

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS174537 ГЕНА FADS1 С ОЖИРЕНИЕМ В ЯКУТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

ASSOCIATION OF FADS1 GENE RS174537 POLYMORPHISM WITH OBESITY IN THE YAKUT POPULATION

N. Pavlova
A. Bochurov
V. Alekseev
A. Krylov
L. Sydykova

Summary. The study examined the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the polymorphic gene FADS1 (rs174537) in a sample of Yakuts with normal body mass index, preobese and obese. A total of 450 DNA samples were studied, including a group with normal BMI (n=162), an obese group (n=184) and a pre-obese group (n=104). A high frequency of the T allele, which is unfavorable for diseases associated with lipid metabolism, has been established. A comparative analysis of the average body mass index depending on the genotype showed that in the group of obese people in carriers of the TT genotype (BMI = 33.6 ± 0.09) it was significantly higher (td=3.93, p=0.0001) than in carriers of the TG genotype (BMI=33.1±0.09).

Keywords: obesity, FADS1, rs174537, PUFA.

Павлова Надежда Ивановна
 К.б.н., Ведущий научный сотрудник,
 Федеральное государственное бюджетное научное
 учреждение «Якутский научный центр
 комплексных медицинских проблем»
 Solnishko_84@inbox.ru

Бочуров Алексей Алексеевич
 Младший научный сотрудник,
 Федеральное государственное бюджетное
 научное учреждение «Якутский научный центр
 комплексных медицинских проблем»
 binbaher@mail.ru

Алексеев Владислав Амирович
 Младший научный сотрудник,
 Федеральное государственное бюджетное
 научное учреждение «Якутский научный центр
 комплексных медицинских проблем»
 vldslvalexseev@gmail.com

Крылов Алексей Васильевич
 Младший научный сотрудник,
 Федеральное государственное бюджетное
 научное учреждение «Якутский научный центр
 комплексных медицинских проблем»
 alexkrulovwork@gmail.com

Сыдыкова Любовь Ахмедовна
 К.м.н., доцент, Федеральное государственное
 автономное образовательное учреждение высшего
 образования «Северо-Восточный федеральный
 университет имени М.К. Аммосова»
 Sydlub@mail.ru

Аннотация. В ходе исследования изучено распределение частот аллелей и генотипов полиморфного гена FADS1 (rs174537) в выборке якутов с нормальными показателями индекса массы тела, с предожирением и с ожирением. Всего исследовано 450 образцов ДНК, из них группа с нормальным ИМТ (n=162), группа с ожирением (n=184) и группа с предожирением (n=104). Установлена высокая частота неблагоприятной к заболеваниям связанных с метаболизмом липидов аллели Т. Сравнительный анализ средних показателей индекса массы тела в зависимости от генотипа, показал, что в группе людей с ожирением у носителей генотипа ТТ (ИМТ=33,6±0,09) он был достоверно выше (td=3,93, p=0,0001), чем у носителей генотипа ТГ (ИМТ=33,1±0,09).

Ключевые слова: ожирение, FADS1, rs174537, ПНЖК.

Введение

Ожирение является глобальной проблемой современности. В России ежегодно растет количество людей с избыточным весом и по прогнозам к 2030 г. может достигнуть уровня в 2422,5 на 100 тыс.

населения [1]. Эпидемия ожирения во всем мире затрагивает не только взрослое население, а также касается детей. Так по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 2020 г. 39 миллионов детей в возрасте до 5 лет страдали избыточным весом или ожирением [2], а из почти 411 тысяч детей в возрасте 7–9 лет 29 % имели

избыточный вес, включая ожирение [3]. Основными факторами развития ожирения является дисбаланс между потреблением и расходом энергии.

Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров коррелируют с увеличением массы тела и ожирением. Смена традиционной диеты на современную западную, в которой преобладают продукты растительного масла (соевого, кукурузного, пальмового и рапсового масел, а также маргарина и комбижиров), приводит к заметному увеличению в рационе содержания полиненасыщенных жирных кислот омега-6 (ПНЖК), что оказывает большое влияние на здоровье человека и связано с клиническими исходами при различных метаболических нарушениях (диабет, ожирение, сердечно-сосудистые и хронические воспалительные заболевания) [4]. Пищевые ПНЖК метаболизируются преимущественно в печени посредством ряда стадий десатуразы жирных кислот и стадий удлинения с помощью ферментов десатуразы жирных кислот (FADS) [5]. Гены десатуразы жирных кислот 1 и 2 (*FADS1* и *FADS2*) играют решающую роль в метаболизме ПНЖК. Полиморфизм rs174537 гена *FADS1*, влияет на уровень арахидоновой кислоты и тесно связан с ферментативной активностью *FADS1* [6]. Лица, гомозиготные по предковой аллели rs174537 (ТТ) демонстрируют самую медленную конверсию пищевых ПНЖК, почти вдвое меньшую скорость по сравнению с гомозиготными носителями мутантных аллелей (GG). Кроме того, у носителей генотипа ТТ более часто выявляется дефицит по длинноцепочечным ПНЖК, в отличие от носителей генотипа GG, которые имеют значительно более высокие уровни арахидоновой кислоты в крови и тканях [7]. В исследованиях Nobili V. и соавт. (2018) установили, что предковая аллель Т связана с повышенным отложением жира в печени. Кроме того, накопление жира в гепатоцитах тесно связано с различными метаболическими нарушениями, включая неалкогольную жировую болезнь печени, инсулинорезистентность, гиперлипидемию, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания [8].

Целью данного исследования было выявить взаимосвязь между генотипами полиморфизма rs174537 гена *FADS1* и избыточным весом.

Материалы и методы исследования

Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизма rs174537 гена *FADS1*, была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег. №USU_507512). Исследование проводили с письменного согласия участников. Протокол исследова-

ния утвержден локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП.

Выборка состояла из 450 образцов ДНК добровольцев без хронических заболеваний (144 — женщин и 306 мужчин). Были сформированы три группы обследуемых лиц: группа с нормальным ИМТ (n=162), группа с ожирением (n=184) и группа с предожирением (n=104).

Для проведения молекулярно-генетического анализа, образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови коммерческим набором для выделения ДНК Newteryx (г. Якутск, Россия). Амплификация области гена, содержащего полиморфный вариант rs174537 проводилась стандартными парами праймеров (Прямой праймер: 5'-CAGGGGAGAGAGGTGGAGTA-3' и обратный праймер: 5'-AGGCTGTCTGGCTGTCTCC-3'). Температурные условия ПЦР были следующими: 94 °C — 4 мин, затем 35 циклов при 94 °C — 1 мин, 64 °C — 1 мин, и 72 °C — 1 мин и заключительная элонгация при 72 °C — 5 минут. Смесь для ПДРФ объемом 20 мкл состояла из: амплификата — 7 мкл, деионизированной воды — 10,9 мкл, рестрикционный буфер — 2 мкл и эндунуклеаза рестрикции *Avall* (2 e.a.).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы: «Office Microsoft Excel 2010». При анализе сопряженности частоты неблагоприятного аллеля (Т) с ожирением, использовали четырехпольную таблицу сопряженности и критерий χ -квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывались границы 95 % доверительного интервала (ДИ 95 %). Средние показатели ИМТ в зависимости от генотипа сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты считались значимыми, при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

По результатам исследования, распределение частот аллелей и генотипов полиморфного гена *FADS1* (rs174537) в выборке якутов находилось в равновесии Харди-Вайнберга. Выявлено преобладание генотипа ТТ, намного реже встречался генотип GG (Таблица 1).

Анализ распределения аллелей полиморфного локуса *FADS1* (rs174537) показал более высокую частоту аллеля Т — от 73,1 до 79,1 % во всех исследованных группах. По данным проекта «1000 геномов» высокая частота аллели Т, встречается у вьетнамцев (82%), перуанцев (81 %), китайцев Дай (78 %) и мексиканцев (70 %). В остальных популяциях аллель Т считается минорной и встречается с частотой 2 % — в популяции африканцев, 16 % — в популяциях южных азиаттов и 35 % — в популяциях европейцев [9].

Таблица 1.

Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs174537 гена *FADS1* с показателем отношения шансов (ОШ)

Группы	Частота генотипа, %			Частота аллели, %		ОШ (ДИ 95 %)	p
	GG	TG	TT	G	T		
ИМТ в норме	4,3	35,2	60,5	21,9	78,1	0,762 (0,509–1,141)	0,223
Предожирение	8,7	36,5	54,8	26,9	73,1		
ИМТ в норме	4,3	35,2	60,5	21,9	78,1	0,830 (0,583–1,181)	0,344
Ожирение	7,1	36,4	56,5	25,3	74,7		
Предожирение	8,7	36,5	54,8	26,9	73,1	1,089 (0,740–1,603)	0,737
Ожирение	7,1	36,4	56,5	25,3	74,7		

Примечание: ИМТ — значения индекса массы тела, p — значимость, ОШ — отношение шансов

Анализ отношения шансов частоты генотипов и аллелей, у пациентов с нормальным ИМТ и с абдоминальным ожирением не показал статистически значимые значения. При интерпретации результатов сравнительного анализа средних показателей индекса массы тела в зависимости от генотипа, отмечается, что в группе людей с ожирением у носителей генотипа TT (ИМТ=33,6±0,09) он был достоверно выше (td=3,93, p=0,0001), чем у носителей генотипа TG (ИМТ=33,1±0,09). В остальных группах различия не были статистически значимыми.

Увеличение потребления насыщенных жиров, жирных кислот омега-6 и трансжирных кислот и снижение потребления жирных кислот омега-3 приводит к различным метаболическим заболеваниям в том числе ожирению.

Кроме того, трансжирные кислоты препятствуют десатурации и удлинению жирных кислот омега-6 и омега-3, тем самым еще больше уменьшая количество арахидоновой кислоты, эйкозапентаеновой кислоты и докозагексаеновой кислоты, доступных для метаболизма человека. [10].

Проведенные ранние исследования в популяции якутов, показывают высокую распространенность вариантов генов *PNPLA3* и *FABP2*, которые также ассоциированы с повышенным ИМТ и неалкогольной жировой болезнью печени [11, 12]. В исследованиях на трехмерных конструкциях печени Kirk LM и соавт. (2022) установили, что в гепатоцитах с гомозиготным генотипом TT самое медленное метаболическое преобразование линоленовой кислоты в арахидоновую. Также они установили, что среди гепатоцитов, выращенных в среде с добавлением линоленовой кислоты, самой низкой экспрессией генов *FADS1* и *FADS2* обладали клетки с генотипом TT, тогда как гетерозиготные клетки (GT) имели самый высокий уровень.

Заключение

В результате исследования гена *FADS1* у якутов установлена высокая частота аллели T. Мы считаем, что в комплексе с высокими частотами неблагоприятных аллелей генов *PNPLA3* и *FABP2* в якутской популяции, возможен высокий риск к заболеваниям связанных с метаболизмом липидов в печени. Следовательно, им необходимо соблюдать баланс по жирным кислотам омега-6 и омега-3, уменьшив потребление масел, богатых жирными кислотами омега-6 и увеличив потребление масел, богатых омега-3.

ЛИТЕРАТУРА

- Савина А.А., Фейгинова С.И. Распространенность ожирения среди населения Российской Федерации: период до пандемии COVID-19 // Социальные аспекты здоровья населения. 2022. 68 (5), С.4.
- World Health Organization. Obesity and overweight [Электронный ресурс] // WHO. — 2021. Электрон. текстовые дан. — Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- World Health Organization. Childhood obesity in European Region remains high: new WHO report presents latest country data [Электронный ресурс] // WHO. — 2022. — URL: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/08-11-2022-childhood-obesity-in-european-region-remains-high--new-who-report-presents-latest-country-data>
- Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω-3 и ω-6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства // Педиатрическая фармакология. 2013, 10 (4), С. 80–88
- Wang L, Athinarayanan S, Jiang G, Chalasani N, Zhang M, Liu W. Fatty acid desaturase 1 gene polymorphisms control human hepatic lipid composition. *Hepatology*. 2015;61(1):119–28. doi: 10.1002/hep.27373.
- Dosso B, Waits CMK, Simms KN, Sergeant S, Files DC, Howard TD, Langefeld CD, Chilton FH, Rahbar E. Impact of rs174537 on Critically Ill Patients with Acute Lung Injury: A Secondary Analysis of the OMEGA Randomized Clinical Trial. *Curr Dev Nutr*. 2020;4(10):nzaa147. doi: 10.1093/cdn/nzaa147.
- Kirk LM, Waits CMK, Bashore AC, Dosso B, Meyers AK, Renaldo AC, DePalma TJ, Simms KN, Hauser N, Chuang Key CC, McCall CE, Parks JS, Sergeant S, Langefeld CD, Skardal A, Rahbar E. Exploiting three-dimensional human hepatic constructs to investigate the impact of rs174537 on fatty acid metabolism. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262173. doi: 10.1371/journal.pone.0262173.
- Nobili V, Alisi A, Liu Z, Liang T, Crudele A, Raponi M, Lin J, Chalasani NP, Liu W. In a pilot study, reduced fatty acid desaturase 1 function was associated with nonalcoholic fatty liver disease and response to treatment in children. *Pediatr Res*. 2018 Nov;84(5):696–703. doi: 10.1038/s41390-018-0132-7.
- Сайт базы данных «1000 геномов» [Электронный ресурс] / The International Genome Sample Resource — Электрон. текстовые дан. — Режим доступа: <http://www.internationalgenome.org/>

10. Simopoulos A.P. The omega-6/omega-3 fatty acid ratio: health implications. OCL. 2010. 17 (5). 267–275. DOI: <https://doi.org/10.1051/ocl.2010.0325>
11. Павлова Н.И., Крылов А.В., Алексеев В.А., Бочуров А.А. Ассоциация полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с ожирением в популяции якутов // Современные проблемы науки и образования. 2023. 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32482> DOI:10.17513/spno.32482
12. N.I. Pavlova, A.A. Bochurov, V.A. Alekseev, L.A. Sydykova, V.V. Dodokhov, Kh. A. Kurtanov, A.V. Krylov. The variability of PNPLA3 gene as a potential marker of cold adaptation in Yakuts. International Journal of Circumpolar Health. 2023: 82:1 DOI: 10.1080/22423982.2023.2246647

© Павлова Надежда Ивановна (Solnishko_84@inbox.ru); Бочуров Алексей Алексеевич (binbaher@mail.ru);
Алексеев Владислав Амирович (vldslvalexseev@gmail.com); Крылов Алексей Васильевич (alexkrulovwork@gmail.com);
Сыдыкова Любовь Ахмедовна (Sydlub@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»