

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА ЛЕПТИНА С АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПОДРОСТКОВ С РАЗНЫМ СТАТУСОМ ВЕСА

Ершова О.А.,
Баирова Т.А.,
Самбялова А.Ю.,
Беляева Е.В.,
Синьков В.В.,
Бальжиева В.В.,
Рычкова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Ершова Оксана Александровна,
e-mail: oksana111088@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Ген лептина (*LEP*) рассматривается как потенциальный ген-кандидат, детерминирующий энергетический обмен у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Цель данного исследования. Поиск однонуклеотидных полиморфизмов (*SNP*, *single nucleotide polymorphism*) гена *LEP* и оценка их взаимосвязи с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у подростков с разным статусом веса в этнических группах русских и бурят.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие подростки двух этнических групп – европеоиды (на примере русских) и монголоиды (на примере бурят) – в возрасте 11–17 лет (средний возраст $14,8 \pm 0,45$ года) с разным статусом веса. Подросткам проведена оценка антропометрических параметров, определены биохимические показатели и уровень лептина в плазме крови, проведено секвенирование по методу Сэнгера фрагмента гена *LEP*, локализованного на участке 128253475–128255334 (1859 п. н.) данного гена.

Результаты. По результатам секвенирования фрагмента гена *LEP* идентифицировано 10 однонуклеотидных замен (*rs28954118*, *rs3828942*, *rs759854910*, *rs199893150*, *rs7788818*, *rs144755411*, *rs917105894*, *chr7:128255051*, *chr7:128255092*, *chr7:128254681*), две из которых (*rs28954118*, *rs144755411*) имели корреляционную связь с биохимическими показателями и антропометрическими параметрами. В группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением у носителей варианта *AT rs28954118* значения триглицеридов (*ТГ*), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (*ХС ЛПОНП*), толщины кожной складки (*ТКС*) на животе и процентного содержания жира статистически значимо выше, чем у носителей генотипа *AA*. В контрольной группе подростков-бурят у носителей варианта *CT rs144755411* параметры объёма талии, *ТКС* на бедре и соотношения объём талии/рост статистически значимо меньше по сравнению с носителями генотипа *CC*.

Заключение. Генотип *AT rs28954118* был идентифицирован только в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением, и при наличии данного варианта были зафиксированы статистически значимо высокие значения *ТГ*, *ХС ЛПОНП*, *ТКС* на животе и процентного содержания жира. Выявленные нами *SNP* не влияют на концентрацию лептина.

Ключевые слова: ген лептина, секвенирование, избыточная масса тела, ожирение, лептин, русские, буряты

Для цитирования: Ершова О.А., Баирова Т.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Бальжиева В.В., Рычкова Л.В. Ассоциация полиморфных вариантов гена лептина с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у подростков с разным статусом веса. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 49-60. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.6

Статья поступила: 19.04.2024

Статья принята: 08.07.2024

Статья опубликована: 25.09.2024

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE LEPTIN GENE WITH ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT WEIGHT STATUS

Ershova O.A.,
Bairova T.A.,
Sambyalova A.Yu.,
Belyaeva E.V.,
Sinkov V.V.,
Balzhieva V.V.,
Rychkova L.V.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Oksana A. Ershova,
e-mail: oksana111088@mail.ru

ABSTRACT

The leptin gene (LEP) is considered as a potential candidate gene affecting metabolic disorders associated with predisposition to overweight and obesity.

The aim of the study. *To search for single nucleotide polymorphisms (SNP) of the leptin gene and to assess their relationship with anthropometric and biochemical parameters in Russian and Buryat adolescents with different weight status.*

Materials and methods. *The study included adolescents of two ethnic groups – Caucasoid (Russians) and Mongoloids (Buryats) – aged 11–17 years (mean age 14.8 ± 0.45 years) with different weight status. We assessed anthropometric parameters, determined biochemical parameters and leptin level in the blood plasma, and sequenced the leptin gene fragment localized in the 128253475–128255334 region (1859 bp) of this gene using the Sanger method.*

Results. *The sequencing of the leptin gene fragment identified 10 single nucleotide substitutions (rs28954118, rs3828942, rs759854910, rs199893150, rs7788818, rs144755411, rs917105894, chr7:128255051, chr7:128255092, chr7:128254681), two of them (rs28954118, rs144755411) had a correlation with biochemical and anthropometric parameters. In the group of Russian adolescents with overweight and/or obesity, the carriers of the AT variant of rs28954118 had statistically significantly higher levels of triglycerides (TG), very low density lipoprotein (VLDL) cholesterol, skin fold thickness on the abdomen and fat mass percentage compared with carriers of the AA genotype. In the control group of Buryat adolescents, the parameters of waist width, skin fold thickness on the hip and waist width/height ratio are statistically significantly lower in carriers of the CT variant of rs144755411 compared with carriers of the CC genotype.*

Conclusion. *AT genotype of rs28954118 was identified only in Russian adolescents with overweight and/or obesity, and was accompanied with statistically significantly high values of TG, VLDL cholesterol, skin fold thickness on the abdomen and fat mass percentage. The SNPs we identified do not affect the concentration of leptin.*

Key words: *leptin gene, sequencing, overweight, obesity, leptin, Russians, Buryats*

Received: 19.04.2024
Accepted: 08.07.2024
Published: 25.09.2024

For citation: Ershova O.A., Bairova T.A., Sambyalova A.Yu., Belyaeva E.V., Sinkov V.V., Balzhieva V.V., Rychkova L.V. Association of polymorphic variants of the leptin gene with anthropometric and biochemical parameters in adolescents with different weight status. *Acta biomedica scientifica*. 2024; 9(4): 49-60. doi: 10.29413/ABS.2024-9.4.6

ВВЕДЕНИЕ

Лептин – секреторный белок жировой ткани, выполняющий ключевую роль в регуляции физиологических процессов приёма пищи, гомеостаза глюкозы, а также поступления и потребления энергии. Лептин экспрессируется в адипоцитах белой жировой ткани. После этого он транспортируется в головной мозг, где стимулирует или подавляет высвобождение нескольких нейротрансмиттеров [1–3]. Как экспрессия лептина, так и его секреция тесно коррелируют с количеством жира в организме и размером адипоцитов [1, 4]. F. Lönnqvist и соавт. показали, что у пациентов с тяжёлым ожирением обнаружена сверхэкспрессия гена *LEP* как в подкожной, так и в сальниковой жировой ткани [5]. В разных популяциях мира было показано, что фенотипы ожирения у человека связаны с геном лептина [6–8]. Лептин оказывает своё влияние на процессы потребления и расхода энергии. Было показано, что редкие мутации в гене лептина вызывают его дефицит, который приводит к тяжёлому раннему ожирению [9]. Полиморфные варианты в гене *LEP*, изменяя функцию или экспрессию его белка, способствуют формированию ожирения. Так, например, в исследовании группы чернокожих подростков из Южной Африки показано, что носительство определённых вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) (*rs10954174* и *rs6966536*) гена *LEP* связаны с увеличением индекса массы тела (ИМТ) [10]. В другом исследовании варианты *rs2167270* гена *LEP* были ассоциированы с пищевым поведением у русских подростков, предрасполагающим к развитию ожирения [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск однонуклеотидных полиморфизмов гена лептина *LEP* и оценка их взаимосвязи с антропометрическими параметрами и биохимическими показателями у детей и подростков с разным статусом веса в этнических группах русских и бурят.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе диспансерного осмотра детей и подростков в возрасте 11–17 лет, проведённого на территории Республики Бурятия и Иркутской области в 2015–2017 гг., для данного исследования отобрали 48 подростков русских и бурят с разным статусом веса.

Критерии включения в группу исследования:

1. Возраст 11–17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. Национальная принадлежность – русские (европеоиды) и буряты (монголоиды).
3. Наличие информированного добровольного согласия родителей/законных представителей подростков или самих подростков старше 14 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Задержка физического развития.
2. Наличие острых и хронических заболеваний.
3. Вторичный генез ожирения: гипоталамическое, ожирение при нейроэндокринных заболеваниях, ожирение, вызванное длительным приёмом глюкокортикоидов, антидепрессантов и других препаратов; моногенное или синдромальное ожирение.

Далее группа исследования была разделена на следующие группы: контрольную – с нормальной массой тела (SDS ИМТ < 1) и основную – с избыточной массой тела и/или ожирением (SDS ИМТ > 1); каждая группа в зависимости от этнической принадлежности подростков была разделена на русских и бурят (табл. 1).

Сравниваемые группы (основная и контрольная) сопоставимы по полу ($\chi^2 = 1,3067$; d. f. = 1; $p = 0,253$) и возрасту ($W = 335$; $p = 0,2078$) и имеют статистически значимые отличия по антропометрическим показателям: ИМТ ($W = 0$; $p < 0,001$) и SDS ИМТ ($W = 0$; $p < 0,001$).

В работе с подростками соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с изменениями, внесёнными на 64-й Генеральной Ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (Бразилия) в 2013 г.), и в соответствии с п. 5 ст. 24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства Российской Федерации

ТАБЛИЦА 1
ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

TABLE 1
CHARACTERISTICS OF THE STUDIED GROUPS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS

Показатели	Контрольная группа (n = 19), Me [Q ₁ –Q ₃]		Группа с избыточным весом и/или ожирением (n = 29), Me [Q ₁ –Q ₃]	
	Русские (n = 7)	Буряты (n = 12)	Русские (n = 14)	Буряты (n = 15)
Пол: м/д	3/4	6/6	3/11	6/9
Возраст, лет	16 [14,5–17]	14,5 [12,75–16]	15 [14–16]	13 [12–14,5]
ИМТ, кг/м ²	20,2 [19,415–20,725]*	19,45 [18,4–20,5]**	30,1 [28,5–34,9]*	29,6 [27,7–31,3]**
SDS ИМТ	–0,11 [–0,49–0,545]*	0,015 [–0,28–0,475]**	2,9 [2,57–3,08]*	2,29 [2,24–2,525]**

Примечание. * – показатели статистически значимо различаются при сравнении русских подростков основной и контрольной групп; ** – показатели статистически значимо различаются при сравнении подростков-бурят основной и контрольной групп.

об охране здоровья граждан от 22.07.1993 № 5487-1 (с изменениями от 20.12.1999). Все участники имеют информированное согласие родителей (если возраст обследуемого меньше 14 лет) или информированное согласие обследуемого (если возраст обследуемого 14 лет и старше).

Программа клинического обследования включала: регистрацию социально-демографических данных (национальную принадлежность определяли путём опроса обследуемых о национальности родственников 1–3-й степени родства); измерение антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии и др.); биохимический анализ крови с определением общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Методика проведения антропометрических измерений, таких как линейный рост (м), масса тела (МТ; кг), объём талии (ОТ; см), толщина кожных складок (ТСК) в разных локациях, ИМТ (кг/м²), более подробно представлена в нашей ранней публикации [12]. Вычисление процентного содержания жира в организме (RFM, relative fat mass) для подростков от 15 до 17 лет проводили по формуле: $64 - (20 \times \text{рост/окружность талии}) + (12 \times \text{пол})$; для детей и подростков в возрасте от 11 до 14 лет по формуле: $74 - (22 \times \text{рост/окружность талии}) + (5 \times \text{пол})$. В использованных уравнениях пол равен 0 для мальчиков и 1 для девочек [13].

Для биохимического анализа образец крови брали натошак путём пункции локтевой вены в пробирки-вакутейнеры без наполнителей. Для проведения молекулярно-генетического исследования кровь забирали в пробирки с КЗ-ЭДТА. Определение уровня триглицеридов (ТГ; ммоль/л), общего холестерина (ОХС; ммоль/л) и его фракций (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП; ммоль/л) проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BTS-350 (BioSystems, Испания) с реактивами BioSystems (Испания). Концентрации лептина (нг/мл) в сыворотке крови определяли иммуноферментным анализом, наборами LEPTIN ELISA kit (DBC, Канада), детектирование результатов проводили на микропланшетном фотометре MultiSkan ELX 808 (Biotek, США).

Геномную ДНК выделяли из образцов цельной крови (200 мкл) сорбентным методом наборами «ДНК сорб-В» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) в соответствии с протоколом и рекомендациями производителя. Праймеры для гена *LEP* подобраны с помощью онлайн-инструмента Primer-BLAST [14]. Подробная информация о праймерах приведена в таблице 2. Олигонуклеотиды синтезированы в ЗАО «Евроген» (Россия). Для каждой пары праймеров проводили подбор оптимальных условий амплификации; данный фрагмент работы более подробно представлен в нашей ранней публикации [15]. Для подготовки образцов к секвенированию использовали набор BigDye™ Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, США), с которым работали по протоколу производителя набора реагентов. Прямое секвенирование по Сэнгеру проводили на генетическом анализаторе «НАНОФОР 05» (ООО «Синтол», Россия). Данные о последовательности оценивали с помощью программы Unipro UGENE (Россия). Все считанные последовательности были выровнены на эталонную из базы данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI, National Center for Biotechnology Information) – NG_007450.1. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск).

Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы RStudio (v. 4.2.3; 2023-03-15 ucrt). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и 1-го и 3-го квартилей (Me [Q1–Q3]). Для оценки различий между независимыми группами по количественным переменным использовали критерий Манна – Уитни (W). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол заседания № 6 от 02.12.2015).

ТАБЛИЦА 2
ХАРАКТЕРИСТИКА ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

Название	Праймер	Положение на хромосоме	Длина фрагмента, п. н.
s14_L	CCAGACACTGGCAGTCTACC	128254487	867
s14_R	AAACTGCACTCCAGGGAGAC	128255334	
s15_L	GGAAAAGCTGACTGGGAGGG	128253988	880
s15_R	TGGATAAGGGGTGTCCATGC	128254848	
s16_L	AGCCTTGTTTTTCATCATCTGGA	128253475	891
s16_R	TGGGAGGAATCGCTCTCAGA	128254346	

TABLE 2
CHARACTERISTICS OF OLIGONUCLEOTIDES

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подросткам основной и контрольной группы проведено измерение антропометрических параметров, биохимических показателей крови, определение уров-

ня лептина, сравнительная оценка которых представлена в таблице 3.

При сравнении общих характеристик контрольной группы с основной группой не наблюдалось статистически значимых различий по полу, возрасту, уровням ТГ,

**ТАБЛИЦА 3
ЗНАЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПОДРОСТКОВ**

**TABLE 3
SOME ANTHROPOMETRIC AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE STUDIED GROUPS OF ADOLESCENTS**

Показатели	Контрольная группа (n = 19), Me [Q ₁ -Q ₃]		Группа с избыточным весом и ожирением (n = 29), Me [Q ₁ -Q ₃]		p
	Русские (n = 7)	Буряты (n = 12)	Русские (n = 14)	Буряты (n = 15)	
	1	2	3	4	
Рост, см	168,7 [162,0-186,4]	158 [155,5-168,0]	160,15 [156-162,5]	156,0 [150-162]	p ₁₋₃ = 0,021 p ₂₋₄ = 0,164
Вес, кг	61,0 [53,0-70,0]	50,5 [46,0-56,25]	74,80 [72,0-90,4]	72,0 [63,0-84,0]	p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₄ = 0,000
RFM	13,40 [6,70-17,00]	13,65 [9,85-18,33]	25,45 [17,29-35,70]	29,84 [26,69-31,10]	p ₁₋₃ = 0,012 p ₂₋₄ = 0,000
Лептин, нг/мл	9,00 [3,40-47,20]	4,70 [0,45-28,60]	70,15 [23,6-91,9]	26,90 [13,30-60,70]	p ₁₋₃ = 0,010 p ₂₋₄ = 0,012
ТГ, ммоль/л	0,90 [0,75-1,80]	1,10 [1,00-1,35]	1,29 [0,83-2,06]	1,20 [0,90-1,60]	p ₁₋₃ = 0,456 p ₂₋₄ = 0,903
ОХС, ммоль/л	3,8 [3,20-4,22]	3,45 [2,95-3,95]	4,39 [3,78-4,76]	3,50 [3,10-4,20]	p ₁₋₃ = 0,079 p ₂₋₄ = 0,696
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38 [1,20-1,40]	1,40 [1,20-1,60]	1,31 [1,20-1,50]	1,20 [0,90-1,40]	p ₁₋₃ = 0,765 p ₂₋₄ = 0,045
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,30 [0,80-2,03]	0,90 [0,65-1,15]	2,80 [1,90-3,50]	1,69 [1,55-2,36]	p ₁₋₃ = 0,006 p ₂₋₄ = 0,000
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,38 [0,10-0,59]	0,50 [0,45-0,61]	0,30 [0,18-0,82]	0,54 [0,41-0,73]	p ₁₋₃ = 0,390 p ₂₋₄ = 0,980

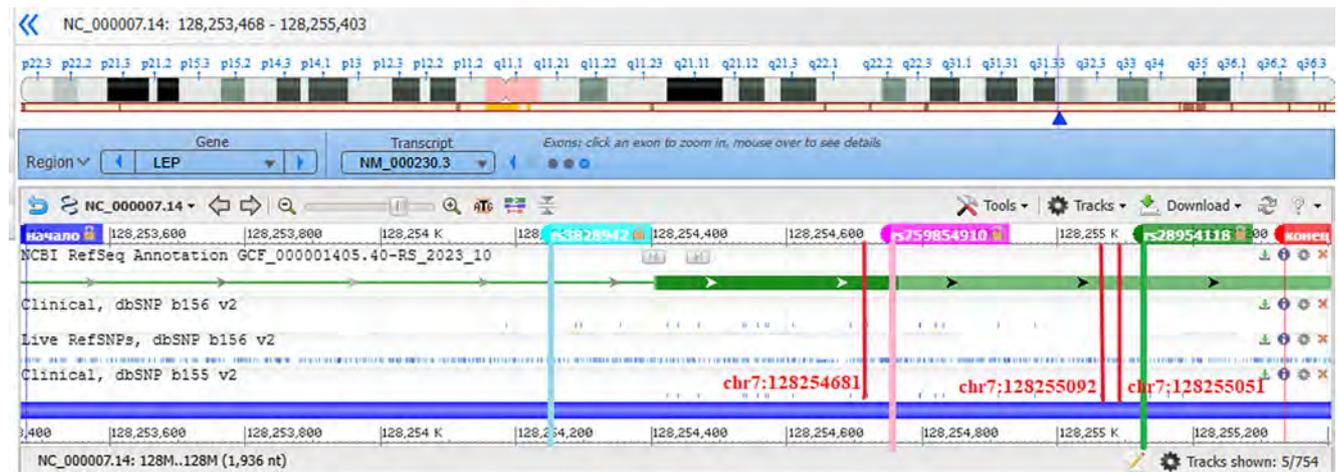


РИС. 1. Скриншот базы данных NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.): фрагмент гена LEP, секвенированного в данном исследовании, с указанием SNP (цветные маркеры), зарегистрированных в публичном архиве ClinVar (архив данных взаимосвязи между вариациями SNP и фенотипами у человека), и SNP, не зарегистрированных в NCBI (красный маркер)

FIG. 1. NCBI database screenshot (accessed in April 2024): a fragment of the LEP gene sequenced in this study indicating SNPs (colored markers) registered in the ClinVar archive and SNPs not registered in GenBank (red marker)

ХС, ХС ЛПОНП. Однако наблюдались значительные статистические различия в таких показателях, как вес, ИМТ, SDS ИМТ, процентное содержание жира, уровень лептина, ХС ЛПНП, в обеих этнических группах.

Проведено секвенирование участка 128253475–128255334 (1859 п. н.) гена *LEP*. Согласно базе данных NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), на указанном фрагменте гена *LEP* зарегистрировано 29 клинически значимых однонуклеотидных замен (SNP) (рис. 1).

По результатам секвенирования по Сэнгеру идентифицировано 10 SNP, из которых 7 зарегистрированы и 3 – не зарегистрированы в GenBank (на рисунке 1 обозначены красным маркером). Частотные характеристики идентифицированных SNP приведены в таблице 4.

Проведена оценка вклада выявленных SNP гена *LEP* в вариативность антропометрических показателей, концентрации лептина и биохимических параметров у подростков с разным статусом веса. Однонуклеотидные замены в гене *LEP* rs759854910, rs199893150, rs7788818, rs917105894 обнаружены у единичных респондентов, поэтому для них не проводилась оценка корреляционных связей с антропометрическими, биохимическими показателями и с концентрацией лептина. Для трёх других идентифицированных нами SNP –

rs28954118, rs144755411 и rs3828942 – проведён корреляционный анализ: rs28954118 и rs144755411 имели и rs3828942 не имел корреляционную связь с биохимическими показателями и антропометрическими параметрами.

rs28954118 (g.18852A>T). Гетерозиготный генотип rs28954118 встречается только в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением. Частота встречаемости альтернативного аллеля *T* в данной выборке составила 0,107. Выявлена корреляция данного SNP с антропометрическими параметрами RFM и ТКС на животе (складка возле пупка как маркер абдоминального ожирения) и с биохимическими показателями – ТГ и ХС ЛПОНП. Так, у носителей варианта *AT* в основной группе русских подростков медианы концентрации ТГ (2,9 [2,35–3,2] ммоль/л) и ЛПОНП (1,31 [1,06–1,45] ммоль/л) оказались статистически значимо выше ($p = 0,02678$ и $p = 0,01566$ соответственно), чем у носителей генотипа *AA* (0,9 [0,75–1,61] и 0,2 [0,15–0,41] ммоль/л соответственно). Кроме этого, у носителей варианта *AT* значения RFM (34,3 [32,2–36,4] %) и ТКС на животе (5 [3,75–5,15] см) статистически значимо выше ($p = 0,0393$ и $p = 0,043$ соответственно), чем у носителей генотипа *AA* (17,1 [12,5–22,7] % и 1,85 [0,9–2,4] см соответственно; рис. 2).

ТАБЛИЦА 4
ЧАСТОТА АЛЬТЕРНАТИВНОГО АЛЛЕЛЯ ВЫЯВЛЕННЫХ SNP ГЕНА *LEP* В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

TABLE 4
FREQUENCY OF THE ALTERNATIVE ALLELE OF IDENTIFIED SNPS OF THE *LEP* GENE IN THE STUDIED GROUPS

Идентификатор db SNP; изменения нуклеотидов	Альтернативный аллель	Контрольная группа (n = 19)		Группа с избыточным весом и ожирением (n = 29)	
		Русские (n = 7)	Буряты (n = 12)	Русские (n = 14)	Буряты (n = 15)
rs28954118* g.18852A>T	T	–	–	0,107	–
rs3828942* g.17975G>A	A	0,5	0,667	0,429	0,767
rs759854910* g.18478G>C	C	–	–	–	0,033
rs199893150 g.18683C>T	T	–	0,042	–	–
rs7788818 g.17554A>G	G	1	1	0,893	0,9
rs144755411 g.17737C>T	T	–	0,167	–	–
rs917105894 g.17282G>T	T	–	0,042	–	–
chr7:128255051 G>C	C	–	–	0,036	–
chr7:128255092 G>C	C	–	–	0,036	–
chr7:128254681 C>G	G	–	–	–	0,033

rs144755411 (g.17737C>T). Гетерозиготный генотип *CT* rs144755411 встречается только в группе подростков-бурят с нормальной массой тела. Частота встречаемости альтернативного аллеля *T* в изучаемой выборке составила 0,182. Корреляционная матри-

ца биохимических и антропометрических параметров с rs144755411 показывает положительную корреляцию с объемом талии, ТКС на бедре (складка середины бедра сзади) и соотношением ОТ/рост. У носителей варианта *CT* rs144755411 в группе подростков бурят с нор-

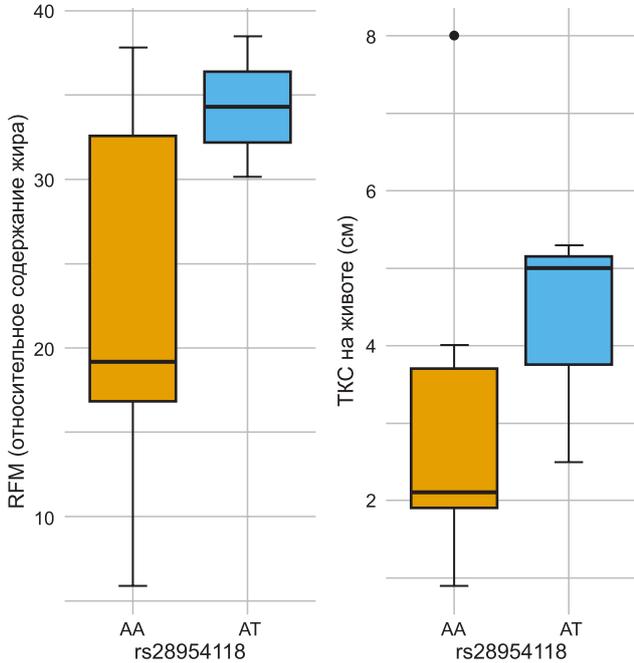


РИС. 2. Относительное содержание жира, ТКС на животе, ТГ и ХС ЛПОНП в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением у носителей разных вариантов генотипов rs28954118 гена *LEP*

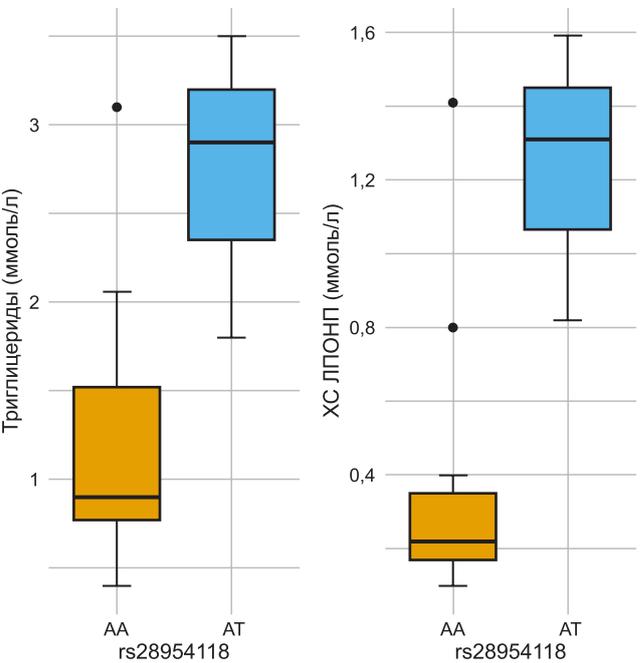


FIG. 2. Relative fat mass, skin fold thickness on the abdomen, triglycerides and very low density lipoprotein cholesterol in the group of Russian adolescents with overweight and/or obesity among carriers of different variants of the rs28954118 genotypes of the *LEP* gene

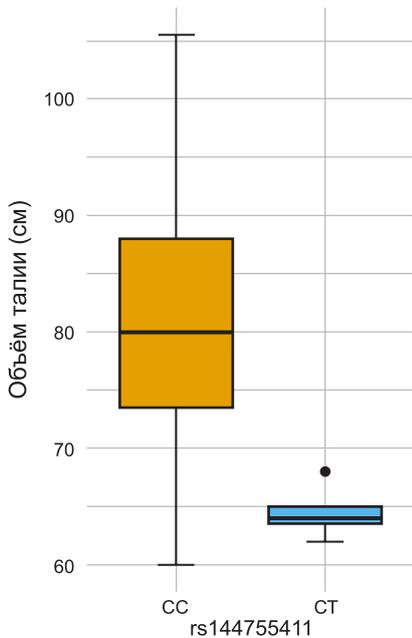


РИС. 3. Объем талии, ТКС на бедре и соотношение ОТ/рост в группе подростков-бурят с нормальной массой тела у носителей разных вариантов генотипов rs144755411 гена *LEP*

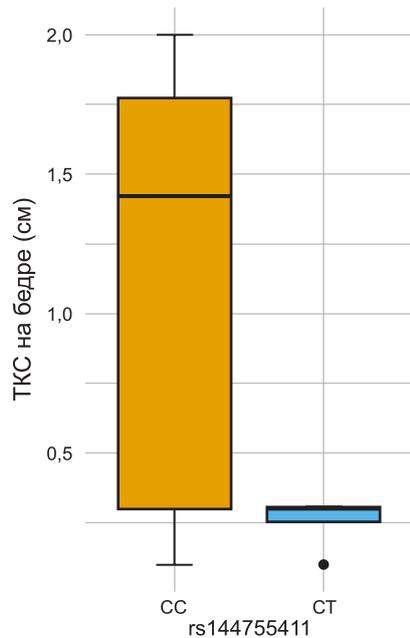


FIG. 3. Waist width, skin fold thickness on the hip and waist width/height ratio in the group of Buryat adolescents with normal body weight among carriers of different variants of the rs144755411 genotypes of the *LEP* gene

мальной массой тела медианы антропометрических показателей (ОТ – 64 [63,5–65] см; ТКС на бедре – 0,3 [0,25–0,3] см; ОТ/рост – 0,405 [0,4–0,412]) оказались статистически значимо меньше ($p = 0,02722$, $p = 0,043$ и $p = 0,045$ соответственно), чем у носителей генотипа *CC* (ОТ – 80 [73,5–90,2] см; ТКС на бедре – 1,5 [0,3–2] см; ОТ/рост – 0,53 [0,432–0,58]; рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Три SNP, идентифицированные нами в группах исследования, находятся в базе данных взаимосвязи между вариациями SNP и фенотипами у человека (ClinVar):

1. rs759854910 – *NM_000230.3 (LEP): c.496G>C* приводит к аминокислотной замене р.Gly166Arg. В настоящее время клиническая значимость этого варианта не ясна из-за отсутствия убедительных функциональных и генетических доказательств (на рисунке 1 SNP выделена розовым маркером). Частота встречаемости альтернативного аллеля *C*, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,00005, в европейской популяции – 0,00007, в популяции азиатов – 0,000. В нашем исследовании данная замена была обнаружена в гетерозиготном варианте только у одного человека из основной группы подростков-бурят с высоким ИМТ (30,1 кг/м²), SDS ИМТ = 2,23 и уровнем лептина 35,5 нг/мл.

2. rs28954118 (*NM_000230.3 (LEP): c.*366A>T*). Для данного полиморфизма альтернативный аллель *T* имеет неопределённую значимость в развитии ожирения вследствие врождённого дефицита лептина и моногенного несиндромного ожирения (на рисунке 1 SNP выделена зелёным маркером). Частота встречаемости альтернативного аллеля *T*, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,02299, в европейской популяции – 0,02800, в популяции азиатов – 0,000. В нашем исследовании частота встречаемости альтернативного аллеля *T* составила 0,107. Гетерозиготный вариант rs28954118 в нашем исследовании обнаружен у трёх мальчиков из группы русских с избыточной массой тела и/или ожирением, у одного из них был зарегистрирован высокий уровень лептина – 66,1 нг/мл. На рисунке 4 представлен фрагмент хроматограммы нуклеотидной последовательности гена *LEP* на участке, в котором находится rs28954118 (*A>T*). Среди 4 из 14 подростков из основной группы русских у 3 выявлена однонуклеотидная замена *A>T* в гетерозиготном варианте, у 1 обнаружен референтный аллель в гомозиготном варианте.

3. rs3828942 (*NM_000230.3 (LEP): c.145-152G>A*). Альтернативный аллель *A* определён как доброкачественный, однако перечень заболеваний, ассоциированных с данным полиморфизмом, не представлен (на рисунке 1 SNP выделен голубым маркером – данные из ClinVar; дата обращения – апрель 2024 г.). Ча-

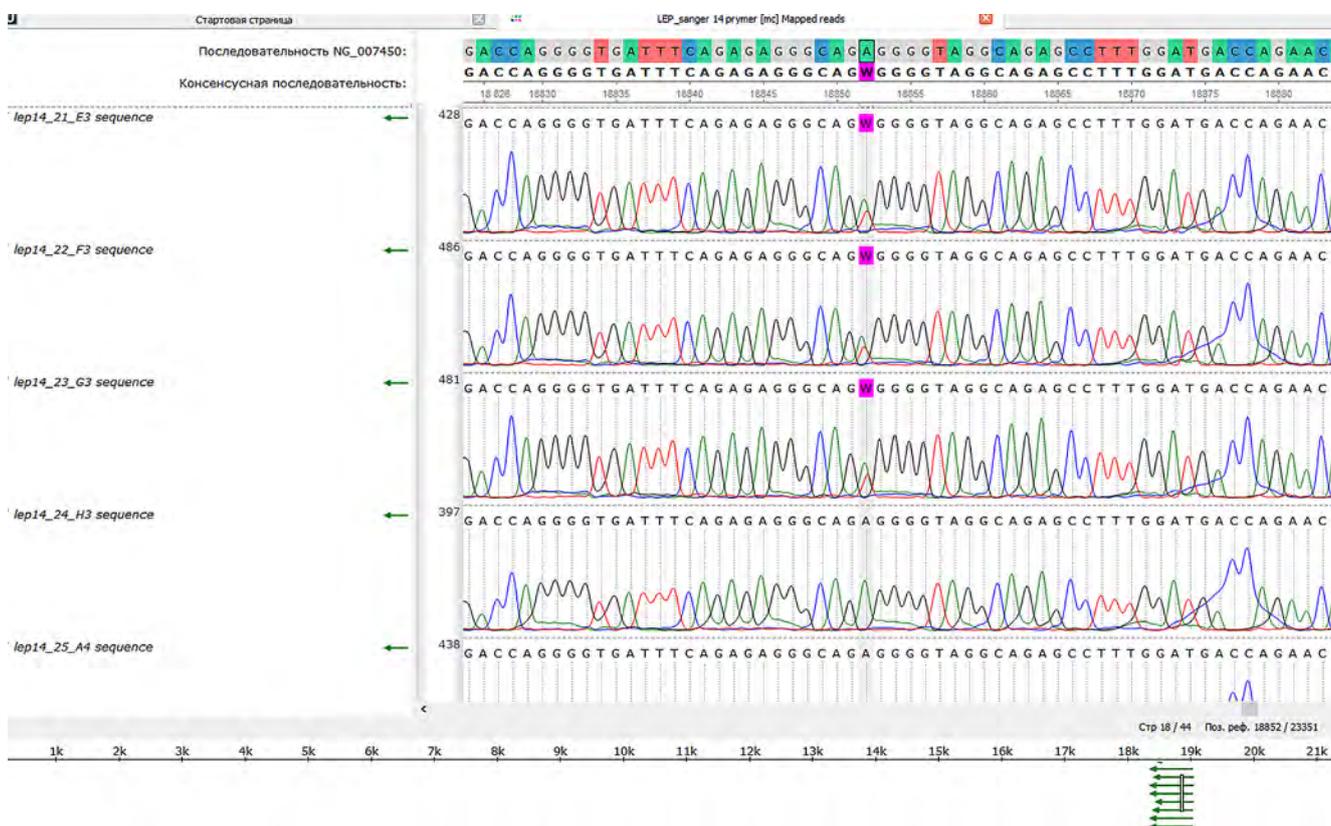


РИС. 4.
Часть хроматограммы нуклеотидной последовательности гена *LEP* на участке, в котором находится rs28954118 (*A>T*)

FIG. 4.
Fragment of the chromatogram of the nucleotide sequence of the *LEP* gene at the site where rs28954118 (*A>T*) is located

стота встречаемости альтернативного аллеля *A*, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,40956, в европейской популяции – 0,43726, в популяции азиатов – 0,758. Аллель *A* rs3828942 в нашем исследовании был идентифицирован во всех группах. По данным нашего исследования, частота аллеля *A* составила в контрольной группе 0,5 и 0,667 у русских и бурят соответственно, в основной группе – 0,429 и 0,767 у русских и бурят соответственно. В группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением зарегистрировано 6 гетерозиготных носителей и 3 гомозиготных. В группе бурят с избыточной массой тела и/или ожирением выявлено 5 гетерозиготных носителей и 9 гомозиготных. По данным литературы, в исследовании, проведённом среди европейских подростков, показана ассоциация rs3828942 гена *LEP* с ИМТ: аллель *G* связан с более высоким индексом жировой массы у подростков, у которых при рождении был более низкий ponderальный индекс [16]. И напротив, исследования P.S.V. Salerno и соавт. не продемонстрировали ассоциаций вариантов rs3828942 с ИМТ в общей выборке молодых людей, проживающих в Бразилии. Они обнаружили, что у женщин, несущих альтернативный аллель *A* rs3828942 гена *LEP*, выявлен более высокий риск развития генерализованного тревожного расстройства [17]. По результатам нашего исследования не обнаружено ассоциации rs3828942 с антропометрическими, биохимическими показателями и с концентрацией лептина.

Кроме трёх SNP, описанных выше, нами выявлено 4 SNP, зарегистрированных в NCBI, но не представленных в ClinVar.

Для rs144755411 отсутствуют публикации в NCBI. В нашем исследовании гетерозиготный вариант rs144755411 в гене *LEP* был обнаружен у четырёх человек в контрольной группе подростков-бурят, у одного из них был зарегистрирован низкий уровень лептина (0,3 нг/мл).

rs199893150 и rs917105894 были идентифицированы по одному разу в гетерозиготном варианте у одного и того же человека – девочки из контрольной группы подростков-бурят с ИМТ 20,1 кг/м², также у неё обнаружен rs144755411 в гетерозиготном варианте.

Для rs7788818 частота встречаемости альтернативного аллеля *G*, представленная в NCBI (дата обращения – апрель 2024 г.), в мировой популяции составляет 0,92791, в европейской популяции – 0,93345, в популяции азиатов – 1,000. Таким образом, по данным NCBI, частота альтернативного аллеля *G* выше, чем референсного аллеля *A*, хотя, как правило, бывает наоборот. H. Di и соавт. приводят частоту распространения аллеля *A* в европейской популяции 0,06 и называют аллель *A* минорным, а аллель *G* – мажорным [18]. При описании rs7788818 мы придерживались названий аллелей из NCBI. Аллель *G* rs7788818 в нашем исследовании был идентифицирован во всех группах, референсный аллель *A* был обнаружен в гетерозиготном варианте только в группах подростков с избыточной массой тела и/или ожирением с частотой 0,107 и 0,1 у русских и бурят соответственно.

Кроме описанных выше SNP, нами выявлены три ранее не зарегистрированных в NCBI – chr7:128255051 (*G>C*), chr7:128255092 (*G>C*) и chr7:128254681 (*C>G*). Каждый из этих SNP обнаружен по одному случаю в группе подростков с избыточной массой тела и/или ожирением. Гетерозиготные замены chr7:128255051 (*G>C*) и chr7:128255092 (*G>C*) выявлены в группе русских. Гетерозиготная замена chr7:128254681 (*C>G*) обнаружена в группе бурят (рис. 5).

На рисунке 5 представлен фрагмент хроматограммы нуклеотидной последовательности гена *LEP*: в позиции chr7:128254681 идентифицирована замена *C>G* у 1 подростка из группы бурят с избыточной массой тела и/или ожирением, в трёх других образцах, представленных на рисунке, данная замена не обнаружена.

В программе адипогенеза задействовано свыше 1200 генов, более 100 транскрипционных факторов, множество сигнальных путей [19, 20]. Одним из таких генов является ген лептина. Ген *LEP* играет решающую роль в регулировании потребления и расхода энергии [21]. Ранее опубликованные исследования свидетельствуют об ассоциации полиморфизмов гена лептина, но не дают однозначной информации о взаимосвязи полиморфизмов гена лептина с фенотипами ожирения, особенностями локаций жировых отложений. Такие показатели, как ОТ и ОТ/рост, являются антропометрическими маркерами абдоминального ожирения у детей и взрослых.

Настоящее исследование демонстрирует ассоциации между генетическими вариантами гена *LEP*, антропометрическими и биохимическими показателями. Результаты показали связь между окружностью талии и SNP гена *LEP* rs144755411 у подростков-бурят. Более того, этот полиморфизм ассоциирован с соотношением талии к росту и толщиной кожно-жировых складок на задней поверхности бедра. Известно, что равномерное распределение жира с преобладанием в области ягодиц и бёдер наблюдается при гиноидном типе ожирения (глутеофemorальное, ягодично-бедренное, «грушевидное») [19]. При этом подростки с нормальным статусом веса – носители альтернативного аллеля *T* – имеют меньшие значения ОТ, ОТ/рост и толщины кожно-жировых складок на задней поверхности бедра, что позволяет рассматривать аллель *C* rs144755411 как аллель риска абдоминального фенотипа ожирения. Однако данная закономерность выявлена только в группе подростков с нормальным статусом веса; для подростков с избыточным весом и ожирением данная закономерность не подтверждена. В связи с этим сделать однозначный вывод о значимости rs144755411 в формировании фенотипа ожирения не представляется возможным.

Несмотря на то, что в базе данных ClinVar альтернативный аллель *T* rs28954118 обозначен как SNP, не имеющий определённую значимость в формировании ожирения, в нашем исследовании наблюдалась ассоциация между rs28954118 и процентом содержания жира в организме, а также индексом жировых отложений на животе. Альтернативный аллель *T* был выявлен только в группе русских подростков с избыточной массой тела и ожирением. Носители аллеля *T* имеют большие значения про-

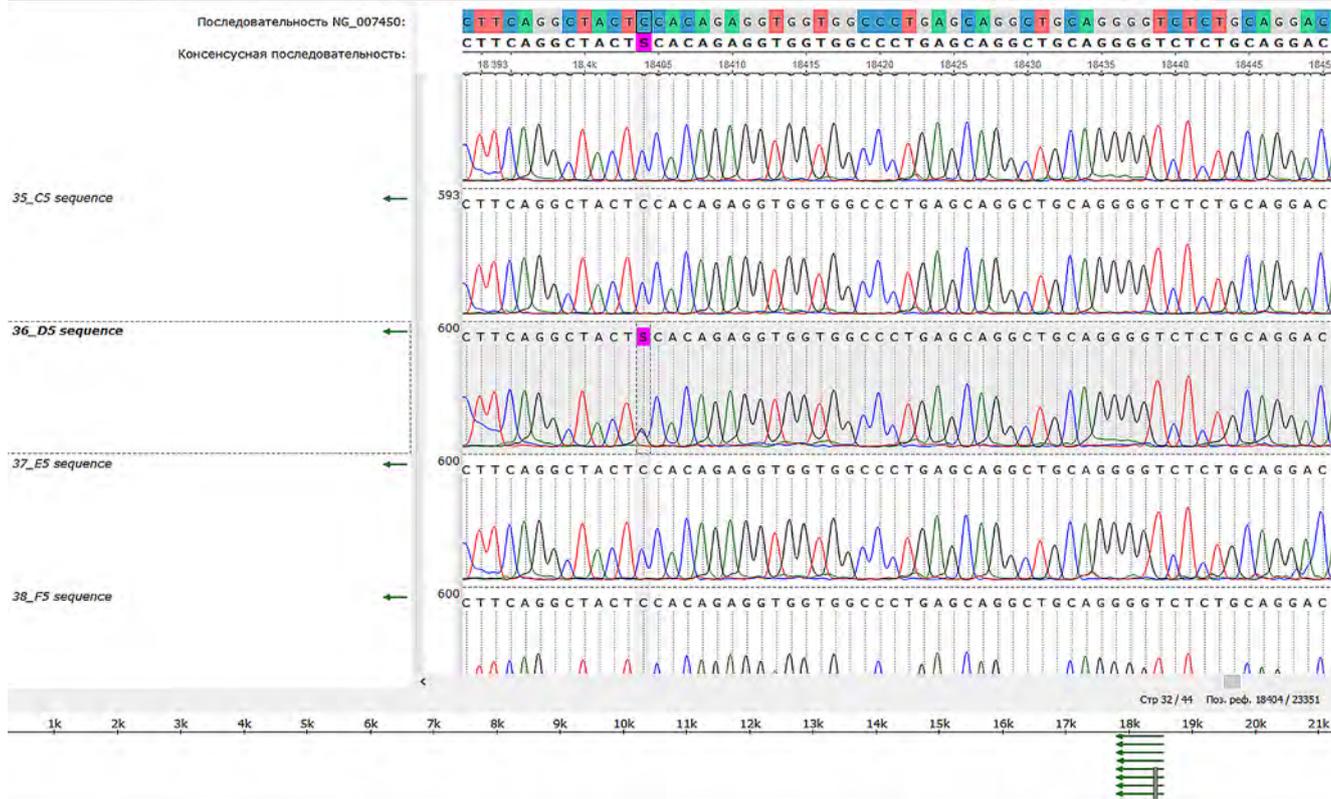


РИС. 5.
Часть хроматограммы нуклеотидной последовательности гена *LEP* chr7:128254681 (C>G) у подростка из основной группы бурят: вариант, не зарегистрированный в GenBank (гетерозиготный генотип CG отмечен розовым)

FIG. 5.
Fragment of the chromatogram of the chr7:128254681 (C>G) nucleotide sequence of the *LEP* gene in a teenager from the main group of Buryats: a variant not registered in GenBank (heterozygous genotype CG marked in pink)

центра содержания жира в организме, а также индекса жировых отложений на животе, что позволяет рассматривать аллель *T*rs28954118 как аллель риска формирования ожирения. Что касается биохимических маркеров, повышенный уровень триглицеридов и ХС ЛПОНП также был связан с вариантом rs28954118 гена *LEP* в группе русских подростков с избыточной массой тела и ожирением. Носители аллеля *T* имеют большие значения ТГ и ХС ЛПОНП.

Ограничением настоящего исследования является размер выборки, который не позволяет нам оценить особенности клинического течения заболевания, связанные с различными патогенными вариантами генов, ассоциированных с ожирением. Увеличение выборки и поиск прогностических значимых SNP – наша дальнейшая работа.

ВЫВОДЫ

На участке гена *LEP* (128253475–128255334) по результатам секвенирования выявлено 10 SNP, из них 7 представлены в NCBI и 3 идентифицированы нами впервые.

rs28954118 и rs144755411 имели корреляционную связь с биохимическими показателями и антропометрическими параметрами. Для rs144755411 гена *LEP* в группе подростков-бурят с нормальной массой тела выявлены

корреляционные связи с объёмом талии, ТКС на бедре и соотношением ОТ/рост. У носителей гетерозиготного генотипа все перечисленные показатели статистически значимо ниже, чем у носителей гомозиготного генотипа *CC*. Для rs28954118 в группе русских подростков с избыточной массой тела и/или ожирением обнаружены корреляционные связи с относительным содержанием жира, ТКС на животе, ТГ и ХС ЛПОНП. У носителей гетерозиготного генотипа все перечисленные показатели статистически значимо выше, чем у носителей гомозиготного генотипа *AA*.

По нашим данным, все идентифицированные SNP не влияют на концентрацию лептина.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственной темы «Ключевые закономерности и механизмы формирования нарушений здоровья детей и подростков как основа персонализированного подхода к диагностике, лечению и профилактике в современной педиатрии» (шифр темы 0416-2021-001; регистрационный номер темы в ЕГИСУ № 121022500178-3).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Picó C, Palou M, Pomar CA, Rodríguez AM, Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022; 23(1): 13-30. doi: 10.1007/s11154-021-09687-5
2. Sahu A, Nguyen L, O'Doherty RM. Nutritional regulation of hypothalamic leptin receptor gene expression is defective in diet-induced obesity. *J Neuroendocrinol*. 2002; 14(11): 887-893. doi: 10.1046/j.1365-2826.2002.00856.x
3. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887
4. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: A review. *J Anim Sci*. 1998; 76(5): 1405-1420. doi: 10.2527/1998.7651405x
5. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med*. 1995; 1(9): 950-953. doi: 10.1038/nm0995-950
6. Беляева О.Д., Баженова Е.А., Березина А.В., Большакова О.О., Чубенко Е.А., Лукина А.Е. и др. Уровень лептина и Q223R полиморфизм гена рецептора лептина у пациентов с абдоминальным ожирением. *Проблемы женского здоровья*. 2010; 5(2): 28-34. [Belyaeva OD, Bazhenova EA, Berezina AV, Bolshakova OO, Chubenko EA, Lukina AE, et al. Leptin level and Q223R polymorphism of leptin receptor's gene in patients with abdominal obesity. *Problems of Women Health*. 2010; 5(2): 28-34. (In Russ.)].
7. Manju SK, Anilkumar TR, Vysakh G, Leena BK, Lekshminarayan V, Kumar PG, et al. A case-control study of the association of leptin gene polymorphisms with plasma leptin levels and obesity in the Kerala population. *J Obes*. 2022; 2022: 1040650. doi: 10.1155/2022/1040650
8. Rychkova L, Bairova T, Ievleva K, Balzhieva V, Rashidova M, Kolesnikova L. *LEP* rs2167270 and plasma leptin level in adolescents with overweight and obesity. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2018; 25(2 Suppl.): 18-54(P279).
9. Lyon HN, Hirschhorn JN. Genetics of common forms of obesity: A brief overview. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(1): 215-217. doi: 10.1093/ajcn/82.1.215S
10. Lombard Z, Crowther NJ, van der Merwe L, Pitamber P, Norris SA, Ramsay M. Appetite regulation genes are associated with body mass index in black South African adolescents: A genetic association study. *BMJ Open*. 2012; 2(3): e000873. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000873
11. Кочетова О.В., Шангареева З.А., Викторова Т.В., Корытина Г.Ф., Викторов В.В. Ассоциация вариантов генов *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647 и *NPY* rs16147 с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай-контроль». *Вопросы современной педиатрии*. 2022; 21(3): 242-251. [Kochetova OV, Shangareeva ZA, Viktorova TV, Korytina GF, Viktorov VV. Correlations of gene variants *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647, and *NPY* rs16147 with obesity and adolescent eating behavior: Case-control study. *Current Pediatrics*. 2022; 21(3): 242-251. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v21i3.2428
12. Баирова Т.А., Бальжиева В.В., Аюрова Ж.Г., Михалевич И.М., Парамонов А.И., Рычкова Л.В. Соотношение талии к росту – важный антропометрический дискриминатор метаболических нарушений у подростков с избыточной массой тела и ожирением: пилотное исследование. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101(5): 32-42. [Bairova TA, Balzhieva VV, Ayurova ZhG, Mikhalevich IM, Paramonov AI, Rychkova LV. Waist-to-height ratio is an important anthropometric discriminator of metabolic disorders in overweight and obese adolescents: A pilot study. *Pediatrics n. a. G.N. Speransky*. 2022; 101(5): 32-42. (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-5-32-42
13. Woolcott OO, Bergman RN. Relative fat mass as an estimator of whole-body fat percentage among children and adolescents: A cross-sectional study using NHANES. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 15279. doi: 10.1038/s41598-019-51701-z
14. *Primer-BLAST*. URL: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi> [date of access: 19.11.2020].
15. Баирова Т.А., Ершова О.А., Самбялова А.Ю., Беляева Е.В., Синьков В.В., Рычкова Л.В. Секвенирование фрагмента гена лептина у подростков с разным статусом веса. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. [Bairova TA, Ershova OA, Sambyalova AYU, Belyaeva EV, Sinkov VV, Rychkova LV. Sequencing of a fragment of the leptin gene in adolescents with different weight status. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 92-100. (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.10
16. Labayen I, Ruiz JR, Moreno LA, Ortega FB, Beghin L, DeHenauw S, et al. The effect of ponderal index at birth on the relationships between common *LEP* and *LEPR* polymorphisms and adiposity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(10): 2038-2045. doi: 10.1038/oby.2011.74
17. Salerno PSV, Bastos CR, Peres A, Ardais AP, Gazal M, Jansen K, et al. Leptin polymorphism rs3828942: Risk for anxiety disorders? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021; 271(6): 1141-1148. doi: 10.1007/s00406-019-01051-8
18. Du H, Vimalaswaran KS, Angquist L, Hansen RD, van der A DL, Holst C, et al. Genetic polymorphisms in the hypothalamic pathway in relation to subsequent weight change – The DiOGenes study. *PLoS One*. 2011; 6(2): e17436. doi: 10.1371/journal.pone.0017436
19. Романцова Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 282-301. [Romantsova TI. Adipose tissue: Colors, depots and functions. *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(3): 282-301. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12748
20. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Шенеман Е.А., Аюрова Ж.Г., Бальжиева В.В., Новикова Е.А., и др. Вклад носительства полиморфных локусов генов энергетического обмена в метаболические нарушения у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 172(10): 440-444. [Ievleva KD, Bairova TA, Sheneman EA, Ayurova ZhG, Balzhieva VV, Novikova EA, et al. The impact of polymorphisms of energy metabolism genes on metabolic disorders in adolescents of two ethnicities with overweight. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 172(10): 440-444. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-440-444
21. Povel CM, Boer JMA, Reiling E, Feskens EJM. Genetic variant and the metabolic syndrome: A systematic review. *Obes Rev*. 2011; 12: 952-967. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00907.x

Сведения об авторах

Ершова Оксана Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Байрова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Самбялова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Беляева Елена Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Синьков Вячеслав Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально-значимых инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Бальжиева Варвара Владимировна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2031-3456>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Information about the authors

Oksana A. Ershova – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: oksana111088@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0690-4636>

Tatyana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Alexandra Yu. Sambialova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Elena V. Belyaeva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belyeva_irk@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6050-5287>

Vyacheslav V. Sinkov – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Laboratory of Epidemiologically and Socially Significant Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: vsinkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3396-9590>

Varvara V. Balzhieva – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2031-3456>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>