

УДК 616-021.1-092.12:575.174.015.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ALA54THR ГЕНА *FABP2* С ОЖИРЕНИЕМ В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

Павлова Н.И., Крылов А.В., Алексеев В.А., Бочуров А.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, e-mail: solnishko_84@inbox.ru

Якуты, как и другие представители монголоидной расы: китайцы, японцы и корейцы, обычно имеют относительно меньший размер тела и более низкий средний индекс массы тела (ИМТ), имеют относительно более высокий риск развития ожирения андроида типа, чем европеоиды. Замена аланина на треонин (Ala54Thr) в гене *FABP2* (rs 1799883) связана с ожирением. Мы исследовали распространенность аллели Thr54 и связь с индексом массы тела (ИМТ) и абдоминальным ожирением в выборке якутов (n=336), проживающих в центральной, вилуйской, южной и северной группе улусов Якутии с высоким ИМТ и нормальным ИМТ. Мы исследовали каждого субъекта (n = 336) на носительство варианта полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с использованием полиморфизма длины рестрикционных фрагментов полимеразной цепной реакции (ПЦР-ПДРФ). Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* показал, что из 336 пациентов 26,2% - носители генотипа Ala/Ala, 33% - носители генотипа Ala/Thr и 40,8% имеют генотип Thr/Thr. Частота аллеля Thr54 составила 57,3%, что не совпадает с частотой, наблюдаемой в мире (Thr54=25%). Установлено, что гетерозиготный генотип Ala/Thr в группе с ожирением статистически достоверно имеет более низкие показатели ИМТ, чем носители гомозиготных генотипов Ala/Ala и Thr/Thr. Также установлено статистически значимое различие в окружности талии у лиц с абдоминальным ожирением (p=0,00), у носителей гомозиготного генотипа Thr/Thr она была наибольшей, чем у носителей других генотипов. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что полиморфизм в гене *FABP2* был важным фактором, влияющим на генетически обусловленное, абдоминальное ожирение у якутов, и, вероятно, накопление аллели Thr54 в популяции является следствием адаптации к холоду.

Ключевые слова: *FABP2*, rs1799883, Сибирь, якуты, висцеральное ожирение.

ASSOCIATION OF *FABP2* GENE ALA54THR POLYMORPHISM WITH OBESITY IN THE YAKUT POPULATION

Pavlova N.I., Krylov A.V., Alekseev V.A., Bochurov A.A.

Federal State Budgetary Scientific Institution "Yakut Science Center of Complex Medical Problems", Yakutsk, e-mail: solnishko_84@inbox.ru

Yakuts, like other Mongoloids like the Chinese, Japanese, and Koreans, generally have a relatively smaller body size and a lower average body mass index (BMI), and have a relatively higher risk of developing android-type obesity than Caucasians. The substitution of alanine for threonine (Ala54Thr) in the *FABP2* gene (rs 1799883) is associated with obesity. We studied the prevalence of the Thr54 allele and the relationship with body mass index (BMI) and abdominal obesity in a sample of Yakuts (n=336) living in the central, Vilyui, southern and northern group of uluses of Yakutia with high BMI and normal BMI. We examined each subject (n = 336) for the carriage of the Ala54Thr polymorphism variant of the *FABP2* gene using the polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Analysis of the frequency distribution of alleles and genotypes of the Ala54Thr polymorphism of the *FABP2* gene showed that out of 336 patients, 26.2% were carriers of the Ala/Ala genotype, 33% were carriers of the Ala/Thr genotype, and 40.8% had the Thr/Thr genotype. The frequency of the Thr54 allele was 57.3%, which does not coincide with the frequency observed in the world (Thr54=25%). It was found that the heterozygous Ala/Thr genotype in the obese group statistically significantly lower BMI than the carriers of the homozygous Ala/Ala and Thr/Thr genotypes. A statistically significant difference in waist circumference was also established in individuals with abdominal obesity (p=0.00), in carriers of the homozygous Thr/Thr genotype it was the largest than in carriers of other genotypes. Thus, the results of the study suggest that polymorphism in the *FABP2* gene was an important factor influencing genetically determined, abdominal obesity in Yakuts, and probably the accumulation of the Thr54 allele in the population is a consequence of adaptation to cold.

Keywords: *FABP2*, rs1799883, Siberia, Yakuts, visceral obesity.

В 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет имели избыточный вес. Из

них свыше 650 миллионов страдали ожирением [1]. Ожирение классифицируют на два типа: андроидного (ожирение в форме яблока) и гиноидного типа (ожирение в форме груши). При ожирении андроидного типа жировая масса накапливается в области живота и с большей вероятностью связана с метаболическим синдромом и резистентностью к инсулину, чем ожирение гиноидного типа, при котором жировая масса обычно накапливается в области бедер. Интересно, что монголоиды (включая китайцев, японцев, корейцев и якутов), которые обычно имеют относительно меньший размер тела и более низкий средний индекс массы тела (ИМТ), имеют относительно более высокий риск развития ожирения андроидного типа, чем люди европеоидной расы [2; 3]. Таким образом, при отсутствии лечения люди монголоидной расы, в том числе якуты, имеют более высокий риск заболеваний, связанных с метаболическим синдромом, связанным с ожирением, включая сахарный диабет, дислипидемию, гипертензию, сердечно-сосудистые заболевания и рак [4-6]. Метаболический синдром связан с резистентностью к инсулину; пациенты с метаболическим синдромом часто имеют неправильные пищевые привычки и малоподвижный образ жизни. Гены белка 2, связывающего жирные кислоты (*FABP2*), играют ключевую роль в абсорбции и внутриклеточном транспорте пищевых жирных кислот с длинной цепью. Один из девяти генов *FABP*, ген *FABP2* (3,4 т.п.н.), расположен на хромосоме 4q28-31 и имеет четыре экзона (700 пар оснований (п.н.) и три интрона (2650 п.н.). В *FABP2* замена аланина для треонина (Ala54Thr, rs 1799883), образующегося в результате замены аденина на гуанин, связана с резистентностью к инсулину [7]. *FABP2*, относительно небольшой белок (15 килодальтон), участвует в абсорбции жирных кислот и внутриклеточном транспорте и является широко распространенным в эпителиальных клетках ворсинок тонкого кишечника. Аффинность *FABP2* для длинноцепочечных жирных кислот удваивается, когда в гене *FABP2* имеется полиморфизм Ala54Thr. Полиморфизм Ala54Thr увеличивает секрецию триглицеридов (ТГ) и транспорт свободных жирных кислот *in vitro* [5]. Исследования японцев, индейцев пима и некоторых представителей европеоидной расы обнаружили, что полиморфизм *FABP2* Ala54Thr связан с резистентностью к инсулину, но исследования среди населения Англии, Финляндии, Уэльса и некоторых европейских стран не выявили связи, что свидетельствует о различиях между расами [8]. Предыдущие исследования полиморфизма *FABP2* и энергетического метаболизма в организме не выявили различий в ИМТ между людьми с полиморфизмом *FABP2* Ala54Thr и людьми с другими генотипами. Хотя между людьми с этими аллелями нет различий в скорости метаболизма, аллель Thr54 приводит к значительно более высокому уровню окисления жиров, чем аллель Ala54, что указывает на то, что полиморфизм *FABP2* Ala54Thr может вызывать резистентность к инсулину за счет изменений в метаболизме жиров у корейцев [9]. Среди якутского населения данный полиморфизм был

исследован Климовой Т.М. и соавт. (2017), они установили достаточно высокую частоту минорного аллеля гена *FABP2* 54Thr, а также связь гетерозиготного генотипа Ala/Thr с абдоминальным ожирением у якутов [10]. Однако они не обнаружили носителей гомозиготного генотипа Ala54, что не дает полной картины действия данного полиморфизма на метаболические показатели.

Таким образом, это исследование было направлено на изучение различий между полиморфизмом Ala54Thr гена *FABP2* и параметрами ожирения (индекс массы тела, абдоминальное ожирение) у якутов с ожирением по сравнению с якутами с нормальным весом.

Материал и методы исследования. Экспериментальную часть исследования проводили в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Материалом исследования являлись образцы ДНК, из коллекции биоматериала (ДНК) популяций Республики Саха (Якутия) ЯНЦ КМП, с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег. № USU_507512). В исследование были включены участники, заполнившие анкету, одобренную Локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП, и добровольно подписавшие информированное согласие на проведение генетического исследования.

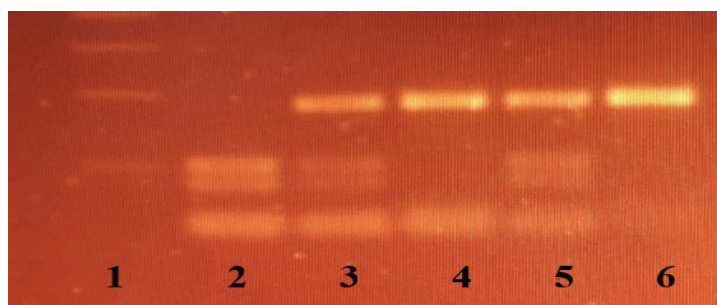
Всего исследовано 336 образцов ДНК добровольцев без хронических заболеваний (219 мужчин и 117 женщин) якутской этнической принадлежности, средний возраст пациентов составил $47,4 \pm 0,06$ года. Испытуемые были уроженцами из следующих районов: центральные районы Якутии - Амгинский (n=117), Мегино-Кангаласский (n=70), Чурапчинский (n=39), Усть-Алданский (n=32), Хангаласский (n=19), город Якутск (n=11), Таттинский (n=6), Горный (n=1), Намский (n=1); западные районы - Верхневиллюйский (n=5), Нюрбинский (n=5), Виллюйский (n=1), Сунтарский (n=1); северные районы - Кобяйский (n=6), Усть-Янский (n=5), Момский (n=1), Оленекский (n=1), Среднеколымский (n=1), Эвено-Бытантайский (n=1); восточные районы - Усть-Майский (n=3), Томпонский (n=1) и из южного района - Олекминский (n=8).

Были сформированы две группы обследуемых лиц: группа с нормальным ИМТ (n=152), группа с ожирением (n=184). Группу с ожирением разделили на две подгруппы: подгруппа с абдоминальным ожирением (n=128) и подгруппа без абдоминального ожирения (n=56). ИМТ рассчитывали путем деления веса (кг) на квадрат роста (m^2). В соответствии с рекомендациями ВОЗ ожирение диагностировалось при ИМТ > 30 кг/ m^2 , в норме считались показатели от 18,0 до 24,9 кг/ m^2 . Абдоминальное ожирение диагностировали при превышении обхвата талии у женщин 88 см, у мужчин 102 см.

Для проведения молекулярно-генетического анализа образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови коммерческим набором для выделения ДНК Newteryx (г. Якутск, Россия).

Однонуклеотидный полиморфизм определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Амплификация области гена, содержащего полиморфный вариант, проводилась стандартными парами праймеров Forward: 5'-ACAGGTGTTAATATAGTGAAAAG-3' и Reverse: 5'-GACGGAACTGAACTCAGGGTA-3'. Реакционная смесь для ПЦР содержала: праймер прямой и обратный по 10 пикомоль/мкл (1 мкл); Dream Taq PCR мастер микс -12,5 мкл; деионизированной воды 9,5 мкл и ДНК в количестве 100 мкг/мл – 1 мкл. Общий объем реакционной смеси для амплификации составил 25 мкл. Температурные условия ПЦР были следующими: 94 °С - 4 мин., затем 35 циклов при 94 °С – 1 мин., 58 °С – 1 мин., и 72 °С – 1 мин. и заключительная элонгация при 72 °С – 5 минут. Смесь для ПДРФ объемом 20 мкл состояла из: амплификата - 7 мкл, деионизированной воды - 10,9 мкл, рестрикционного буфера - 2 мкл и эндонуклеаза рестрикции AspLEI (2 е.а.).

Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов участка гена *FABP2* с полиморфизмом Ala54Thr (рис.).



Электрофореграмма участка гена *FABP2* в 4% агарозном геле после ПДРФ. 1 - маркер *Step 100*; 2 – генотип Ala/Ala (99, 81 п.н.); 3 и 5 – генотип Ala/Thr (180, 99, 81 п.н.); 4 и 6 – генотип Thr/Thr (180 п.н.)

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы: Office Microsoft Excel 2010. При анализе сопряженности частоты неблагоприятного аллеля 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 исследования и их обсуждение. Анализ распределения частоты аллелей и генотипов полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* показал, что из 336 пациентов 26,2% носители генотипа Ala/Ala, 33% - носители генотипа Ala/Thr и 40,8% имеют генотип Thr/Thr (табл. 1).

Распределение частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* с показателем отношения шансов (ОШ)

№	Выборка	n	Thr	Ala	Thr/Thr	Ala/Thr	Ala/Ala	ОШ (ДИ 95 %)	p
1.	Все обследованные	336	0,573	0,427	40,8	33,0	26,2	-	0,00
2.	Мужчины	219	0,584	0,416	43,4	30,1	26,5		0,45
3.	Женщины	117	0,551	0,449	35,9	38,5	25,6		
4.	Ожирение	184	0,554	0,446	37,0	37,0	26,1	0,84 (0,62-1,15)	0,32
5.	ИМТ в норме	152	0,595	0,405	45,4	28,3	26,3		
6.	Подгруппа с абдоминальным ожирением	128	0,531	0,469	33,6	39,1	27,3	0,77 (0,55-1,08)	0,15
7.	ИМТ в норме	152	0,595	0,405	45,4	28,3	26,3		
8.	Мужчины с абдоминальным ожирением	69	0,522	0,478	33,3	37,7	29,0	0,74 (0,48-1,14)	0,20
9.	Мужчины ИМТ в норме	103	0,597	0,403	47,6	24,3	28,2		
10.	Женщины с абдоминальным ожирением	59	0,542	0,458	33,9	40,7	25,4	0,81 (0,48-1,40)	0,55
11.	Женщины ИМТ в норме	49	0,592	0,408	40,8	36,7	22,4		
12.	Подгруппа без абдоминального ожирения	56	0,393	0,607	23,2	32,1	44,6	0,73 (0,467-1,152)	0,22
13.	Подгруппа с абдоминальным ожирением	128	0,469	0,531	27,3	39,1	33,6		

Примечание: ИМТ – значения индекса массы тела, p – значимость, ОШ – отношение шансов, n – количество пациентов.

Относительная частота аллелей Ala и Thr составила 42,7% и 57,3% соответственно, что не совпадает с частотой, наблюдаемой в популяциях в мире (Thr54=25%). Частота аллели Thr не отличается в выборке якутов с нормальным ИМТ (55,4 %) и якутов с высоким ИМТ (59,5%). Также отличий по частоте аллеля Thr нет по половому признаку и по наличию абдоминального ожирения.

Было показано, что полиморфизм Ala54Thr в гене *FABP2* связан с абдоминальным типом ожирения у якутов из с. Бердигестях Горного района [10] и чрезмерным накоплением внутрибрюшного жира у японских мужчин [11]. Основываясь на этих предыдущих исследованиях, мы ожидали увидеть корреляцию между ИМТ и генотипом *FABP2*. Такакура и соавт. предположили, что аллель Thr54 увеличивает уровень ожирения за счет снижения скорости метаболизма в покое, результаты исследований полиморфизма *FABP2* Ala54Thr и

ожирения противоречивы и варьируют в зависимости от расы, этнической принадлежности и характеристик участников. В нашем исследовании анализ OR частоты генотипов полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* у пациентов с нормальным ИМТ и с абдоминальным ожирением при доминантной, рецессивной и кодоминантной моделях наследования не показал статистически значимых значений.

При интерпретации результатов сравнительного анализа средних антропометрических величин в зависимости от генотипа отмечается, что гетерозиготный генотип Ala/Thr в группе с ожирением статистически достоверно имеет более низкие показатели ИМТ, чем носители гомозиготных генотипов Ala/Ala и Thr/Thr (табл. 2).

Таблица 2

Средние антропометрические показатели в зависимости от генотипа Ala54Thr гена *FABP2*

Генотипы	n	ИМТ	td	p
Ожирение				
Thr/Thr vs Ala/Thr	68	33,4±0,15	1,97	0,05
Ala/Thr vs Ala/Ala	68	33,0±0,14	2,31	0,02
Ala/Ala vs Thr/Thr	48	33,4±0,14	0,29	0,77
ИМТ в норме				
Thr/Thr vs Ala/Thr	69	22,6±0,13	0,32	0,75
Ala/Thr vs Ala/Ala	43	22,6±0,17	0,46	0,64
Ala/Ala vs Thr/Thr	40	22,5±0,19	0,22	0,83
Мужчины с ожирением				
Thr/Thr vs Ala/Thr	46	33,2±0,15	2,96	0,004
Ala/Thr vs Ala/Ala	41	32,4±0,23	1,52	0,13
Ala/Ala vs Thr/Thr	29	33,5±0,68	0,4	0,69
Женщины с ожирением				
Thr/Thr vs Ala/Thr	22	33,7±0,65	0,15	0,88
Ala/Thr vs Ala/Ala	27	33,8±0,69	0,47	0,64
Ala/Ala vs Thr/Thr	19	33,3±0,79	0,34	0,73
Окружность талии подгруппы с абдоминальным ожирением, см				
Thr/Thr vs Ala/Thr	43	108,9±0,13	11,56	0,00
Ala/Thr vs Ala/Ala	50	106,7±0,14	4,28	0,00
Ala/Ala vs Thr/Thr	35	107,6±0,16	6,4	0,00

Примечание: ИМТ – значения индекса массы тела, *td* – критерий достоверности (Стьюдента), в скобках указаны сравниваемые генотипы, *p* – значимость, *n* – количество пациентов, *vs* – в сравнении.

Установлено статистически значимое различие в окружности талии у лиц с абдоминальным ожирением ($p=0,00$), у носителей гомозиготного генотипа Thr/Thr она была наибольшей, чем у носителей других генотипов.

В этом исследовании мы изучили распространенность аллели Thr54 гена *FABP2* в якутской популяции и влияние гена *FABP2* (Ala54Thr) на ожирение (абдоминальное

ожирение) у якутов среднего возраста с ожирением и с нормальным ИМТ.

Ожирение и его негативные последствия быстро растут во всем мире. Генетические исследования должны быть сосредоточены на полиморфизме гена, кодирующего FABP, белок, участвующий в синтезе и метаболизме жира, чтобы выявить факторы, коррелирующие с ожирением. Всасывание жира является одним из наиболее важных факторов, лежащих в основе метаболического синдрома. Полиморфизм Ala54Thr гена *FABP2* увеличивает абсорбцию жирных кислот при приеме пищи; ген *FABP2*, несущий аллель Thr54, имеет двойную аффинность к жирным кислотам по сравнению с несущим аллель Ala54. Относительная частота полиморфизма Ala54Thr (*FABP2*) в нашем исследовании показала равновесие Харди-Вайнберга, что указывает на то, что эти пациенты были репрезентативной выборкой населения.

Накопление аллели Thr54 в якутской популяции, вероятно, является следствием адаптации к условиям жизни на территории Якутии. Резко континентальный климат и специфичная диета, вероятно, явились причиной высокой распространенности вариантов генов, участвующих в метаболизме липидов и углеводов. Недавние исследования выявили в якутской популяции высокую частоту аллели G полиморфизма I148M гена *PNPLA3*, ассоциированного с неалкогольной жировой болезнью печени. Последние исследования доказывают, что аллель G связана с адаптацией к холоду [12; 13].

Заключение. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что полиморфизм в гене *FABP2* был важным фактором, влияющим на генетически обусловленное абдоминальное ожирение у якутов, и, вероятно, накопление аллели Thr54 в популяции является следствием адаптации к холоду.

Список литературы

1. World Health Organization [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/> (дата обращения: 5.03.2023).
2. He W., Zhang S., Song A., Yang M., Jiao J., Allison D.B., et al. Greater abdominal fat accumulation is associated with higher metabolic risk in Chinese than in white people: an ethnicity study. *PLoS One*. 2013. V. 8(3). P. e58688. DOI: 10.1371/journal.pone.0058688.
3. Wahi G., Anand S.S. Race/ethnicity, obesity, and related cardio-metabolic risk factors: a life-course perspective. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2013. V. 7. P. 326-35.
4. Han T.K., So W.Y. Effects of FABP2 Ala54Thr gene polymorphism on obesity and metabolic syndrome in middle-aged Korean women with abdominal obesity. *Cent Eur. J. Public Health*. 2019. V. 27(1). P. 37-43. DOI: 10.21101/cejph.a5077.

5. Garcés Da Silva M.F., Guarín Y.A., Carrero Y., Stekman H., Núñez Bello M.L., Hernández C., Apitz R., Fernández-Mestre M., Camejo G. Postprandial Hypertriglyceridemia Is Associated with the Variant 54 Threonine FABP2 Gene. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2018. V. 5(3). P.47. DOI: 10.3390/jcdd5030047.
6. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., Киселева Т.А., Созинова Е.А., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей республики Татарстан. // *Медицинский альманах*. 2018. №6(57). С. 116-120.
7. Бородина С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2016. №13(2). С.7-13.
8. Yamauchi T., Hara K., Maeda S., Yasuda K., Takahashi A., Horikoshi M., et al. A genome-wide association study in the Japanese population identifies susceptibility loci for type 2 diabetes at UBE2E2 and C2CD4A-C2CD4B. *Nat Genet*. 2010. V. 42(10). P. 864-868.
9. Yun S.K., Kim C.H., Kim Y.S., Byun D.W., Suh K.I., Yoo M.H., et al. Association between FABP2 gene polymorphism and energy metabolism in normal Korean. *J. Korean Diabetes Assoc*. 1998. V. 22(4). P. 457-466.
10. Климова Т.М., Захарова Р.Н., Федоров А.И., Балтахинова М.Е., Аммосова Е.П., Федорова В.И. Полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 и метаболический синдром в якутской популяции // *Якутский медицинский журнал*. 2017. №3(59). С. 24-27
11. Takakura Y, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H, Yoshikawa T, et al. Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolic rate and visceral obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005. V. 67(1). P. 36-42.
12. Kurtanov Kh.A., Pavlova N.I., Diakonova A.T., Sydykova L.Ah., Markova S.V., Dodokhov V.V. PNPLA3 rs738409 polymorphism in Patients with Type 2 Diabetes and Concomitant Liver Pathology in Yakutia. *International Journal of Biomedicine*. 2020. V. 10(4). P. 438-441.
13. Павлова Н.И., Бочуров А.А., Алексеев В.А., Куртанов Х.А. Полиморфизмы rs738409 и rs2294918 гена PNPLA3 в популяции // *Якутский медицинский журнал*. 2022. № 2(78). С. 8-12.