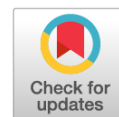


DOI: <https://doi.org/10.17816/onco643393>

EDN: ZMHGKA



Генетические детерминанты гепатоцеллюлярной карциномы: роль генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1/FADS2* у якутов

Н.И. Павлова¹, А.В. Крылов¹, А.А. Бочуров¹, И.П. Троев², Х.А. Куртанов³¹ Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия;² Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия;³ Республиканская клиническая больница № 3, Якутск, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой агрессивный первичный рак печени, факторами развития которого являются цирроз печени, инфекции гепатита В и С, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и, в частности, сахарный диабет 2 типа (СД2). По данным Государственной медицинской статистики Российской Федерации за 2021 г., самая высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёночных жёлчных протоков была отмечена в Республике Саха (Якутия), что, возможно, связано с изменением в привычках питания, которое привело к увеличению числа лиц с ожирением, СД2 и НАЖБП.

Цель. Изучение вариативности генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1* и *FADS2*, участвующих в липидном обмене и ассоциированных с неалкогольной жировой болезнью печени, фактором риска гепатоцеллюлярной карциномы, в якутской популяции.

Методы. Всего в исследовании приняло участие 498 добровольцев, из которых 126 имели диагноз НАЖБП с сопутствующим СД 2 типа. Однонуклеотидные полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты. В исследованных полиморфизмах генов *PNPLA3*, *FADS1* и *FADS2* выявлено преобладание патологических в отношении к НАЖБП аллелей в обеих группах испытуемых. В отношении полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* выявлена значимая ($p=0,02$) связь аллели Ala с НАЖБП с сопутствующим СД2. При сравнении с другими популяциями из базы данных проекта «1000 Genomes» в популяции якутов установлена высокая частота патологических в отношении к НАЖБП аллелей исследованных полиморфизмов.

Заключение. Высокая распространённость вариантов генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1* и *FADS2*, ассоциированных с повышенным индексом массы тела и НАЖБП, вероятно, связана с адаптивным механизмом к накоплению жира в печени. С изменением липидно-белковой диеты на преимущественно углеводную благоприятные ранее аллельные варианты этих генов сегодня приводят к метаболическим нарушениям, что влияет на заболеваемость патологиями печени, в том числе к гепатоцеллюлярной карциноме.

Ключевые слова: *PNPLA3*; *FABP2*; *FADS1*; *FADS2*; полиморфизм; неалкогольная жировая болезнь печени; якуты.

Как цитировать:

Павлова Н.И., Крылов А.В., Бочуров А.А., Троев И.П., Куртанов Х.А. Генетические детерминанты гепатоцеллюлярной карциномы: роль генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1/FADS2* у якутов // Российский онкологический журнал. 2025. Т. 30, № 2. С. 114–123. DOI: 10.17816/onco643393 EDN: ZMHGKA

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco643393>

EDN: ZMHGKA

Genetic Determinants of Hepatocellular Carcinoma: Role of *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1/FADS2* Genes in Yakuts

Nadezhda I. Pavlova¹, Alexey V. Krylov¹, Alexey A. Bochurov¹, Ivan P. Troev², Khariton A. Kurtanov³¹ Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia;² Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;³ Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Hepatocellular carcinoma is an aggressive primary liver cancer. Major risk factors include cirrhosis, hepatitis B and C infections, nonalcoholic fatty liver disease, and type 2 diabetes mellitus. According to state medical statistics of the Russian Federation for 2021, the highest incidence of malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts was reported in the Republic of Sakha (Yakutia). This may be related to dietary changes that have increased the prevalence of obesity, type 2 diabetes mellitus, and nonalcoholic fatty liver disease.

AIM: The work aimed to investigate the variability of the *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1*, and *FADS2* genes, which are involved in lipid metabolism and associated with nonalcoholic fatty liver disease—a risk factor for hepatocellular carcinoma—in the Yakut population.

METHODS: A total of 498 volunteers participated in the study, of whom 126 were diagnosed with nonalcoholic fatty liver disease with concomitant type 2 diabetes mellitus. Single-nucleotide polymorphisms were determined using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis.

RESULTS: In the examined polymorphisms of the *PNPLA3*, *FADS1*, and *FADS2* genes, a predominance of alleles pathogenic with respect to nonalcoholic fatty liver disease was found in both groups. For the rs1799883 polymorphism of the *FABP2* gene, a significant association of the Ala allele with nonalcoholic fatty liver disease and concomitant type 2 diabetes mellitus was identified ($p = 0.02$). Compared with other populations from the *1000 Genomes* project database, a high frequency of alleles pathogenic with respect to nonalcoholic fatty liver disease was observed in the Yakut population.

CONCLUSION: The high prevalence of *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1*, and *FADS2* gene variants associated with increased body mass index and nonalcoholic fatty liver disease is likely related to an adaptive mechanism for fat accumulation in the liver. With the dietary shift from lipid-protein to predominantly carbohydrate intake, these previously advantageous allelic variants now contribute to metabolic disorders that influence the incidence of liver diseases, including hepatocellular carcinoma.

Keywords: *PNPLA3*; *FABP2*; *FADS1*; *FADS2*; polymorphism; nonalcoholic fatty liver disease; yakuts.

To cite this article:

Pavlova NI, Krylov AV, Bochurov AA, Troev IP, Kurtanov KhA. Genetic Determinants of Hepatocellular Carcinoma: Role of *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1/FADS2* Genes in Yakuts. *Russian Journal of Oncology*. 2025;30(2):114–123. DOI: 10.17816/onco643393 EDN: ZMHGKA

ОБОСНОВАНИЕ

Уровень заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой (ГК) в Республике Саха (Якутия) 10 лет подряд в 2,0–3,9 раза превышает показатель по Российской Федерации. Основным фактором риска ГК в Якутии является инфицирование вирусами гепатитов С, В и D. Кроме того, имеют значение злоупотребление алкоголем, сахарный диабет 2 типа (СД2), избыточная масса тела (ожирение) и курение табака [1]. В последние годы в связи с изменением в привычках питания населения Якутии возросло число лиц с ожирением и другими метаболическими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и т.д.* Исследования показывают частое сочетание СД2 и НАЖБП, которая характеризуется накоплением липидов как в самих гепатоцитах, так и в межклеточном пространстве [2, 3]. Особенно беспокоит факт увеличения распространённости НАЖБП с 25% в 1990–2006 гг. до 38% в 2016–2019 гг. во всём мире [4]. Данные о распространённости НАЖБП в России весьма ограничены. По данным эпидемиологического исследования DIREG-2, включавшего более 50 тысяч пациентов из 16 городов России, за период с 2007 по 2015 г. распространённость НАЖБП у амбулаторных пациентов увеличилась с 27 до 37% [5]. По Республике Саха (Якутия) статистических данных о заболеваемости НАЖБП нет, но этот регион является одним из неблагополучных по хроническим диффузным заболеваниям печени [6]. Также, по данным Государственной медицинской статистики Российской Федерации за 2021 г., самая высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёчных жёлчных протоков была отмечена в Республике Саха (Якутия) [7]. Воспаление ткани печени ведёт к нарастанию доли соединительнотканых элементов к функционирующим гепатоцитам, развитию фиброза и цирроза печени. Кроме того, наличие НАЖБП существенно предрасполагает к развитию ГК, рака печени. Так, в недавно проведённом исследовании С. Liu и соавт. (2023) было установлено, что НАЖБП связана с повышенным риском развития рака и что существует взаимосвязь с возрастом начала заболевания [8]. Гепатоцеллюлярная карцинома является агрессивным первичным раком печени, факторами развития которого являются цирроз печени, инфицирование вирусами гепатита В и С, НАЖБП и, в частности, сахарный диабет 2 типа [9].

Пищевые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) метаболизируются преимущественно в печени и могут оказывать непосредственное влияние на возникновение НАЖБП [10, 11]. В полногеномных исследованиях ассоциаций (GWAS) появляется всё больше данных о связанных с предрасположенностью

и прогрессированием НАЖБП [12]. Они включают варианты генов *PNPLA3*, *FADS1*, *FADS2* и *FABP2*, влияющих на печёночный липидный обмен. В многочисленных исследованиях предпринимались попытки понять генетическую основу адаптации человека к различным условиям среды и диетам [13–15]. Так, в своих исследованиях Маттео Фумагалли из Калифорнийского университета в Беркли и его коллеги установили, что гены, участвующие в регуляции длинноцепочечных жирных кислот, имеют сильный положительный отбор, обусловленный адаптацией к холодному климату либо к диете с высоким содержанием жиров [16]. По данным Л.Е. Панина (2010), под воздействием экстремальных условий формируется полярный метаболический тип, характеризующийся вместо углеводного липидным энергетическим обменом, который, в свою очередь, влияет на характер питания человека [17].

Наиболее сильным из когда-либо зарегистрированных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), модифицирующих генетическую предрасположенность к НАЖБП, является однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs738409 гена адипонутрина (*PNPLA3*). Он значимо связан не только с накоплением жира в печени, но и с тяжестью гистологического заболевания и прогрессированием НАЖБП [18]. Полиморфизм rs2294918 в этом же гене снижает экспрессию белка *PNPLA3*, уменьшая влияние варианта rs738409 на предрасположенность к стеатозу и повреждению печени [19]. В ранее проведённом нами исследовании полиморфизмов rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* в популяции якутов мы установили высокую частоту патологической аллели G (rs738409) и низкую частоту благоприятной аллели A (rs2294918) [20]. Также восприимчивость к НАЖБП была обнаружена у носителей варианта потери функции, rs58542926 в трансмембранном гене 2 суперсемейства 6 (*TM6SF2*) [21, 22]. Гены десатуразы жирных кислот 1 и 2 (*FADS1* и *FADS2*) играют решающую роль в метаболизме ПНЖК. В районе расположения *FADS*-генов существует два гаплоглоба сцепления: гаплоглоб 1, который определяется вариантами полиморфизма в гене *FADS1* и первой части гена *FADS2*, и гаплоглоб 2, зависящий от вариантов полиморфизма оставшейся части гена *FADS2*. В рамках гаплоглоба 1 были выявлены два основных гаплотипа — А и D. Гаплотип D ассоциируется с более высокой экспрессией генов, что приводит к увеличению синтеза таких кислот, как арахидоновая и докозагексаеновая. В то же время гаплотип А характеризуется пониженной экспрессией, что может привести к более низким уровням этих важных жирных кислот в организме. Так, носители гаплотипа D могут лучше усваивать растительные источники этих кислот, тогда как индивидуумы с гаплотипом А могут нуждаться в более высоком потреблении рыбы и морепродуктов для достижения оптимального уровня этих соединений [23]. Белок 2, связывающий жирные кислоты (*FABP2*), представляет собой белок, секретируемый эпителиальными клетками тонкого

* Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия). Якутский республиканский медицинский информационно-аналитический центр [Интернет]. Режим доступа: <https://yakmed.ru>

кишечника и участвующий во всех аспектах метаболизма длинноцепочечных жирных кислот. Треонинсодержащий белок обладает гораздо большим сродством с длинноцепочечными жирными кислотами, чем аланинсодержащий вариант, что, в свою очередь, приводит к усилению транспорта триглицеридов в клетки тонкого кишечника, повышенному окислению жиров и устойчивости к инсулину [24].

Исследования генетических основ адаптации человека к диете, богатой липидами, весьма ограничены, что, в свою очередь, раскрывает проблему изменений в питании. Смена традиционной липидной диеты на современную западную с преобладанием растительных масел приводит к большому влиянию на здоровье человека [25].

ЦЕЛЬ

В связи с высокой частотой заболеваемости в Республике Саха (Якутия) гепатоцеллюлярной карциномой, для которой одним из факторов риска является НАЖБП, целью настоящего исследования является изучение вариативности генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1* и *FADS2*, участвующих в липидном обмене и ассоциированных с неалкогольной жировой болезнью печени — фактором риска гепатоцеллюлярной карциномы в якутской популяции.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критерием включения в выборку пациентов мужского и женского пола, не состоящих в кровном родстве, проживающих на территории Республики Саха (Якутия), было наличие диагноза НАЖБП, подтверждённого ультразвуковым исследованием (УЗИ) брюшной полости и сопутствующим СД2. *Критериями не включения* в выборку являлись наличие заболевания печени другой этиологии, острый или хронический вирусный гепатит, злоупотребление психоактивными веществами и алкоголизмом. *Критерием включения в контрольную группу* было отсутствие сахарного диабета и заболеваний печени.

Условия и продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с января 2018 по декабрь 2023 г. Обследование, установление диагноза, лечение пациентов с диагнозом НАЖБП, подтверждённым УЗИ брюшной полости и сопутствующим СД2, проводилось в эндокринологическом отделении Республиканской больницы № 2 Государственного бюджетного учреждения «Центр экстренной медицинской помощи» и в эндокринологическом отделении

клиники Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП) с января 2018 по декабрь 2019 г. Во вторую группу для сравнения были отобраны образцы ДНК добровольцев без хронических заболеваний из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП, набранного в ходе выездных экспедиций с января 2018 по декабрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Для подтверждения диагноза НАЖБП всем пациентам с СД 2 типа ($n=126$) было проведено УЗИ брюшной полости. Для последующего выделения ДНК всего было отобрано и подготовлено 498 образцов крови методом венопункции в процедурном кабинете с помощью вакуумной пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. ДНК экстрагировали из цельной замороженной крови с применением коммерческого набора Newteryx (г. Якутск, Россия). Для исследования были выбраны SNP rs738409 *PNPLA3*, rs1799883 *FABP2*, rs174537 энхансера *FADS1*, *FADS2*, rs174547 *FADS1* и инсерции / делеции (indel) *FADS2* rs3834458. Генотипирование SNP проводили в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП с помощью классической полимеразной цепной реакции (ПЦР) согласно протоколу фирмы-изготовителя набора реагентов («Биолабмикс»). Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов проводили с использованием эндонуклеаз рестрикции производства ООО «Сибензайм». Условия проведения амплификации области генов, содержащих полиморфные варианты, с указанием последовательности олигонуклеотидных праймеров, используемой рестриктазы и длин рестрикционных фрагментов представлены в табл. 1.

Определение генотипов осуществлялось посредством анализа размеров образующихся фрагментов с использованием геле-электрофореза на 4% агарозном геле с бромистым этидием в стандартном трис-ацетатном буфере при напряжении 120 В в течение одного часа. Визуализацию продуктов рестрикции проводили с применением системы для документирования гелей в ультрафиолетовых лучах (Vilber Lourmat, Франция).

Анализ в группах

Когорта включает 126 пациентов эндокринологического отделения Республиканской больницы № 2 Государственного бюджетного учреждения «Центр экстренной медицинской помощи» и эндокринологического отделения клиники ЯНЦ КМП с диагнозом НАЖБП, подтверждённым УЗИ брюшной полости, и сопутствующим СД2. В состав контрольной группы вошли 372 добровольца без хронических заболеваний. Все исследуемые были якутами, этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения.

Для контекстуализации результатов частоты аллелей rs738409 *PNPLA3*, rs1799883 *FABP2*, rs174537 энхансера *FADS1*, *FADS2*, rs174547 *FADS1* и инсерции / делеции

Таблица 1. Условия проведения полимеразной цепной реакции

Table 1. Conditions for conducting polymerase chain reaction

Ген / SNP	Группа	n	Праймеры	Температура отжига, °С	Эндонуклеаза рестрикции	Фрагменты рестрикции
<i>FABP2</i> / rs1799883	НАЖБП+СД2	126	F: ACA GGT GTT AAT ATA GTG AAA AG	58	AspLEI	Ala/Ala — 99, 81 п.о. Thr/Thr — 180 п.о.
	Контроль	153	R: GAC GGA ACT GAA CTC AGG GTA			
<i>FADS1</i> , <i>FADS2</i> / rs174537	НАЖБП+СД2	67	F: CAG GGG AGA GAG GTG GAG TA	64	Avall	G — 149, 158 п.о. T — 307 п.о.
	Контроль	160	R: AGG TCT GTC TGG CTG TCT CC			
<i>FADS1</i> / rs174547	НАЖБП+СД2	67	F: AGG CTT TAT GTC CCC AAA CC	62	BssECI	G — 75, 186 п.о. T — 261 п.о.
	Контроль	160	R: GCC TTA ACC TCA CTG CTC CA			
<i>FADS2</i> / rs3834458	НАЖБП+СД2	67	F: GGC AGT CTT TAT TTG CTG GAG T	64	Ddel	T — 9, 76, 127 и 257 п.о. deletion — 9, 76 и 384 п.о.
	Контроль	160	R: ACC TGA TGC CGA CAC AAA G			
<i>PNPLA3</i> / rs738409	НАЖБП+СД2	126	F: TGG GCC TGA AGT CCG AGG GT	66	BstF5I	CC — 200, 133 п.о. GG — 333 п.о.
	Контроль	212	R: CCG ACA CCA GTG CCC TGC AG			

Примечание. SNP — однонуклеотидный полиморфизм, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СД2 — сахарный диабет 2 типа, п.о. — пары оснований.

(indel) *FADS2* rs3834458 сравнивались с данными глобальных популяций из базы «1000 Genomes» с использованием описательного анализа.

Методы регистрации исходов

Клиническая информация о пациентах была собрана с помощью анкетирования и истории болезни. Вся информация о пациентах была собрана в специальную базу данных, а образцы ДНК — сохранены в коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег. № USU_507512). Качество и количество ДНК оценивали с помощью спектрофотометра NanoPhotometer N50-Touch UV/Vis производства «Implen» (Германия). ПЦР-анализ проводили в амплификаторе для классической ПЦР GeneExproger GE-96G (Bioer, Китай). Анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов проводили в термостате BD023-230V (Binder, Германия). Визуализацию продуктов рестрикции проводили с применением системы для документирования гелей в ультрафиолетовых лучах (Vilber Lourmat, Франция).

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (протокол № 60 от 10 апреля 2024 г., решение 2). От всех участников исследования было получено информированное письменное согласие.

Статистическая обработка

Принципы расчёта размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Анализ проведён с помощью инструментов операционной системы Microsoft Windows, включая Excel (Microsoft Office 2010, США). Значимость различий в частотах аллелей и генотипов между группами рассчитывалась с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса. Отношения шансов (ОШ) были рассчитаны для оценки силы ассоциации SNP rs738409 *PNPLA3*, rs1799883 *FABP2*, rs174537 энхансера *FADS1*, *FADS2*, rs174547 *FADS1* и инсерции / делеции (indel) *FADS2* rs3834458. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Когорта пациентов с диагнозом НАЖБП и сопутствующим СД2 включала 126 человек, из них 86 женщин, средний возраст которых составил $61 \pm 0,08$ года, и 40 мужчин, средний возраст — $58,2 \pm 0,17$ года. В контрольную

выборку вошли 372 добровольца с нормальным индексом массы тела (ИМТ), из них 211 женщин, средний возраст которых составил $33,8 \pm 0,08$ года, и 154 мужчины, средний возраст — $45,3 \pm 0,10$ года. Все исследованные были якутской национальности, этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения.

Основные результаты

Анализ распределения частоты встречаемости аллелей исследованных полиморфизмов представлен в табл. 2.

В исследованных полиморфизмах генов *PNPLA3*, *FADS1* и *FADS2* выявлено преобладание патологических в отношении к НАЖБП аллелей в обеих группах испытуемых. Из них аллели полиморфизмов *FADS*-генов относились к предковому гаплотипу А [26]. Анализ отношения шансов полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* показал значимую ($p=0,02$) связь аллели Ala с НАЖБП с сопутствующим СД2 (ОШ=1,51, 95% ДИ 1,08–2,12). По другим полиморфизмам статистически значимых различий не выявлено.

Частота патологических в отношении к НАЖБП аллелей всех полиморфизмов, проанализированных в этом исследовании, существенно отличалась от частоты обнаруженных в других популяциях из проекта «1000 Genomes» (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ген *PNPLA3* в якутской популяции по полиморфизму rs738409 демонстрирует значительную частоту аллели G, составляющую 72%. Сравнение с данными других популяций из проекта «1000 Genomes» показывает, что наибольшая частота аллели G наблюдается среди популяций Центральной и Южной Америки: у перуанцев она составляет 71,8%, у мексиканцев — 55,5%,

а у колумбийцев — 41%. В то же время среди европейцев частота аллели G в среднем составляет 22,6%. Среди популяций восточных азиатов высокая частота аллели G отмечается у японцев (41,8%). Обладателями же самой низкой частоты аллели G являются африканцы — в среднем 11,8%*. Результаты исследования указывают на уникальные генетические особенности якутской популяции, которые могут быть связаны с адаптацией к специфическим условиям среды и образу жизни. Высокая частота аллели G в гене *PNPLA3* может свидетельствовать о наличии определённого селективного давления в данной группе, что может быть обусловлено историческими, экологическими или метаболическими факторами. Также из диаграммы следует, что частота аллели Thr полиморфизма rs1799883 в гене *FABP2* в якутской популяции является наибольшей (59%). Гаплотип А локуса *FADS* отличается высокой частотой (78%) и коррелирует с частотой аллели G полиморфизма rs738409 в американских популяциях (перуанцы — 81%, мексиканцы — 70%, колумбийцы — 43 %). Но при этом гаплотип А с высокой частотой встречается в восточных азиатских популяциях (вьетнамцы — 82%, китайцы Хань — 78%).

Патофизиология НАЖБП предполагает, что свободные жирные кислоты могут вызывать токсичность за счёт усиления окислительного стресса и активации воспалительных путей [27]. Многие исследователи отмечают, что носители Thr54 *FABP2* связаны с более высоким ИМТ, резистентностью к инсулину, метаболическим синдромом и СД2. Однако в нашем исследовании были получены противоречивые результаты: так, мы установили значимую ($p=0,02$) связь аллели Ala с НАЖБП с сопутствующим

* Ensembl [Internet]. Ensembl genome browser. Available from: <https://www.ensembl.org/index.html>

Таблица 2. Распределение частоты (%) и расчёт отношения шансов полиморфизмов генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1* и *FADS2*

Table 2. Frequency distribution (%) and odds ratio of *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1* and *FADS2* gene polymorphisms

Полиморфизм, ген	Аллель	НАЖБП+СД2	Контроль	ОШ	χ^2	p
rs738409, <i>PNPLA3</i>	C	32,1	28,0	1,26 (0,89–1,77)	1,53	0,22
	G	67,9	72,0	0,79 (0,57–1,12)		
rs1799883, <i>FABP2</i>	Ala	50,8	40,5	1,51 (1,08–2,12)	5,48	0,02
	Thr	49,2	59,5	0,66 (0,47–0,92)		
rs174537, <i>FADS1</i> , <i>FADS2</i>	G	25,4	21,9	1,21 (0,76–1,94)	0,47	0,49
	T	74,6	78,1	0,82 (0,51–1,32)		
rs174546, <i>FADS1</i>	G	25,4	21,9	1,21 (0,76–1,94)	0,47	0,49
	T	74,6	78,1	0,82 (0,51–1,32)		
rs3834458, <i>FADS2</i>	T	25,4	22,5	1,17 (0,73–1,87)	0,29	0,59
	d	74,6	77,5	0,85 (0,53–1,36)		

Примечание. НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ОШ — отношение шансов, Ala — аланин, Thr — треонин.

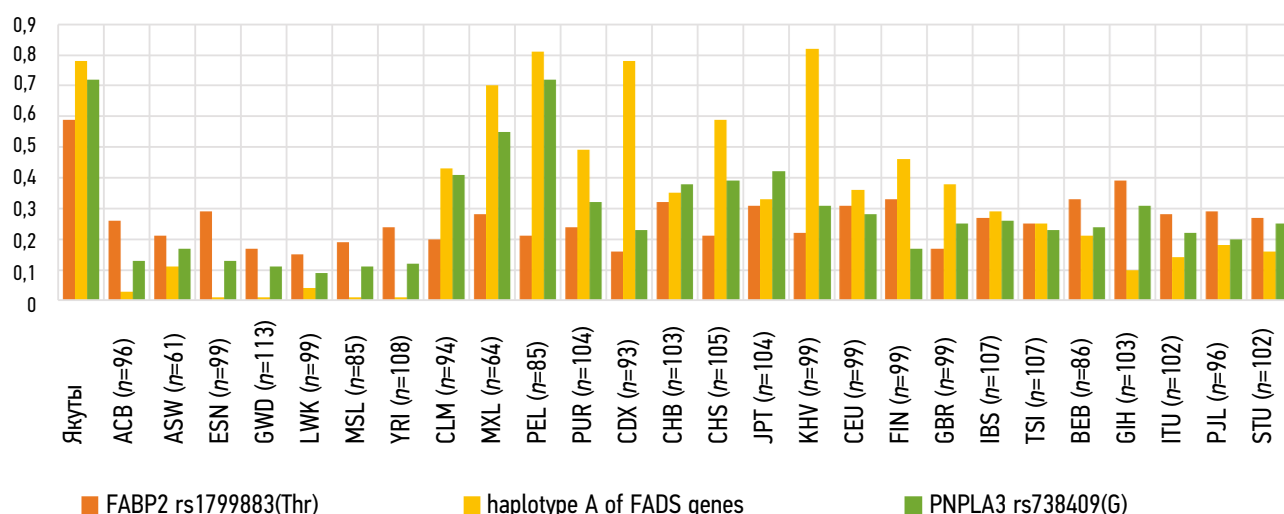


Рисунок 1. Частота встречаемости патологических к НАЖБП аллелей в популяциях мира. Ось OY — частота в популяции, якуты — настоящее исследование; ACB — негроидное население из Барбадоса; ASW — афроамериканцы с Юго-Запада США; ESN — эсан из Нигерии; GWD — гамбийцы из западных районов Гамбии; LWK — лухья из Вэбуе, Кения; MSL — менде из Сьерра-Леоне; YRI — йоруба из Ибадана, Нигерия; CLM — колумбийцы из Меделина, Колумбия; MXL — мексиканцы из Лос-Анджелеса, Калифорния; PEL — перуанцы из Лима, Перу; PUR — пуэрториканцы из Пуэрто-Рико; CDX — китайцы дай из Сичуанбаньяна, Китай; CHB — китайцы хань из Пекина, Китай; CHS — китайцы хань из Южного Китая; JPT — японцы из Токио, Япония; KHV — вьетнамцы из г. Хошимин, Вьетнам; CEU — жители штата Юта северного и западно-европейского происхождения; FIN — финны из Финляндии; GBR — британцы из Англии и Шотландии; IBS — иберийское население из Испании; TSI — тосканцы из Италии; BEB — бенгальцы из Бангладеша, Индия; GIH — индийцы гуджарати из Хьюстона, Техас; ITU — индийцы телугу из Великобритании; PJL — панджабы из Лахора, Пакистан; STU — шри-ланкийские тамилы из Великобритании.

Figure 1. Frequency of occurrence of NAFLD pathological alleles in world populations. OY axis — frequency in the population, Yakuts — present study; ACB — Negroid people from Barbados; ASW — African Americans from the Southwestern United States; ESN — Esan people from Nigeria; GWD — Gambians from western Gambia; LWK — Luhya people from Webue, Kenya; MSL — Mende people from Sierra Leone; YRI — Yoruba people from Ibadan, Nigeria; CLM — Colombians from Medellin, Colombia; MXL — Mexicans from Los Angeles, California; PEL — Peruvians from Lima, Peru; PUR — Puerto Ricans from Puerto Rico; CDX — Dai Chinese from Xishuangbanna, China; CHB — Han Chinese from Beijing, China; CHS — Han Chinese from southern China; JPT — Japanese from Tokyo, Japan; KHV — Vietnamese from Ho Chi Minh City, Vietnam; CEU — Utah residents of Northern and Western European descent; FIN — Finns from Finland; GBR — British from England and Scotland; IBS — Iberian population from Spain; TSI — Tuscans from Italy; BEB — Bengalis from Bangladesh, India; GIH — Gujarati Indians from Houston, Texas; ITU — Telugu Indians from the UK; PJL — Punjabis from Lahore, Pakistan; STU — Sri Lankan Tamils from the UK.

СД2. Остаётся непонятным, является ли полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* предиктором НАЖБП или СД2, так как пациенты только с НАЖБП в ходе данного исследования не были изучены.

На экспрессию исследованных генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1* и *FADS2* особое влияние оказывает гипокалорийная диета, обогащённая полиненасыщенными жирами. Так, в исследовании D. de Luis и соавт. (2012) было установлено, что носители аллели Thr54 имеют лучший метаболический ответ на такую диету, чем носители с ожирением с генотипом Ala54Ala [28]. Shun-he Wang и соавт. (2017) установили, что пищевая альфа-линоленовая кислота (АЛК) может повышать уровни ω -3 длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ-ПНЖК) в крови и влиять на экспрессию генов, связанных с преобразованием АЛК в ω -3 ДЦ-ПНЖК в печени [29]. Нарушение регуляции десатурации ПНЖК может напрямую способствовать развитию НАЖБП. Также известно, что эффект полиморфизма rs738409 *PNPLA3* может модулироваться высоким соотношением n -6/ n -3 ПНЖК в рационе и способствовать развитию НАЖБП у молодых людей с ожирением, несущих аллель риска [30].

Накопление патологических аллелей в популяции якутов, возможно, связано с адаптивным механизмом к накоплению жира в печени для выработки тепла и энергии в зимнее время при экстремально низких температурах (до -60 °C). В исследованиях Э.С. Насибулиной и соавт. (2013) было высказано предположение, что аллель Thr благоприятствует проявлению выносливости [31]. Следовательно, можно предположить, что высокая частота встречаемости данной аллели является следствием адаптации к условиям жизни в Якутии, а также специфической диеты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот.

Понимание частоты и распространения исследованных полиморфизмов в различных популяциях, включая якутскую, имеет важное значение для оценки рисков и разработки стратегий профилактики заболеваний. Более того, такие данные могут способствовать углублённому изучению генетических факторов, влияющих на здоровье и болезни в контексте различных этнических групп. Это также открывает новые горизонты для дальнейших исследований в области генетики, антропологии и медицины, позволяя лучше понять механизмы,

стоящие за этнической предрасположенностью к определённым заболеваниям.

Ограничения исследования

Настоящее исследование характеризуется несколькими ограничениями. Ограниченный размер выборки (126 пациентов с НАЖБП и СД2 и 372 добровольца в контрольной группе) может уменьшить статистическую мощность и увеличить вероятность ошибок. Значительное различие в возрасте между группами способно исказить оценку генетических ассоциаций без соответствующей корректировки. Отсутствие данных о пациентах с НАЖБП без СД2 ограничивает анализ роли полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* в патогенезе НАЖБП. Кросс-секционный дизайн исследования препятствует оценке динамики заболевания, а недостаток биохимических данных сужает понимание механизмов влияния генетических вариантов. Указанные ограничения необходимо учитывать в дальнейших исследованиях для повышения точности генетических ассоциаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое нами молекулярно-генетическое исследование в популяции якутов демонстрирует высокую распространённость вариантов генов *PNPLA3*, *FABP2*, *FADS1* и *FADS2*, ассоциированных с повышенным ИМТ и НАЖБП. Вероятно, это связано с адаптивным механизмом к накоплению жира в печени. С изменением липидно-белковой диеты на преимущественно углеводную благоприятные ранее аллельные варианты этих генов приводят сегодня к метаболическим нарушениям, что влияет на заболеваемость патологиями печени, в том числе к гепатоцеллюлярной карциноме, по сравнению с другими регионами РФ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Н.И. Павлова — разработка концепции, проведение исследования, формальный анализ, написание черновика рукописи, визуализация, разработка методологии; А.В. Крылов — проведение исследования; А.А. Бочуров — проведение исследования; И.П. Троев — предоставление ресурсов; Х.А. Куртанов — научное руководство, написание рукописи — рецензирование и редактирование, разработка методологии. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при Якутском

научном центре комплексных медицинских проблем (протокол № 60 от 10 апреля 2024 г., решение 2).

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Изучение генетической структуры и отягощённости наследственной патологией популяций Республики Саха (Якутия)». FSRG-2022-0009 Минобрнауки России, НОЦ «Север: территория устойчивого развития», технологический проект № 7.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: N.I. Pavlova: conceptualization, investigation, formal analysis, writing—original draft, visualization, methodology; A.V. Krylov: investigation; A.A. Bochurov: investigation; I.P. Troev: resources; Kh.A. Kurtanov: supervision, writing—review & editing, methodology. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the local Biomedical Ethics Committee at the Yakut Scientific Center for Complex Medical Problems (protocol No. 60, April 10, 2024, decision 2).

Funding source: The study was carried out within the framework of the research project “Study of the genetic structure and burden of hereditary pathology of the populations of the Republic of Sakha (Yakutia)”. FSRG-2022-0009 Ministry of Education and Science of the Russian Federation. Scientific and Educational Center “North: Territory of Sustainable Development”. Technological project No. 7.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI: Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review: This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sleptsova SS, Sleptsov SS, Semenova VK. Comparative evaluation of various strategies medical care for chronic hepatitis C in the Republic of Sakha (Yakutia). *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021;13(1):88–96. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-1-88-96 EDN: XYDYEK
2. Biryukova EV, Rodionova SV. Type 2 Diabetes Mellitus and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — Diseases of the Present. *Medical Almanac*. 2017;51(6):130–135. (In Russ.)
3. Le MH, Le DM, Baez TC, et al. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 63 studies and 1,201,807 persons. *Journal of Hepatology*. 2023;79(2):287–295. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.040
4. Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2023;79(3):842–852. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.036
5. Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. EDN: VOXFQP
6. Tyaptirgyanova TM. Peculiarities of clinical course of chronic hepatopathy in the Far North. *Vestnik Severo-Vostochnogo federal'nogo universiteta im. M.K. Ammosova*. 2006;3(4):32–37. EDN: JWTJGT
7. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO. Malignant Neoplasms in Russia in 2021 (Incidence and Mortality). Moscow: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. (In Russ.)
8. Liu C, Liu T, Zhang Q, et al. New-Onset Age of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cancer Risk. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2335511. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35511
9. Vetrano E, Rinaldi L, Mormone A, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Type 2 Diabetes, and Non-viral Hepatocarcinoma: Pathophysiological Mechanisms and New Therapeutic Strategies. *Biomedicines*. 2023;11(2):468. doi: 10.3390/biomedicines11020468
10. Berezhnaya IV, Zakharova IN, Simakova MA, Sgibneva AI. Polyunsaturated fatty acids: omega-3 and omega-6 and nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(4):335–340. doi: 10.26442/26586630.2021.4.201348 EDN: TJCFBG
11. Nobili V, Alisi A, Liu Z, et al. In a pilot study, reduced fatty acid desaturase 1 function was associated with nonalcoholic fatty liver disease and response to treatment in children. *Pediatric research*. 2018;5(84):696–703. doi: 10.1038/s41390-018-0132-7
12. Sharma D, Mandal P. NAFLD: genetics and its clinical implications. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022;46(9):102003. doi: 10.1016/j.clinre.2022.102003
13. Hancock AM, Witonsky DB, Alkorta-Aranburu G, et al. Adaptations to climate-mediated selective pressures in humans. *PLoS Genetic*. 2011;7(4):e1001375. doi: 10.1371/journal.pgen.1001375
14. Senftleber N, Jørgensen ME, Jørsboe E, et al. Genetic study of the Arctic CPT1A variant suggests that its effect on fatty acid levels is modulated by traditional Inuit diet. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(11):1592–1601. doi: 10.1038/s41431-020-0674-0
15. Bolognini D, Halgren A, Lou RN, et al. Global diversity, recurrent evolution, and recent selection on amylase structural haplotypes in humans. *bioRxiv* [Preprint]. 2024 Jun 13:2024.02.07.579378. doi: 10.1101/2024.02.07.579378
16. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343–1347. doi: 10.1126/science.aab2319
17. Panin LE. Homeostasis and problems of circumpolar health (methodological aspects of adaptation). *Byulleten' SO RAMN*. 2010;30(3):6–11. EDN: MSSFQP
18. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2017;23(1):1–12. doi: 10.3350/cmh.2016.0109
19. Donati B, Motta BM, Pingitore P. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63(3):787–798. doi: 10.1002/hep.28370
20. Pavlova NI, Krylov AV, Bochorov AA. High Frequency of Ancestral Haplotype A of Fatty Acid Desaturase Genes in the Yakut Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2024;28(6). doi: 10.1089/gtmb.2024.0085 EDN: KOEPXD
21. Dyakonova AT, Kurtanov KA, Pavlova NI, et al. Polymorphism rs58542926 of the TM6SF2 gene in chronic non-infectious liver diseases in the yakut population. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;(6):133. doi: 10.17513/spno.29334 EDN: TCKVGK
22. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2014;46(4):352–356. doi: 10.1038/ng.2901
23. Ameur A, Enroth S, Johansson A, et al. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *American journal of human genetics*. 2012;90(5):809–820. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.014
24. Borodina SV, Gapparova KM, Zainudiniv ZM, Grigorian ON. Genetic predictors of obesity development. *Obesity and metabolism*. 2016;13(2):7–13. doi: 10.14341/omet201627-13 EDN: WWJOMZ
25. Dosso B, Waits CMK, Simms KN, et al. Impact of rs174537 on Critically Ill Patients with Acute Lung Injury: A Secondary Analysis of the OMEGA Randomized Clinical Trial. *Current developments in nutrition*. 2020;10(4):nzaa147. doi: 10.1093/cdn/nzaa147
26. Pavlova NI, Bochorov AA, Alekseev VA, et al. The variability of PNPLA3 gene as a potential marker of cold adaptation in Yakuts. *International Journal of Circumpolar Health*. 2023;(1):2246647. doi: 10.1080/22423982.2023.2246647
27. Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF- α expression via a lysosomal pathway. *Hepatology*. 2004;40(1):185–194. doi: 10.1002/hep.20283
28. de Luis D, Aller R, Izaola O, et al. Effect of fatty acid-binding protein 2 Ala54Thr genotype on weight loss and cardiovascular risk factors after a high-polyunsaturated fat diet in obese patients. *Journal of investigative medicine*. 2012;60(8):1194–1198. doi: 10.2310/JIM.0b013e318271fb25
29. Wangab S, Panab Y, Liab J, et al. Endogenous omega-3 long-chain fatty acid biosynthesis from alpha-linolenic acid is affected by substrate levels, gene expression, and product inhibition. *RSC Advances*. 2017;7:40946–40951. doi: 10.1039/C7RA06728C
30. Arendt BM, Comelli EM, Ma DW, et al. Altered hepatic gene expression in nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids. *Hepatology*. 2015;61(5):1565–78. doi: 10.1002/hep.27695
31. Nasibulina ES, Borisova AV, Akhmetov II. Study on association of fabp2 gene ala54thr polymorphism with risk of obesity, body fat mass and physical activity. *Problems of nutrition*. 2013;82(5):23–28. EDN: REXBOZ

ОБ АВТОРАХ

*** Павлова Надежда Ивановна**, канд. биол. наук;
адрес: Россия, 677018, Якутск, ул. Ярославского, д. 6/3;
ORCID: 0000-0001-7862-1876;
eLibrary SPIN: 6167-5254;
e-mail: solnishko_84@inbox.ru

Крылов Алексей Васильевич;
ORCID: 0009-0005-5977-5518;
eLibrary SPIN: 5746-3015;
e-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Бочуров Алексей Алексеевич;
ORCID: 0009-0008-5414-4102;
eLibrary SPIN: 1853-0018;
e-mail: binbaher@mail.ru

Троев Иван Петрович;
ORCID: 0000-0001-9782-8565;
eLibrary SPIN: 3750-7480;
e-mail: ysumed@yandex.ru

Куртанов Харитон Алексеевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-2841-0357;
eLibrary SPIN: 8254-3787;
e-mail: hariton_kurtanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Nadezhda I. Pavlova**, Cand. Sci. (Biology);
address: 6/3 Yaroslavsky st, Yakutsk, Russia, 677018;
ORCID: 0000-0001-7862-1876;
eLibrary SPIN: 6167-5254;
e-mail: solnishko_84@inbox.ru

Alexey V. Krylov;
ORCID: 0009-0005-5977-5518;
eLibrary SPIN: 5746-3015;
e-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Alexey A. Bochurov;
ORCID: 0009-0008-5414-4102;
eLibrary SPIN: 1853-0018;
e-mail: binbaher@mail.ru

Ivan P. Troev;
ORCID: 0000-0001-9782-8565;
eLibrary SPIN: 3750-7480;
e-mail: ysumed@yandex.ru

Khariton A. Kurtanov, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-2841-0357;
eLibrary SPIN: 8254-3787;
e-mail: hariton_kurtanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author