

Научного сообщества по изучению микробиома человека) / Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Маев И.В. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024; № 34 (5): 111-135.

Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease (Recommendations of the Russian Gastroenterological Association, the Russian Scientific Medical Society of Therapists, the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases, the Scientific Community for the Study of the Human Microbiome) / V.T. Ivashkin, A.S. Trukhmanov, I.V. Mayev [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024; No. 34(5): 111-135.

3. Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. Роль микробиома в развитии болезней пищевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; № 26 (3): 11-16.

Evsyutina Yu.V., Ivashkin V.T. The Role of the Microbiome in the Development of Esophageal Diseases // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016; No. 26(3): 11-16.

4. Микробиота пищевода и желудка у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и здоровых добровольцев / Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; Т. 28. № 4: 36 - 46.

Microbiota of the esophagus and stomach in patients with gastroesophageal reflux disease and healthy volunteers / Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V. [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; T. 28. No. 4: 36-46.

5. Особенности клинических и эндоскопических проявлений ГЭРБ у пациентов на амбулаторном приеме / Турчина М.С., Лупанов М.И., Букреева М.В. [и др.] // Актуальные проблемы медицины. 2020; Т. 43, № 2: 187-195.

Features of clinical and endoscopic manifestations of GERD in outpatients / Turchina M.S., Lupanov M.I., Bukreeva M.V., Annenkova Zh.E. // Actual Problems of Medicine. 2020; 43(2): 187-195.

6. Zhang D., Liu S., Li Z., Wang R. Global, regional and national burden of gastroesophageal reflux disease, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. Annals of Medicine. 2022; 54(1): 1372-1384.

7. Frosali S., Pagliari D., Gambassi G., et al. How the Intricate Interaction among Toll-Like Receptors, Microbiota, and Intestinal Immunity Can Influence Gastrointestinal Pathology. Journal of Immunology Research. 2015; 2015: 489821.

8. Janovičová L., Holániová D., Vlková B., et al. Pre-Analytical Factors Affecting Extracellular DNA in Saliva. Diagnostics. 2024;14(3):249.

9. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. Gut. 1999; 45(2):172-180.

10. Yang L., Lu X., Nossa C.W., et al. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterology. 2009; 137: 588-597.

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, А.В. Крылов, С.К. Кононова, С.Д. Ефремова, С.И. Софонова, Х.А. Куртанов, А.Н. Романова

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНОВ *PNPLA3* И *GCKR*, ИХ ВЛИЯНИЕ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (677000, г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3): **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с., рук. лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7862-1876, solnishko_84@inbox.ru; **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., ORCID: 0009-0008-5414-4102, binbaher@mail.ru; **КРЫЛОВ Алексей Васильевич** – м.н.с., ORCID: 0009-0005-5977-5518, alexkrulovwork@gmail.com; **КОНОНОВА Сардана Кононовна** – к.б.н., гл.н.с., рук. отдела молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-2143-0021, konsard@rambler.ru; **ЕФРЕМОВА Светлана Дмитриевна** – м.н.с., ORCID: 0000-0002-5225-5940, esd64@mail.ru; **СОФРОНОВА Саргылана Ивановна** – к.м.н., гл.н.с., рук. научно-организационного и информационно-издательского отдела, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru; **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru; **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – к.м.н., вед. эксперт группы научно-исследовательской биотехнологической лаборатории отдела научно-технологического развития, ГАУ РС(Я) «Технопарк «Якутия» (677009, г. Якутск, ул. Труда, 1), ORCID: 0000-0002-2841-0357, hariton_kurtanov@mail.ru.

В статье представлено исследование по изучению частот вариантов генов *PNPLA3* и *GCKR* в выборках якутов, эвенков и русских. Всего участвовало 728 чел., проживающих в Республике Саха (Якутия) (331 якутов, 147 эвенков и 250 русских). Однонуклеотидные полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. В результате исследования установлены достоверные различия между исследованными выборками. По полиморфизму rs738409 гена *PNPLA3* якуты и эвенки аллель G составил 72-75% против 53% у русских. По полиморфизму rs2294918 протективный аллель A практически отсутствует у якутов (6,7%) и очень редок у эвенков (17%), популяция русских имеет значительно более высокую долю A (43%). По rs1260326 гена *GCKR*, рисковый аллель T оказался чаще у русских, чем у якутов и эвенков. По связанныму SNP rs780094 русские имеют более высокий процент, рискового аллеля A, около 48% против 40% у якутов и 44% у эвенков. Анализ неравновесия по сцеплению (LD) между парой полиморфизмов rs738409 и rs2294918 в гене *PNPLA3* показал крайне слабую связь этих SNP. Полиморфизмы rs780094 и rs1260326 *GCKR* продемонстрировали сильную сцепленность во всех трех исследованных выборках. У русских в выборке отмечена связь генотипа полиморфизма rs738409 *PNPLA3* с концентрацией триглицеридов, а полиморфизмы гена *GCKR* показали значимое влияние на активность АЛТ. Полученные данные согласуются с гипотезой, что некоторые патологические аллели закрепились у северных народов благодаря преадаптивным преимуществам, однако в современных условиях из благоприятных стали вредоносными.

Ключевые слова: *PNPLA3*, *GCKR*, НАЖБП, якуты, эвенки, русские

The article presents a study of the frequencies of *PNPLA3* and *GCKR* gene variants in samples of Yakuts, Evenks, and Russians. A total of 728 people living in the Sakha Republic (Yakutia) participated (331 Yakuts, 147 Evenks, and 250 Russians). Single nucleotide polymorphisms were determined by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis. The study revealed significant differences between the studied samples. For the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene, the G allele was 72-75% in Yakuts and Evenks versus 53% in Russians. For the rs2294918 polymorphism, the protective allele A is virtually absent in Yakuts (6.7%) and very rare in Evenks (17%), the Russian population has a significantly higher proportion of A (43%). For rs1260326 of the *GCKR* gene, the risk allele T was more common in Russians than in Yakuts and Evenks. For the associated SNP rs780094, Russians

have a higher percentage of the risk allele A, approximately 48% versus 40% in Yakuts and 44% in Evenks. Linkage disequilibrium (LD) analysis between the pair of polymorphisms rs738409 and rs2294918 in the *PNPLA3* gene showed an extremely weak association between these SNPs. Polymorphisms rs780094 and rs1260326 *GCKR* demonstrated strong linkage in all three studied samples. In the Russian sample, an association was noted between the genotype of the rs738409 *PNPLA3* polymorphism and the concentration of triglycerides, and polymorphisms of the *GCKR* gene showed a significant effect on ALT activity. The obtained data are consistent with the hypothesis that some pathological alleles became established in northern populations due to previous adaptive advantages, but in modern conditions, they have transformed from beneficial to harmful.

Keywords: *PNPLA3*, *GCKR*, *NAFLD*, Yakuts, Evenks, Russians

Для цитирования: Павлова Н.И., Бочуров А.А., Крылов А.В., Кононова С.К., Ефремова С.Д., Софонова С.И., Куртанов Х.А., Романова А.Н. Вариабельность генов *PNPLA3* и *GCKR*, их влияние на биохимические показатели у жителей Республики Саха (Якутия). Якутский медицинский журнал. 2025; 92(4): 34-39. <https://doi.org/10.25789/ YMJ.2025.92.07>

Введение. Популяции Республики Саха (Якутия) представляют уникальную модель для изучения генетико-экологических взаимодействий. Русские, эвенки и якуты, проживающие в этом регионе, отличаются генетическим фоном, историей и традиционными диетами, сформированными в условиях сурового климата и экстремальных экологических факторов. До середины XVII в. в Якутии отсутствовало земледелие, и питание коренных народов основывалось на продуктах животного и растительного происхождения [1]. С развитием индустриализации изменились исторически сложившиеся быт и питание населения, так традиционная белково-липидная диета сменилась на современную западную с преобладанием углеводов. Основным органом метаболизма пищевых веществ является печень. Потребление высококалорийных продуктов с высоким содержанием фруктозы приводит к увеличению циркулирующих триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), повышению уровня АЛТ, что, в свою очередь, приводит к инсулинерезистентности и накоплению висцерального и печеночного жира [8, 9].

Якутия является одним из неблагополучных регионов по заболеваниям печени, при этом коренное население более подвержено хроническим диффузным заболеваниям печени, чем пришлое [3]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из наиболее распространенных заболеваний печени в развитых и развивающихся странах, ее распространенность варьируется от 2,8% до 24% в разных популяциях. На ее долю приходится 60% от всех хронических заболеваний печени [12]. Так же до 15% всех случаев рака печени выявляют у пациентов с НАЖБП [2]. Основными причинами НАЖБП являются малоподвижный образ жизни, неправильное питание и генетический полиморфизм различных генов [13]. Так генетические варианты, уча-

ствующих в метаболизме липидов и глюкозы, rs738409 (C/G) в гене 3, содержащем домен пататин-подобной фосфолипазы (*PNPLA3*), rs780094 (G/A) и rs1260326 (C/T) в гене белка-регулятора глюкокиназы (*GCKR*), последовательно связаны с риском НАЖБП и печеночных осложнений НАЖБП.

Полиморфизм rs738409 гена *PNPLA3*, приводящий к замене изолейцина на метионин в позиции 148 белка (I148M), является самым известным генетическим детерминантом НАЖБП [17]. Вариант I148M нарушает функцию фермента адипонутрина (продукта гена *PNPLA3*), что ведет к накоплению липидов в гепатоцитах и ускоряет прогрессирование болезни. Ассоциация этого аллеля с НАЖБП подтверждена в различных популяциях мира, в т.ч. числе у китайцев, индийцев и малайзцев [18] и у народов Центральной Азии [4]. Помимо rs738409, в гене *PNPLA3* описан полиморфизм rs2294918, который сам по себе не связан напрямую с болезнью, но модифицирует эффект варианта I148M. Этот SNP локализован в том же гене и ассоциирован со сниженной экспрессией белка *PNPLA3* [5]. Носительство аллеля A по rs2294918 приводит к уменьшению количества активного фермента, что в некоторой степени ослабляет негативное влияние аллеля rs738409:G на накопление жира в печени [14].

Ген *GCKR*, кодирующий регулятор глюкокиназы, впервые был выявлен в числе ассоциированных с НАЖБП локусов в 2011 г. [16]. Наиболее изучены два связанных SNP: rs780094 и rs1260326 в экзоне гена *GCKR*. Неблагоприятными считаются аллели A в rs780094 [7] и T в rs1260326, эти варианты связаны с ослаблением функции регулятора глюкокиназы, что приводит к повышенной активности глюкокиназы и усиленному липогенезу в печени [15]. Снижение функции белка *GCKR* приводит к перераспределению метаболических потоков: усиливается синтез жирных кислот в печени, и спо-

собствует стеатозу, хотя парадоксально такие же аллели ассоциируются с пониженным уровнем глюкозы и повышенными триглицеридами в крови в популяционных исследованиях [10].

Целью настоящего исследования является сравнение частот полиморфизмов rs738409, rs2294918 гена *PNPLA3* и rs780094, rs1260326 гена *GCKR* в выборках якутов, эвенков и русских.

Материалы и методы. Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем» (ЯНЦ КМП). От всех добровольцев было получено информированное письменное согласие. Клиническая 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). Исследование включало 728 здоровых добровольцев, из них 331 якут (244 мужчины, средний возраст $46,5 \pm 0,78$ года, 87 женщин, средний возраст $51,8 \pm 1,18$ года), 147 эвенков (54 мужчины, средний возраст $49,9 \pm 2,68$ года, 93 женщины, средний возраст $51,1 \pm 2,1$ года) и 250 русских (90 мужчин, средний возраст $44,7 \pm 1,78$ года, 160 женщин, средний возраст $43,6 \pm 1,22$ года). Этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения, все испытуемые проживают в Республике Саха (Якутия). Генотипирование SNP проводили с помощью классической полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ЯНЦ КМП. Условия проведения амплификации области генов, содержащих полиморфные варианты с указанием последовательности олигонуклеотидных праймеров, используемой рестриктазы и длины рестракционных фрагментов, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Праймеры и ферменты рестрикции, используемые для выявления полиморфизмов генов *PNPLA3* и *GCKR*

Ген / SNP	Праймеры	Температура отжига (°C)	Эндонуклеаза рестрикции	Фрагменты рестрикции
<i>PNPLA3 rs2294918</i>	F: CCTCTAACGCCAACTTCCCTCC	66	Ama87 I	AA - 271 п.о.
	R: CCTCAAGTGACTCACAGACTC			GG - 160, 111 п.о.
<i>PNPLA3 rs738409</i>	F: TGGGCCTGAAGTCGAGGGT	66	BstF5 I	CC - 200, 133 п.о.
	R: CCGACACCAGTGCCCTGCAG			GG - 333 п.о.
<i>GCKR rs780094</i>	F: CATGTTGGCTAGGCTTGTGAG	62	Pci I	GG - 126, 176, 258 п.о.
	R: AGCTCACGCTGGAACCTCTG			AA - 302, 258 п.о.
<i>GCKR rs1260326</i>	F: TGCAGACTATAGTGGAGCCG	63	MspI	TT - 231 п.о. CC - 81, 150 п.о.

Соответствие распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и сравнение частот аллельных вариантов/генотипов проводили с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с поправкой Ийтса. Анализ неравновесия по сцеплению SNP изучали путем попарного сравнения r^2 и D с использованием программного обеспечения Haplovew (версия 4.2; Broad Institute, Кембридж, Массачусетс, США) [11].

Результаты и обсуждения. Сравнительный анализ распределения частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов *PNPLA3* и *GCKR*, установил достоверные различия между исследованными выборками (табл. 2).

По полиморфизму *rs738409* гена *PNPLA3* якуты и эвенки имеют крайне высокую долю аллеля G (с нарушенной функцией адипонутрина): 72-75% против 53% у русских. Более половины якутов (57,9%) и эвенков (51,5%) имели генотип GG, тогда как у русских GG встречается лишь у 40,5%. Статистически, различия частот *PNPLA3*: G между якутами и русскими значимы ($\chi^2 \approx 38,6$; $p < 0,001$), а между якутами и эвенками достоверной разницы нет ($p = 0,42$). Это подтверждает, что оба северных народа несут резко повышенную долю варианта *PNPLA3* 148M, в то время как у европейцев (русских) он существенно реже.

По второму локусу *PNPLA3* (*rs2294918*) аллель A, характеризуемый сниженной экспрессией белка, практически отсутствует у якутов (6,7%) и очень редок у эвенков (17%); популяция русских имеет значительно более высокую долю A (43%). Таким образом, защитный эффект варианта *rs2294918* практически отсутствует в группах якутов и эвенков, а у русских он выражен значительно сильнее.

В отличие от вышеперечисленных,

Таблица 2

Сравнение распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов *PNPLA3* и *GCKR* в исследованных популяциях

Популяция	Частота генотипов (%)			Частота аллели (%)		Chi-square	p
	CC	CG	GG	C	G		
<i>rs738409 PNPLA3</i>						38,62	0,00
якуты	7,9	34,2	57,9	25,0	75,0		
русские	33,5	25,9	40,5	46,5	53,5	0,66	0,42
якуты	7,9	34,2	57,9	25,0	75,0		
эвенки	7,6	40,9	51,5	28,0	72,0	20,07	0,00
эвенки	7,6	40,9	51,5	28,0	72,0		
русские	33,5	25,9	40,5	46,5	53,5	151,18	0,00
<i>PNPLA3 rs2294918</i>	AA	AG	GG	A	G		
якуты	0,4	12,5	87,1	6,7	93,3	18,67	0,00
русские	11,4	63,9	24,7	43,4	56,6		
якуты	0,4	12,5	87,1	6,7	93,3	45,02	0,00
эвенки	0,0	34,1	65,9	17,0	83,0		
эвенки	0,0	34,1	65,9	17,0	83,0	5,43	0,02
русские	11,4	63,9	24,7	43,4	56,6		
<i>GCKR rs780094</i>	AA	AG	GG	A	G		
якуты	17,1	45,4	37,5	39,8	60,2	1,04	0,31
русские	27,8	41,1	31,0	48,4	51,6		
якуты	17,1	45,4	37,5	39,8	60,2	0,99	0,32
эвенки	18,9	50,0	31,1	43,9	56,1		
эвенки	18,9	50,0	31,1	43,9	56,1	5,43	0,02
русские	27,8	41,1	31,0	48,4	51,6		
<i>GCKR rs1260326</i>	TT	CT	CC	T	C		
якуты	17,1	45,4	37,5	39,8	60,2	0,19	0,67
русские	25,3	46,2	28,5	48,4	51,6		
якуты	17,1	45,4	37,5	39,8	60,2	6,07	0,01
эвенки	11,4	53,0	35,6	37,9	62,1		
эвенки	11,4	53,0	35,6	37,9	62,1		
русские	25,3	46,2	28,5	48,4	51,6		

по варианту rs1260326 гена *GCKR* наоборот, аллель Т (ослабляющий функцию глюкокиназы и повышающий риск стеатоза) оказался чаще у русских, чем у якутов и эвенков. Различие между якутами и русскими по данному аллелю было статистически значимым ($p=0,02$). Аналогично, по связанным SNP rs780094 русские имеют более высокий процент, аллеля А, около 48% против 40% у якутов и 44% у эвенков.

Анализ неравновесия по сцеплению (LD) между парой полиморфизмов rs738409 и rs2294918 в гене *PNPLA3* показал крайне слабую связь этих SNP у представителей исследованных популяций. В выборках якутов, эвенков и даже русских наблюдалось низкое LD: значения D' составили всего 0,032, 0,131 и 0,045 соответственно, при фактически нулевом коэффициенте детерминации ($r^2 \approx 0,0$). Для сравнения, в мировых популяциях, по данным *1000 Genomes* [6], указанные SNP в *PNPLA3* находятся в почти полном сцеплении. Так, у африканцев $D' \approx 1$ при $r^2 \approx 0,015$; у американцев $D' \approx 0,98$, $r^2 \approx 0,242$; у восточных азиатов $D' \approx 1$, $r^2 \approx 0,12$; у европейцев $D' \approx 1$, $r^2 \approx 0,172$; у южноазиатских популяций $D' \approx 1$, $r^2 \approx 0,097$.

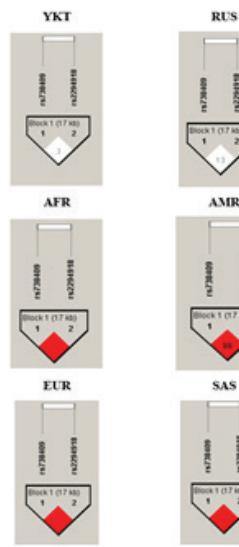
Таким образом, в исследованных выборках популяций якутов, эвенков и русских два варианта *PNPLA3* наследуются практически независимо, тогда как в крупных мировых популяциях между ними отмечается сильная связность по сцеплению (рисунок).

Полиморфизмы rs780094 и rs1260326 *GCKR* продемонстрировали сильную сцепленность во всех трех исследованных выборках, так у якутов и эвенков D' составил 1,0 при $r^2 \sim 0,8-0,99$, а у русских – D' = 0,898, $r^2 = 0,769$. Таким образом, в исследованных популяциях аллели этих двух SNP *GCKR* передаются практически как единый блок.

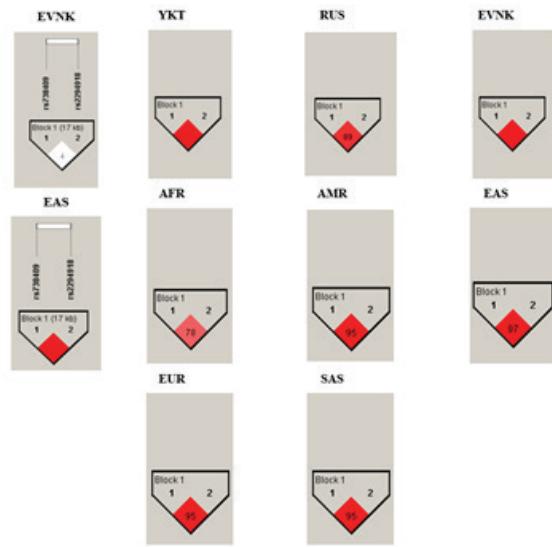
Сочетание аллелей двух вариантов *PNPLA3* (rs738409 и rs2294918) образует четыре возможных гаплотипа. Распределение частот этих гаплотипов демонстрирует заметные различия между якутами, эвенками, русскими и референсными популяциями мира (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в популяциях Якутии наиболее распространен гаплотип G-G. Среди русских наблюдается более равномерное распределение по некоторым гаплотипам: так, помимо G-G, заметные доли имеют гаплотипы C-G (30,9%) и G-A (23,9%). Гаплотип G-A практически отсутствует в основных мировых популяциях, напротив, у якутов и эвенков он присут-

Неравновесие по сцеплению в гене *PNPLA3*



Неравновесие по сцеплению в гене *GCKR*



Неравновесие по сцеплению в генах *PNPLA3* и *GCKR*. Цвет ячейки указывает на силу сцепления между SNP: красный – сильная связь ($D' = 1$, $LOD > 2$), белый – слабая связь ($D' < 1$, $LOD < 2$). Сокращения: YKT – якуты; RUS – русские; EVNK – эвенки; AFR – африканцы; AMR – американцы; EAS – восточные азиаты; EUR – европейцы; SAS – южные азиаты.

Таблица 3

Частота гаплотипов *PNPLA3* (rs738409–rs2294918) в популяциях Якутии и мира

Гаплотипы аллели rs738409- rs2294918	Частота гаплотипов							
	YKT (n=330)	RUS (n=178)	EVNK (n=138)	AFR (n=661)	AMR (n=347)	EAS (n=504)	EUR (n=503)	SAS (n=489)
G-G	0.701	0.281	0.599	0,118	0,482	0,350	0,226	0,246
C-G	0.228	0.309	0.235	0,778	0,306	0,468	0,404	0,526
G-A	0.052	0.239	0.122	0	0	0	0	0
C-A	0.019	0.171	0.044	0,104	0,210	0,182	0,371	0,228

Примечание. n – количество исследованных; YKT – якуты; RUS – русские; EVNK – эвенки; AFR – африканцы; AMR – американцы; EAS – восточные азиаты; EUR – европейцы; SAS – южные азиаты.

Таблица 4

Частота гаплотипов *GCKR* (rs780094–rs1260326) в популяциях Якутии и мира

Гаплотипы аллели rs780094- rs1260326	Частота гаплотипов							
	YKT (n=331)	RUS (n=250)	EVNK (n=147)	AFR (n=661)	AMR (n=347)	EAS (n=504)	EUR (n=503)	SAS (n=489)
G-C	0.580	0.489	0.568	0.851	0.628	0.512	0.579	0.792
A-T	0.417	0.449	0.378	0.076	0.350	0.469	0.400	0.191
G-T	0	0.025	0	0.018	0.012	0.012	0.010	0.009
A-C	0.003	0.037	0.054	0.055	0.010	0.007	0.010	0.007

Примечание. n – количество исследованных; YKT – якуты; RUS – русские; EVNK – эвенки; AFR – африканцы; AMR – американцы; EAS – восточные азиаты; EUR – европейцы; SAS – южные азиаты.

ствует (5,2% и 12,2% соответственно). В европейской выборке (EUR) примечательно высокая доля гаплотипа С–А (37,1%), который также достаточно часто встречается у южноазиатов (22,8%). У русских частота С–А составляет 17,1%, что заметно выше, чем у якутов (1,9%), но ниже, чем в европейской популяции. Таким образом, якуты и эвенки характеризуются преобладанием гаплотипа G–G и присутствием уникального для них гаплотипа G–A, тогда как у русских распределение гаплотипов *PNPLA3* ближе к европейскому типу.

Для гена *GCKR* комбинация аллелей полиморфизмов rs780094 и rs1260326 формирует также четыре гаплотипа. Однако в отличие от *PNPLA3*, у всех популяций наблюдаются лишь два основных гаплотипа, в то время как остальные два встречаются крайне редко (табл. 4).

По данным табл. 4, в каждой рассмотренной популяции основная доля (>90%) приходится на гаплотипы G–С и А–Т, а сочетания G–Т и А–С являются редкими минорными гаплотипами. Эти данные подтверждают, что две рассматриваемые замены в *GCKR* тесно связаны между собой: фактически во всех группах прослеживаются лишь две основные гаплотипные линии, тогда как рекомбинационные варианты (G–Т, А–С) эволюционно возникали редко и потому сохраняются с низкой частотой.

Для оценки функционального влияния генов была проведена стратификация средней величины биохимических показателей в исследованных выборках русских и эвенков в зависимости от генотипа по ряду полиморфизмов. Влияние варианта *PNPLA3* на биохимические параметры проявилось ожидаемым образом. У русских в выборке отмечена связь генотипа полиморфизма rs738409 *PNPLA3* с концентрацией триглицеридов, так носители неблагоприятного генотипа GG имели более низкий уровень ТГ (в среднем 1,6±0,9 ммоль/л), а носители благоприятного генотипа СС – более высокий ТГ (2,5±1,6 ммоль/л, $p=0,01$). Этот обратный эффект согласуется с известными данными о *PNPLA3* [18] вариант 148M способствует накоплению жира в печени, уменьшая секрецию ТГ в кровь, поэтому носители GG часто демонстрируют пониженный уровень циркулирующих триглицеридов на фоне выраженного стеатоза печени. У эвенков генотипы *PNPLA3* также влияли на показатели, хотя и не столь значительно. Например, средняя активность АСТ у

эвенков с генотипом GG была выше (31,1 Е/л) по сравнению с СС (24,8 Е/л), однако эта разница не была достоверно значимой ($p=0,06$). На уровень липидов генотип *PNPLA3* у эвенков существенно не влиял ($p>0,3$ для ТГ, холестерина), хотя наблюдалась также направленность, носители GG имели немного более низкий средний ТГ, чем носители СС.

В русской выборке полиморфизмы гена *GCKR* показали значимое влияние на активность АЛТ – ключевого фермента, отражающего степень поражения печени при НАЖБП. Носители рисковых аллелей имели существенно более высокий АЛТ. К примеру, среди русских средний АЛТ у носителей генотипа AA (rs780094) составил $19,2\pm11,6$ Е/л, в то время у генотипа GG – всего $13,5\pm5,3$ Е/л ($p<0,001$). Аналогичный эффект подтвержден для связанного варианта rs1260326: генотип TT ассоциирован с АЛТ $18,3\pm11,6$ Е/л против $\sim13,5$ Е/л при СС ($p=0,02$). У эвенков влияние *GCKR* на АЛТ и другие показатели не достигло статистической значимости. Например, по rs780094 у эвенков АЛТ был $\sim19\text{--}21$ Е/л для всех генотипов ($p=0,90$). Можно предположить, что при меньшей численности выборки эвенков ассоциации могли не проявиться, хотя у эвенков с генотипом TT по rs1260326 наблюдался несколько более высокий АЛТ, чем при СС, но не достигал значимой разницы.

Заключение. Совокупно генетический профиль якутов и эвенков по полиморфизмам rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* характеризуется повышенной долей аллелей, связанных с риском ожирения печени, а у русских частоты этих аллелей значительно ниже. Но при этом по полиморфизмам rs780094 и rs1260326 гена *GCKR*, у русских наблюдается более высокая доля аллелей с пониженной функцией глюкокиназы, чем у северных групп. При сравнении средних биохимических показателей в зависимости от генотипа, достоверные значения были выявлены только в выборке русских, что возможно связано с низкой вариабельностью генотипов у эвенков. Результаты исследования демонстрируют, как генетическая адаптация к экстремальным условиям среды может влиять на здоровье популяции в новых условиях. У якутов и эвенков длительная эволюция в условиях холода и ограниченного питания привела к закреплению аллелей, оптимизирующих накопление и использование энергии, которые в обстановке избытка калорий

стали факторами повышенной уязвимости к неалкогольной жировой болезни печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Башарин Г.П. История земледелия в Якутии: XVII в.–1917 г. Том. 1. Якутск: Якутское книжное изд-во; 1989. 348 с.
Basharin G.P. History of agriculture in Yakutia: XVII century - 1917. Vol. 1. Yakutsk: Yakut book publishing house; 1989. 348 p.
- Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как праотерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. // РМЖ. Медицинское обозрение. 2017. № 2 (1). С. 68–79.
Vovk E.I. Non-alcoholic fatty liver disease as a praetherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. RMJ Medical Review. 2017. No. 2 (1). P. 68–79.
- Тяптиргянова Т. М. Особенности клинического течения хронических диффузных заболеваний печени в условиях Крайнего Севера // Вестник Якутского государственного университета имени М.К. Аммосова. 2006. № 3 (4). С. 32–37.
Tyaptingyanova T. M. Features of the clinical course of chronic diffuse liver diseases in the Far North. Vestnik of the M.K. Ammosov Yakut State University. 2006. No. 3 (4). P. 32–37.
- Алияви А.Л., Собироева Г.Н., Каримов М.М. Ассоциация rs738409 Полиморфизма в гене *PNPLA3* с Nonalcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of BioMedicine 4(4) (Suppl 1) (2014) S8–S11.
4. Alyavi A.L., Sobirova G.N., Karimov M.M. Association of rs738409 Polymorphism in the *PNPLA3* Gene with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. International Journal of BioMedicine 4(4) (Suppl 1) (2014) S8–S11.
- Донати Б., Мотта Б.М., Пингиторе П., et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage. Hepatology. 2016 Mar;63(3):787–98. doi: 10.1002/hep.28370.
- Ensembl [Электронный ресурс]. / Ensembl genome browser: URL: <https://www.ensembl.org/index.html>.
- Фернандес Сильва Л., Вангирапу Ж., Кууласмаа Т., et al. An intronic variant in the *GCKR* gene is associated with multiple lipids. Sci Rep. 2019 Jul 15;9(1):10240. doi: 10.1038/s41598-019-46750-3.
- Федерико А., Росато В., Масароне М., et al. The Role of Fructose in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Old Relationship and New Insights. Nutrients. 2021 Apr 16;13(4):1314. doi: 10.3390/nut13041314.
- Fructose overconsumption causes dyslipidemia and ectopic lipid deposition in healthy subjects with and without a family history of type 2 diabetes. / Lê KA, Ith M, Kreis R, [et al.] //Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1760–5. doi: 10.3945/ajcn.2008.27336.
- Гао Х., Лю С., Чжоу З., et al. Association of *GCKR* Gene Polymorphisms with the Risk of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Coronary Artery Disease in a Chinese Northern Han Population. J Clin Transl Hepatol. 2019 Dec 28;7(4):297–303. doi: 10.14218/JCTH.2019.00030.
- Haplovie v. 4.2 [Электронный ресурс]: <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>.
- Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Nov;18(12):2650–2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.

13. Salari N., Darvishi N., Mansouri K., et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2021;125(21). <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00789-4>.
14. Schwartz BE, Rajagopal V, Smith C, et al. Discovery and Targeting of the Signaling Controls of PNPLA3 to Effectively Reduce Transcription, Expression, and Function in Pre-Clinical NAFLD/NASH Settings. *Cells*. 2020 Oct 7;9(10):2247. doi: 10.3390/cells9102247.
15. Sliz E, Sebert S, Würtz P, et al. NAFLD risk alleles in PNPLA3, TM6SF2, GCKR and LY-PLAL1 show divergent metabolic effects. *Hum Mol Genet*. 2018 Jun 15;27(12):2214-2223. doi: 10.1093/hmg/ddy124.
16. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with non-alcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011 Mar;7(3):e1001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324.
17. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Mar 20;5:9284. doi: 10.1038/srep09284.
18. Zain SM, Mohamed R, Mahadeva S, et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hum Genet*. 2012;131(7):1145-52. doi: 10.1007/s00439-012-1141-y.

DOI 10.25789/YMJ.2025.92.08

УДК 616.12

Д.О. Тураев, А.Г. Суденко, С.М. Дацнева

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА В СТРУКТУРЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

В статье проводится исследование по изучению влияния ранней кардиологической реабилитации на физическую функцию и клинические исходы у пациентов после протезирования митрального или аортального клапана. В исследование включены 20 пациентов (12 – в группе вмешательства, 8 – в контрольной группе), перенесших плановые операции на клапанах сердца. Группа вмешательства получала раннюю реабилитацию со 2-го дня после операции, включающую активизацию, ходьбу и упражнения по физической выносливости. Оценка проводилась до операции, при выписке и через 6 месяцев с использованием шкал SPPB, SF-12, 6MWT и HADS. Анализ выполнен в IBM SPSS Statistics 21.0. Результаты. Пациенты группы вмешательства продемонстрировали достоверное улучшение показателей физической функции (SPPB), выносливости (6MWT) и PCS по сравнению с контрольной группой. SPPB оказалась статистически значимым предиктором повторной госпитализации ($p = 0,017$) и смертности ($p = 0,006$) в течение 6 месяцев наблюдения. Ранняя кардиореабилитация безопасна, эффективна и может рассматриваться как обязательный этап лечения пациентов после протезирования клапанов. Необходимы дальнейшие исследования с расширенной выборкой для подтверждения долгосрочной эффективности программы.

Ключевые слова: кардиореабилитация, протезирование клапанов сердца, физическая функция, шестиминутный тест ходьбы, SPPB, прогноз, ранняя мобилизация

The article conducts a study on the effect of early cardiological rehabilitation on physical function and clinical outcomes in patients after mitral or aortic valve replacement. The study included 20 patients (12 in the intervention group, 8 in the control group) who underwent elective heart valve surgery. The intervention group received early rehabilitation from day 2 after surgery, including physical activity, walking, and endurance exercises. The assessment was performed before surgery, at discharge, and 6 months later using the SPPB, SF-12, 6MWT, and HADS scales. The analysis was performed in IBM SPSS Statistics 21.0. Results. The patients in the intervention group demonstrated significant improvements in physical function (SPPB), endurance (6MWT), and PCS compared with the control group. SPPB proved to be a statistically significant predictor of readmission ($p = 0.017$) and mortality ($p = 0.006$) during 6 months of follow-up. Early cardiac rehabilitation is safe, effective and can be considered as a mandatory stage of treatment for patients after valve replacement. Further studies with an expanded sample are needed to confirm the long-term effectiveness of the program.

Keywords: cardiac rehabilitation, prosthetic heart valves, physical function, six-minute walking test, SPPB, prognosis, early mobilization

Для цитирования: Тураев Д.О., Суденко А.Г., Дацнева С.М. Комплексная оценка эффективности ранней реабилитации после операций на клапанах сердца в структуре сердечно-сосудистой хирургии. Якутский медицинский журнал, 2025; 92(4): 39-45. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2025.92.08>

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8): **ТУРАЕВ Диёрбек Ойбек угли** – студент 6-го курса, turaev.diyor@mail.ru; **СУДЕНКО Анастасия Геннадьевна** – студент 6-го курса, a.sudenochnka@gmail.com;

ДАЦНЕВА Саида Магомедовна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России (367000, г. Махачкала, пл. им. Ленина, 1), datsievas83@mail.ru.

Введение. Кардиологическая реабилитация (КР) представляет собой многоуровневую систему вторичной профилактики, охватывающую физические тренировки, образовательные модули, психологическую поддержку, коррекцию образа жизни и рациональную медикаментозную терапию. Она направлена на восстановление физической работоспособности, стабилизацию эмоционального состояния и повышение общего качества жизни у пациентов с сердечно-

сосудистыми заболеваниями, в т. ч. после хирургических вмешательств на сердце. Особенно актуальной КР становится для пациентов, перенесших операции на клапанном аппарате сердца, поскольку именно в этой когорте отмечаются высокие риски развития постоперационных осложнений и функциональных ограничений [11]. Согласно международным исследованиям, участие в реабилитационных программах позволяет снизить общую смертность на 20–