург, 2005. 192 с.

Boiko E. R. *Physiological and biochemical foundations of human life in the North*. Ekaterinburg, 2005, 192 p. [In Russian]

5. Григорьева Л. В., Мустафина О. Е., Насибуллин Т. Р., Эрдман В. В., Архипова Н. С., Туктарова И. А. [и др.] Генетические аспекты ишемической болезни сердца в Якутии // Генетическая история народов Якутии и наследственно обусловленные болезни / под ред. С. А. Федоровой, Э. К. Хуснутдиновой. Новосибирск: Наука, 2015. 328 с.

Grigorieva L. V., Mustafina O. E., Nasibullin T. R., Erdman V. V., Arkhipova N. S., Tuktarova I. A. [et al.] Genetic aspects of coronary heart disease in Yakutia. In: *Genetic history of the peoples of Yakutia and hereditary diseases*. Eds. S. A. Fedorova, E. K. Khusnutdinova. Novosibirsk, Nauka Publ., 2015, 328 p. [In Russian]

6. Заболеваемость взрослого населения Республики Саха (Якутия): стат. материалы / ГУ ЯРМИАЦ МЗ РС (Я). Якутск, 2003–2018 гг.

Morbidity in the adult population of the Republic of Sakha (Yakutia). Statistic Materials. Yakutsk, 2003–2018. [In Russian]

7. Климова Т. М., Егорова А. Г., Захарова Р. Н., Аммосова Е. П., Балтахинова М. Е., Федоров А. И., Романова А. Н. Метаболический синдром среди корен-

ной женской популяции Якутии // Якутский медицинский журнал. 2019. № 3 (25). С. 66–70.

Klimova T. M., Egorova A. G., Zakharova R. N., Ammosova E. P., Baltakhinova M. E., Fedorov A. I., Romanova A. N. Metabolic syndrome among the indigenous female population of Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2019, 3 (25), pp. 66-70. [In Russian]

8. Климова Т. М., Федорова В. И., Балтахинова М. Е. Метаболические факторы риска хронических неинфекционных заболеваний у коренного сельского населения Якутии // Экология человека. 2013. № 2. С. 3–7.

Klimova T. M., Fedorova V. I., Baltakhinova M. E. Metabolic risk factors for chronic non-infectious diseases in the indigenous rural population of Yakutia. *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology). 2013, 2, pp. 3-7. [In Russian]

9. Климова Т. М., Федорова В. И., Балтахинова М. Е., Кривошапкин В. Г. Липидный профиль и дислиппротеинемии у коренного сельского населения Якутии // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 3 (27). С. 142–146.

Klimova T. M., Fedorova V. I., Baltakhinova M. E., Krivoshapkin V. G. Lipid profile and dyslipoproteinemia in the indigenous rural population of Yakutia. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* [Siberian medical journal]. 2012, 3 (27), pp. 142-146. [In Russian]

10. Клинико-генетические аспекты заболеваний, характерных для коренного населения Якутии в современных условиях: отчет о НИР (заключ.) / Северо-Восточный федеральный ун-т им. М. К. Аммосова; рук. Захарова Р. Н.; исполн.: Аммосова Е. П. [и др.]. Якутск, 2020. 117 с. № НИОКР А17117021310139-5. Рег. № ИКРБС АААА-В19-21902290018-8

Clinical and genetic aspects of diseases characteristic of the indigenous population of Yakutia in modern conditions: report on research (conclusion). North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov; the leader: Zakharova R. N.; performed by: Ammosova E. P. [et al.]. Yakutsk, 2020, 117 p. Reg. No. A17117021310139-5. No. ICRBS АААА-В19-21902290018-8.

11. Кривошапкина З. Н., Миронова Г. Е., Семёнова Е. И., Олесова Л. Д. Биохимический спектр сыворотки крови как показатель адаптированности жителей Якутии к северным условиям // Экология человека. 2015. № 11. С. 19–24.

Krivoshapkina Z. N., Mironova G. E., Semionova E. I., Olesova L. D. Biochemical spectrum of blood serum as an indicator of the adaptability of the inhabitants of Yakutia to northern conditions. *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology). 2015, 11, pp. 19-24. [In Russian]

12. Кривошапкина З. Н., Семёнова Е. И., Олесова Л. Д., Софронова С. И. Сравнительный анализ биохимических показателей крови у мужчин, проживающих в сельской и городской местностях Якутии // Якутский медицинский журнал. 2016. № 2 (54). С. 8–11.

Krivoshapkina Z. N., Semionova E. I., Olesova L. D., Sofronova S. I. Comparative analysis of biochemical blood parameters in men living in rural and urban areas of Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2016, 2 (54), pp. 8-11. [In Russian]

13. Лебедева У. М., Степанов К. М., Лебедева А. М., Платонова Р. И., Петрова М. Н., Борисова И. З. Актуальные вопросы культуры питания населения Якутии: современное состояние, проблемы и перспективы развития // Вестник Северо-Восточного федерального университета. Серия «Медицинские науки». 2017. № 4 (9). С. 55–58.

Lebedeva U. M., Stepanova K. M., Lebedeva A. M.,

Platonova R. I., Petrova M. N., Borisova I. Z. Topical issues of nutritional culture of the population of Yakutia: current state, problems and development prospects. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta. Seriya «Meditsinskie nauki»* [Bulletin of North-Eastern Federal University. Series "Medical Sciences"]. 2017, 4 (9), pp. 55-58. [In Russian]

14. Никитин Ю. П., Татарнинова О. В., Макаренкова К. В. Этнические особенности липидного профиля крови жителей Сибири в возрасте 60–69 лет // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. 12 (5). С. 62–67.

Nikitin Yu. P., Tatarinova O. V., Makarenkova K. V. Ethnic features of the blood lipid profile of Siberian residents aged 60–69 years. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2013, 12 (5), pp. 62-67. [In Russian]

15. Осаковский В. Л., Гольдфарб Л. Г., Климова Т. М., Самбуугин Н., Одгерел З., Яковлева М. Н., [и др.] Метаболический синдром у аборигенного населения Якутии // Якутский медицинский журнал. 2010. № 30 (2). С. 98–102.

Osakovsky V. L., Goldfarb L. G., Klimova T. M., Sambuugin N., Odgerel Z., Yakovleva M. N., [et al.] Metabolic syndrome in the aboriginal population of Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2010, 30 (2), pp. 98-102. [In Russian]

16. Панин Л. Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации) // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т. 30, № 3. С. 6–11.

Panin L. E. Homeostasis and problems of circumpolar medicine (methodological aspects of adaptation). *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2010, 30 (3), pp. 6-11. [In Russian]

17. Панин Л. Е. Энергетические аспекты адаптации. Ленинград: Медицина, 1978. 192 с.

Panin L. E. *Energy aspects of adaptation*. Leningrad, Medicine Publ., 1978, 192 p. [In Russian]

18. Петрова П. Г., Гурьева А. Б., Алексеева В. А., Борисова Н. В., Климова Т. М., Бурцева Т. Е. Антропометрическая характеристика коренного и пришлого женского населения Якутии // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М. К. Аммосова. Серия «Медицинские науки». 2018. № 1 (10). С. 34–41.

Petrova P. G., Guryeva A. B., Alekseeva V. A., Borisova N. V., Klimova T. M., Burtseva T. E. Anthropometric characteristics of the indigenous and newcomer female population of Yakutia. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M. K. Ammosova. Seriya «Meditsinskie nauki»* [Bulletin of the M. K. Ammosov North-Eastern Federal University. Series "Medical Sciences"]. 2018, 1 (10), pp. 34-41. [In Russian]

19. Романова А. Н., Воевода М. И. Метаболический синдром и коронарный атеросклероз у жителей Якутии: этнические и гендерные особенности. Новосибирск: Наука, 2016. 164 с.

Romanova A. N., Voevoda M. I. *Metabolic syndrome and coronary atherosclerosis in residents of Yakutia: ethnic and gender characteristics*. Novosibirsk, Nauka Publ., 2016, 164 p. [In Russian]

20. Севостьянова Е. В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12, № 1. С. 93–100.

Sevost'yanova E. V. Features of lipid and carbohydrate metabolism in humans in the North (literature review). *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2013, 12 (1), pp. 93-100. [In Russian]

21. Семенов С. И. Эпидемиологические особенности

и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия): дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2007. 268 с.

Seменов S. I. *Epidemiological features and clinical characteristics of viral hepatitis B, C and delta in the Republic of Sakha (Yakutia)*. Doct. Diss. Moscow, 2007, 268 p. [In Russian]

22. Симонова Г. И., Созонова К. К., Татарина О. В., Мустафина С. В., Шчербакова Л. В. Распространенность метаболического синдрома у жителей Якутии в возрасте 60 лет и старше // Медицина Кыргызстана. 2017. № 2. С. 18–20.

Simonova G. I., Sozonova K. K., Tatarinova O. V., Mustafina S. V., Shcherbakova L. V. The prevalence of metabolic syndrome among residents of Yakutia aged 60 years and older. *Meditsina Kyrgyzstana* [Medicine of Kyrgyzstan]. 2017, 2, pp. 18-20.

23. Смертность населения Республики Саха (Якутия) в 2018 году / Территориальный орган федеральной службы государственной статистики по Республике Саха (Якутия). Якутск, 2018. 215 с.

Mortality rate of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2018. Territorial organization of the Federal State Statistics Service for the Republic of Sakha (Yakutia). Yakutsk, 2018, 215 p. [In Russian]

24. Снодграсс Д. Д., Роув В. Р., Тарская Л. А., Климова Т. М., Федорова В. И., Балтахинова М. Е., Кривошапкин В. Г. Метаболическая адаптация якутов (саха) // Якутский медицинский журнал. 2011. № 2 (34). С. 11–14.

Snodgrass D. D., Rove V. R., Tarskaya L. A., Klimova T. M., Fedorova V. I., Baltakhinova M. E., Krivoshapkin V. G. Metabolic adaptation of the Yakuts (Sakha). *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2011, 2 (34), pp. 11-14. [In Russian]

25. Софронова С. И. Артериальная гипертензия и метаболический синдром у коренных малочисленных народов Севера в Якутии // Якутский медицинский журнал. 2018. Т. 61, № 1. С. 14–17.

Sofronova S. I. Arterial hypertension and metabolic syndrome in the indigenous small-numbered peoples of the North in Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2018, 61 (1), pp. 14-17. [In Russian]

26. Фёдоров А. И., Климова Т. М., Фёдорова В. И., Балтахинова М. Е. Питание и образ жизни коренного сельского населения Якутия // Якутский медицинский журнал. 2015. № 51 (3). С. 69–72.

Fedorov A. I., Klimova T. M., Fedorova V. I., Baltakhinova M. E. Food and lifestyle of the indigenous rural population of Yakutia. *Yakutskii meditsinskii zhurnal* [Yakut medical journal]. 2015, 51 (3), pp. 69-72. [In Russian]

27. Хаснулин В. И., Собакин А. К., Хаснулин П. В., Бойко Е. П. Подходы к районированию территорий России по условиям дискомфорта окружающей среды для жизнедеятельности // Бюллетень СО РАМН. 2005. Т. 3, № 117. С. 106–111.

Khasnulin V. I., Sobakin A. K., Khasnulin P. V., Boyko E. R. Approaches to the zoning of Russian territories in terms of environmental discomfort for life. *Byulleten' SO RAMN* [Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]. 2005, 3 (117), pp. 106-111. [In Russian]

28. Andersson C., Johnson A. D., Benjamin E. J., et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study. *Nat Rev Cardiol*. 2019, 16, pp. 687-698. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.056

29. Badmya S., Assinger A., Volf I. Native high density lipoproteins (HDL) interfere with platelet activation induced

by oxidized low density lipoproteins (OxLDL). *Int J Mol Sci*. 2013, 14 (5), pp. 10107-10121. Published 2013 May 10. doi: 10.3390/ijms140510107

30. Cardona A, Pagani L, Antao T, et.al. Genome-Wide Analysis of Cold Adaptation in Indigenous Siberian Populations. *PLoS One*. 2014, 9 (5), e98076. doi: 10.1371/journal.pone.0098076

31. Cepon TJ, Snodgrass JJ, Leonard WR, et al. Circumpolar adaptation, social change, and the development of autoimmune thyroid disorders among the Yakut (Sakha) of Siberia. *Am. J. Hum. Biol*. 2011, 23 (5), pp. 703-709. doi: 10.1002/ajhb.21200

32. Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, et.al. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000, 85, pp. 29-34. doi: 10.1210/jcem.85.1.6263

33. Elgouhari HM, Zein CO, Hanouneh I, Feldstein AE, Zein NN. Diabetes mellitus is associated with impaired response to antiviral therapy in chronic hepatitis C infection. *Dig Dis Sci*. 2009, 54 (12), pp. 2699-2705. doi:10.1007/s10620-008-0683-2

34. Hancock AM, Witonsky DB, Ehler E, et.al. Colloquium paper: human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2010, 107 (Suppl. P), pp. 8924-8930. doi: 10.1073/pnas.0914625107

35. Hsieh P, Hallmark B, Watkins J, Karafet TM, Osipova LP, Gutenkunst RN, Hammer MF. Exome Sequencing Provides Evidence of Polygenic Adaptation to a Fat-Rich Animal Diet in Indigenous Siberian Populations. *Mol Biol Evol*. 2017, 34 (11), pp. 2913-2926. doi: 10.1093/molbev/msx226

36. Korporaal SJ, Gorter G, van Rijn HJ, Akkerman JW. Effect of oxidation on the platelet-activating properties of low-density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005, 25 (4), pp. 867-872. doi:10.1161/01.ATV.0000158381.02640.4b

37. Lee H. S., Kim Y., Park T. New Common and Rare Variants Influencing Metabolic Syndrome and Its Individual Components in a Korean Population. *Sci Rep*. 2018, 8 (1), p. 5701. Published 2018 Apr 9. doi:10.1038/s41598-018-23074-2

38. Leonard WR, Levy SB, Tarskaia LA, et al. Seasonal variation in basal metabolic rates among the yakut (Sakha) of Northeastern Siberia. *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*. 2014, 4 (26), pp. 437-445. doi: 10.1002/ajhb.22524

39. Levy SB, Leonard WR, Tarskaia LA, et al. Seasonal and socioeconomic influences on thyroid function among the Yakut (Sakha) of Eastern Siberia. *Am. J. Hum. Biol*. 2013, 25 (6), pp. 814-820. doi: 10.1002/ajhb.22457

40. Litvinov D., Mahini H., Garelnabi M. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *N Am J Med Sci*. 2012, 4 (11), pp. 523-532. doi: 10.4103/1947-2714.103310

41. Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, et.al. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*. 2008, 31, pp. 1069-1077. doi: 10.1291/hypres.31.1069

42. Modaresi Esfeh J., Ansari-Gilani K. Steatosis and hepatitis C. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2016, 4 (1), pp. 24-29. doi: 10.1093/gastro/gov040

43. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Methods Mol Biol*. 2010, 610, pp. 403-417. doi: 10.1007/978-1-60327-029-8_24

44. Radha V, Mohan V, Vidya R, Ashok AK, Deepa R, Mathias RA. Association of lipoprotein lipase Hind III and Ser447Ter polymorphisms with dyslipidemia in Asian Indians. *Am. J. Cardiol.* 2006, 97, pp. 1337-1342. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.056
45. Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, et al. Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85, pp. 3126-31. doi: 10.1210/jcem.85.9.6781
46. Sofronova S.I., Kirillina M.P., Nikolaev V.M., Romanova A.N., Mikhailova M.N., Kononova I.V. Ethnic-Related Characteristics of Lipid and Carbohydrate Metabolism in the Indigenous Population of Yakutia. *International Journal of Biomedicine.* 2020, 10 (1), pp. 58-60. doi: 10.21103/Article10(1)_OA9
47. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA.* 2008, 299 (23), pp. 2777-2788. doi: 10.1001/jama.299.23.2777
48. van Valkengoed IGM, Argmann C, Ghauharali-van der Vlugt K, Aerts JMFG, Brewster LM, Peters RJG, Vaz FM, Houtkooper RH. Ethnic differences in metabolite signatures and type 2 diabetes: A nested case-control analysis among people of South Asian, African and European origin. *Nutrition and Diabetes.* 2017, 7, p. 300. doi: 10.1038/s41387-017-0003-z
49. Vercauteren K, Mesalam AA, Leroux-Roels G, Meuleman P. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization. *World J Gastroenterol.* 2014, 20 (43), pp. 15975-15991. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15975
50. Zhernakova DV, Brukhin V, Malov S, et al. Genome-wide sequence analyses of population across Russia. *Genomics.* 2020, 112, pp. 442-458. doi: 10.1016/j.ygeno.2019.03.007

Контактная информация:

Сивцева Татьяна Михайловна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федерального университета имени М. К. Аммосова»

Адрес: 677000, г. Якутск, ул. Белинского, д. 58

E-mail: tm.sivtseva@s-vfu.ru