

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Р. Гилязова, Е.А. Иванова, А.Н. Хасанова, Г.М. Хасанова, А.А. Измайлов, Р.Я. Сафиханов, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли, Д.А. Валишин, Р.Ф. Хуснарязанова, С.Ш. Галимова, Wang Guoqing, Huang Honglan, Pan Jiahui, Shao Tong, Yao Haochen, Wang Wenfang, В.Н. Павлов, Э.К. Хуснутдинова

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1127327 ГЕНА-МИШЕНИ МИКРОРНК-146А CCDC6 С ПОНИЖЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ВОЛГО-УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА РОССИИ

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.01

УДК 616.9:616.61–002.151 (07)

ГИЛЯЗОВА Ирина Ришатовна – к.б.н., доцент, с.н.с. Ин-та биохимии и генетики Уфимского ФИЦ РАН, доцент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, gilyasova_irina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9499-5632; **ИВАНОВА Елизавета Алексеевна** – к.б.н., н.с. ИБГ УФИЦ РАН, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>; ФГБОУ ВО «Башкирский ГМУ» Минздрава России: **ХАСАНОВА Алия Наилевна** – ассистент кафедры инфекционных болезней, **ХАСАНОВА Гузель Миргасимовна** – д.м.н., проф., ORCID 0000-0001-7255-5302, **ИЗМАЙЛОВ Адель Альбертович** – д.м.н., проф., ORCID 0000-0002-8461-9243, **ГАРЕЕВ Ильгиз Фанилевич** – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, ORCID 0000-0002-4965-0835, **БЕЙЛЕРЛИ Озал Арзуман оглы** – к.м.н., ассистент кафедры онкологии, ORCID 0000-0002-6149-5460, **ВАЛИШИН Дамир Асхатович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, ORCID 0000-0002-1811-9320, **ХУСНАРИЗАНОВА Рауза Фазыловна** – к.м.н., доцент, **ГАЛИМОВА Саида Шамильевна** – ассистент кафедры терапии и сестринского дела, ORCID 0000-0002-7865-8326, **ПАВЛОВ Валентин Николаевич** – д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой, ORCID: 0000-0003-2125-4897, **САФИХАНОВ Ришат Яхьяевич** – к.б.н., доцент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» (Бирский филиал); Цзилиньский университет, Чанчунь, провинция Цзилинь, Китай: **Wang Guoqing** – Ph.D., проф., **Honglan Huang** - Ph.D., проф., **Jiahui Pan** – ординатор, **Tong Shao** – Ph.D., **Haochen Yao** – Ph.D., **Wenfang Wang** – ординатор; **ХУСНУТДИНОВА Эльза Камилевна** – д.б.н., проф., чл.-корр. РАО, директор Института биохимии и генетики УФИЦ РАН, ORCID: 0000-0003-2987-3334.

Проведен анализ ассоциации полиморфных вариантов генов-мишеней, являющихся обильными для микроРНК-146а, микроРНК-218, микроРНК-410, микроРНК-503, играющих роль в патогенезе геморрагической лихорадки, у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), инфицированных PUUV. Установлено, что генотип rs1127327*AA гена *CCDC6* ассоциирован с понижением риска развития тяжелой формы заболевания. Необходимы дальнейшие исследования сети генов, являющихся мишенями различных микроРНК, для выяснения молекулярных механизмов, способных оказывать влияние на возникновение и развитие ГЛПС.

Ключевые слова: микроРНК, гены-мишени, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

An analysis of the association of polymorphic variants of target genes common for miRNA-146a, miRNA-218, miRNA-410, miRNA-503 playing a role in the pathogenesis of HFRS in patients with hemorrhagic fever infected with PUUV was conducted. It has been revealed that the genotype rs1127327*AA of the *CCDC6* gene is associated with a reduced risk of severe disease form. Further studies of the network of genes as targets of various miRNAs are needed to elucidate the molecular mechanisms that can influence the onset and development of HFRS.

Keywords: miRNA, target genes, hemorrhagic fever with renal syndrome.

Введение. Ортохантавирусы (семейство *Hantaviridae*, отряд *Orthohantavirus*) представляют собой оболочечные вирусы с целью РНК, которые принадлежат к наиболее широко распространенным зоонозным вирусам, переносимым грызунами [10]. Эти вирусы являются этиологическими агентами двух клинических форм болезней человека: геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Евразии и хантавирусного сердечно-легочного синдрома в Америке. Ежегодно во всем мире регистрируется от 150 000 до 200 000 случаев ортохантавирусной болезни, при этом большинство случаев ГЛПС происходит в Азии, в основном в Китае [7]. В Российской Федерации ГЛПС занимает ведущее место среди всех природно-очаговых заболеваний человека. На Дальнем Востоке России ежегодная заболева-

емость ГЛПС вызывается двумя ортохантавирусами: Hantaan (генетические варианты Дальнего Востока и Амура) и Seoul [6]. Вирус Пуумала (PUUV) является основным хантавирусом, вызывающим геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, в Европе. Число пациентов с диагнозом ГЛПС в Европе увеличивается и составляет более 3000 случаев в год [10]. Почти 90% всех зарегистрированных в РФ случаев заражения ГЛПС приходится на Приволжский федеральный округ (ПФО). Особенно высокие показатели отмечены в Республике Башкортостан – это самый крупный очаг ГЛПС в Приволжском федеральном округе [6]. Несмотря на многочисленные попытки исследований данного заболевания, патогенез вирусных геморрагических лихорадок остается в значительной степени неизвестным. Считается, что

течение и исход заболевания зависят от вирусной нагрузки, генетического профиля пациентов и иммунного ответа [7]. В настоящее время ведутся активные исследования для устранения пробелов в знаниях о патогенезе ГЛПС. До сих пор не существует тест-систем для прогноза течения заболевания, которые бы обладали высокой точностью, чувствительностью и специфичностью. Перспективными маркерами в этом отношении могут быть микроРНК, представляющие собой эндогенно экспрессируемые молекулы РНК длиной 18-22 нуклеотидов, которые подавляют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем связывания с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишеней и играют существенную роль в различных биологических процессах, включая клеточный цикл, апоптоз, пролиферацию и дифференцировку клеток. Хотя в последние годы ведутся активные исследования роли микроРНК при различных вирусных инфекциях, существует всего несколько публикаций, посвященных изучению роли циркулирующих РНК и микроРНК при вирусной инфекции Hantaan. Выявлен ряд микроРНК (miR-146a, miR-410, miR-218, miR-503), которые могут принимать участие в патогенезе ГЛПС [4, 8, 9, 11]. Известно, что изменение характера взаимодействия микроРНК с сайтом связывания в результате однонуклеотидной замены может способствовать изменению экспрессии генов-мишеней, задействованных в возникновении и развитии различных заболеваний [1], в связи с этим большое внимание ученых уделяется определению генов-мишеней для каждой микроРНК.

Цель исследования – проанализировать полиморфные варианты в генах-мишенях, являющихся общими для микроРНК-146a, микроРНК-218, микроРНК-410, микроРНК-503, играющих роль в патогенезе ГЛПС, для поиска маркеров риска развития ГЛПС.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 86 чел. со среднетяжелой и 88 больных тяжелой формами ГЛПС и 115 здоровых индивидов. Все пациенты были госпитализированы в инфекционные больницы г. Уфы с 2018 по 2021 г. и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГЛПС был основан на клинических данных (лихорадка > 38°C, острое повреждение почек, тромбоцитопения) и был подтвержден серологически. Образцы крови пациентов собирались во время госпитализации

(в основном в олигурическом периоде). Согласно собранным анамнестическим данным, ни один из пациентов до сбора крови не получал противовирусное лечение. Все пациенты с ГЛПС инфицированы PUUV. ДНК пациентов с ГЛПС выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Мишени микроРНК определяли с помощью базы данных mirdsnp (<http://mirdsnp.ccr.buffalo.edu/search.php#>). На первом этапе мы провели анализ всех возможных мишеней для каждой микроРНК в отдельности - микроРНК-146a, микроРНК-218, микроРНК-410 и микроРНК-503, и установили, что полиморфные варианты гена *CCDC6* являлись «перекрывающимися» мишенями для всех вышеперечисленных микроРНК. Выбранные для исследования полиморфные локусы, общие для всех микроРНК мишени, были прогенотипированы методом аллельной дискриминации Taq-man на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. Результаты каждой аллельной

дискриминации были проанализированы с использованием программного обеспечения CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. При попарном сравнении частоты генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц использовался критерий χ^2 (P) для таблицы сопряженности 2x2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты и обсуждение. На основании данных проведенного анализа в исследование были включены следующие полиморфные варианты гена *CCDC6* - rs1127327, rs3802695, rs10821594, rs11540401, rs16914105. Распределение частоты генотипов по всем полиморфным локусам соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Клинические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в табл. 1.

В результате сравнения частоты аллелей и генотипов между выборкой больных ГЛПС с тяжелой формой и контрольной группой здоровых индивидов было установлено, что генотип

Таблица 1

Клинические проявления олигурического периода ГЛПС в зависимости от тяжести течения заболевания

Симптом	Форма болезни				Всего	
	среднетяжелая		тяжелая			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Олигоанурия	84	97,7	88	100	74	84
Слабость	86	100	88	100	88	100
Боли в пояснице	84	97,6	88	100	86	97,7
Боль в животе	57	66,3	80	90,9	67	75,7
Тошнота, рвота	52	60,4	87	98,9	67	76,1
Петехиальная сыпь	36	41,9	73	83	52	59,3
Геморрагическая энантема	39	45,3	71	80,7	53	59,1
Кровоизлияния в местах инъекций	17	19,7	67	76,1	39	44,3
Кровоизлияния в склеры	6	6,9	15	17	9	10,2
Носовое кровотечение	4	4,7	21	23,9	11	12,5
Микрогематурия	86	100	88	100	88	100
Макрогематурия	7	8,1	22	25	12	13,6
Протеинурия	86	100	88	100	88	100

Таблица 2

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфного локуса rs1127327 гена *CCDC6* в группе пациентов с ГЛПС и контроле

Генотип, аллель	Больные		Контроль		χ^2	P-value	OR	95% CI
	n	%	n	%				
AA	3	3,4	14	12	4,99	0,025	3,9	1,09-14,1
AC	43	48,9	44	38	2,29	0,13	0,65	0,37-1,1
CC	42	47,7	57	50	0,06	0,79	1,07	0,6-1,8
A	49	27,8	72	31,3	0,57	0,45	0,84	0,55-1,3
C	127	72,2	158	68,7	0,57	0,45	1,18	0,76-1,8

Примечание. OR – отношение шансов, 95% CI – нижняя и верхняя границы 95%-ного доверительного интервала для OR, p-value – уровень значимости критерия.

AA полиморфного локуса rs1127327 гена *CCDC6* ассоциирован с пониженным риском развития тяжелой формы заболевания (OR=0,25; CI95%=0,07-0,9; p=0,03), тогда как генотип CC демонстрировал лишь небольшое снижение частоты встречаемости в группе больных по сравнению с контролем и не являлся маркером риска развития ГЛПС (p>0,05, табл.2). Анализ распределения полиморфных вариантов rs3802695, rs10821594, rs11540401, rs16914105 в гене *CCDC6* у пациентов с ГЛПС и контрольных индивидов не выявил каких-либо статистически значимых результатов (p>0,05). Ген *CCDC6*, являющийся мишенью всех изученных микроРНК, в том числе микроРНК-146а, расположен на длинном плече хромосомы 10 (10q21) и содержит 9 экзонов, которые кодируют транскрипт размером 3 КБ, демонстрирующий открытую рамку считывания (ORF) из 475 аминокислот. Промотор гена *CCDC6*, расположенный в 259 п.н. выше сайта АТГ, управляет его экспрессией в различных тканях человека. Белок *CCDC6* представляет собой повсеместно экспрессируемый проапоптотический белок. *CCDC6* фосфорилируется в точке Т434 киназой АТМ, которая стабилизирует белок в ядре в ответ на повреждение ДНК. Потеря области *CCDC6*, распознаваемой киназой АТМ, или полный дефицит белка определяет увеличение выживаемости клеток, позволяет синтезировать ДНК и способствует переходу к митозу после воздействия генотоксического стресса [2]. В настоящее время влияние полиморфного варианта rs1127327 на экспрессию miR-146a не описано, однако известно, что, к примеру, полиморфизм G/C (rs2910164) в последовательности pre-miR-146a снижает количество пре- и зрелой miR-146a при наличии аллеля С в 1,9 и 1,8 раза соответственно, по сравнению с аллелем G. Доказано также, что аллель С препятствовал связыванию ядерного фактора с pre-miR-146a, а уменьшение miR-146a приводило к менее эффективному ингибированию генов-мишеней, участвующих в комплексе Toll-подобных рецепторов и пути передачи сигналов цитокинов (TRAF6, IRAK1) и *CCDC6* [3].

Хорошо известно, что miR-146a участвует во врожденном иммунитете и воспалительных реакциях при вирусной инфекции. Тем не менее практически ничего не известно о влиянии miR-146a на инфекцию, вызываемую вирусом PUUV, и о молекулярных механизмах, посредством которых такое влия-

ние происходит. Ранее исследователи продемонстрировали, что живой вирус Hantaan способен индуцировать экспрессию miR-146a, NFκBp65 и нижестоящих провоспалительных цитокинов. Согласно литературным данным, промотор miR-146a имеет два сайта связывания с NF-κB, поэтому предполагают, что NF-κB-зависимая экспрессия miR-146a может быть регулятором врожденных иммунных ответов [8]. Qing-Zhou Chen с соавт. пришли к выводу, что NF-κB-зависимая индукция miR-146a также встречается при хантавирусной инфекции, поскольку белки HTNV NP/GP способствовали промоторной активности miR-146a и NF-κB [8].

Известно также, что miR-146a подавляет экспрессию IFN-β. Интерфероны могут предоставить первостепенную защиту от вирусных инфекций у позвоночных, а активированный NF-κBp65 может напрямую определять раннюю продукцию IFNβ после вирусной инфекции. Показано, что miR-146a регулирует IFN типа I посредством отрицательной обратной связи через NF-κB. Известно также, что высокие дозы вируса Hantaan подавляли секрецию интерферона, а вирус ANDV- и вирус SNV-кодируемые белки обладали потенциальной способностью ингибировать индукцию IFN-β и сигнальную трансдукцию [13]. Gn-белки тульского хантавируса (TULV), ANDV и хантавируса Нью-Йорка-1 (NY-1V), но не PHV, подавляют продукцию IFN-β путем ингибирования фосфорилирования IRF3 через киназу TBK1 на ранней стадии вирусной инфекции [5], что также способствует репликации HTNV. Влияние вируса Puumala на секрецию IFN не изучено, но можно предположить, что описанный механизм является универсальным, так как многие вирусы могут способствовать репликации и пролиферации вирусов путем ингибирования секреции IFN в клетках-хозяевах [8].

MiR-146 человека встречается в двух разных формах: miR-146a, локализуемая на хромосоме 5q33, и miR-146b, находящаяся на хромосоме 10q24. Поскольку зрелые формы различаются только на 2 нуклеотида, многие из предсказанных генов-мишеней являются общими для обоих микроРНК, но каждый имеет и специфические мишени, уникальные для конкретной микроРНК. Две родственные miR-146 регулируются по-разному, причем miR-146a (но не miR-146b) сильно индуцируется липополисахаридом. Предполагается, что miR-146

играет роль в Toll-подобном рецепторе и передаче сигналов цитокинов и, следовательно, в иммунном ответе, и есть доказательства того, что miR-146a регулируется NF-κB [12].

Заключение. В данном исследовании показано, что генотип AA полиморфного локуса rs1127327 гена *CCDC6*, являющийся общей мишенью нескольких микроРНК, ассоциирован с понижением риска развития ГЛПС у пациентов из Башкортостана (OR=0,25; CI95%=0,07-0,9; p=0,03). Тем не менее необходимы дальнейшие исследования сети генов, являющихся мишенями различных микроРНК, для выяснения молекулярных механизмов, способных оказывать влияние на возникновение и развитие ГЛПС.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и ГФЕН в рамках научного проекта № 21-515-53017 ГФЕН.

Литература

1. Роль генов микроРНК участников VHL-HIF1α пути в развитии светлоклеточного рака почки / В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова, А.А. Измаилов [и др.] // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6. – № 4. – С. 36-41.
2. The role of miRNA genes participating in VHL-HIF1α in clear cell renal cell carcinoma / V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova, A.A. Izmailov [et al.] // Bulletin of Urology. – 2018 – Vol.6 (4). – С.36-41. (In Russ.)
3. *CCDC6*, a gene product in fusion with different protooncogenes, as a potential chemotherapeutic target / A. Laxmi, P. Gupta, J. Gupta // Cancer Biomark. – 2019. – Vol.24 (4). – P.383-393. Doi: 10.3233/CBM-181601.
4. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma / K. Jazdzewski, E.L. Murray, K. Franssila [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol.105(20). – P.7269-74. Doi: 10.1073/pnas.0802682105
5. Exosomal miR-145-5p derived from orthohantavirus-infected endothelial cells inhibits HTNV infection / X. Wang, Q.Z. Chen, Y.X. Zan [et al.] // FASEB J. – 2020 – Vol.34(10). – P.13809-13825.
6. Hantavirus GnT elements mediate TRAF3 binding and inhibit RIG-I/TBK1- directed beta interferon transcription by blocking IRF3 phosphorylation / V.S. Matthyys, V. Cimica, N.A. Dalrymple [et al.] // J. Virol. – 2014. - Vol.88. – P. 2246-2259. Doi:10.1128/JVI.02647-13.
7. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia / E.A. Tkachenko, A.A. Ishmukhametov, T.K. Dzagurova [et al.] // Research letters – 2019. – P.2325-2328.
8. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture / H. Jiang, H. Du, L.M. Wang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2016. – Vol. 6. – P.1-11. Doi: 10.3389/fcimb.2016.00001.
9. HTNV-induced upregulation of miR-146a in HUVECs promotes viral infection by modulating pro-inflammatory cytokine release / Q.Z. Chen, F. Luo, M.X. Lu [et al.] // W.Biochem Biophys Res Commun. – 2017 – Vol.493(1). – P:807-813.

9. MicroRNAs, the Link Between Dengue Virus and the Host Genome / Y. Su, T.Lin, C. Liu [et al.] // Front. Microbiol. – 2021. – Vol. 12. – 714409. Doi:10.3389/fmicb.2021.714409

10. Molecular Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus / N. Lagerqvist, Å. Hagström, M. Lundahl [et al.] // J Clin Microbiol. – 2016. – Vol.54 (5).

– P.1335-1339. Doi: 10.1128/JCM.00113-16.

11. RNA-Seq revealed a circular RNA-microRNA-mRNA regulatory network in Hantaan virus infection / S. Lu, N. Zhu, W. Guo [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – Mar 13;10:97

12. TBK1 recruitment to STING activates both IRF3 and NF-kappaB that mediate immune defense against tumors and viral infections /

S. Yum, M. Li, Y. Fang [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2021. – Vol. 6. – P.118 - 132. Doi: 10.1073/pnas.2100225118.

13. The long noncoding RNA NEAT1 exerts antihantaviral effects by acting as positive feedback for RIG-I signaling / H. Ma, P. Han, W. Ye [et al.] // Journal of Virology. – 2017. – Vol. 91. – №. 9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02250-16>.

DOI 10.25789/YMJ.2022.78.02

УДК 575.176

Н.И. Павлова, А.А. Бочуров, В.А. Алексеев, Х.А. Куртанов ПОЛИМОРФИЗМЫ RS738409 И RS2294918 ГЕНА *PNPLA3* В ПОПУЛЯЦИИ ЯКУТОВ

В статье представлена частота полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs2294918 и rs738409) у якутов, проживающих на территории Республики Саха (Якутия).

В исследованной нами выборке якутов чаще встречались два диплотипа: [GG][GG] и [CG][GG]. Эти диплотипы несут мутантный аллель G (rs738409) и не несут аллель A (rs2294918), который имеет ослабляющий эффект на 148M, что в свою очередь способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Полученные данные о частоте маркеров rs738409 и rs2294918 гена *PNPLA3* могут быть использованы в диагностике подверженности неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита для исследования генетических механизмов адаптации человека к холоду, а также формирования групп риска по данным заболеваниям.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, НАЖБП, *PNPLA3*, печень.

The article presents the frequency of polymorphic variants of the *PNPLA3* gene (rs2294918 and rs738409) in Yakuts (n=150) living in the Republic of Sakha (Yakutia).

In the studied sample of Yakuts, two diplotypes [GG][GG] and [CG][GG] are more common. These diplotypes carry the mutant allele G (rs738409) and do not carry the A allele (rs2294918), which has weakening effect on 148M, which in turn promotes the accumulation of triglycerides in hepatocytes. The data obtained on frequencies of the markers rs738409 and rs2294918 of the *PNPLA3* gene can be used in the diagnosis of susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) to study the genetic mechanisms of human adaptation to cold, as well as the formation of risk groups for these diseases.

Keywords: gene, polymorphism, NAFLD, *PNPLA3*, liver

Введение. Якутия является самым холодным регионом России, территория ее находится в зоне вечной мерзлоты. Организм коренных жителей приспособился к проживанию в суровых климатических условиях [4]. Но в современном мире люди живут в теплых домах, обеспечены теплой одеждой, тем самым подвергаются минимальному влиянию холода на организм. Кроме изменения влияния температуры на организм коренного населения, с развитием сельского хозяйства и дорожных сообщений, изменился и рацион. Всего несколько поколений назад основу рациона составляли в основном белковые и липидные продукты (мясо, рыба, молочные продукты), в современных же условиях основу рациона составляют

углеводные продукты (картофель, макаронные и мучные изделия, рис, гречка и т.д.). Если до недавнего времени у коренного населения традиционная пища с высоким содержанием жиров считалась полезной для организма, в частности для поддержания тепла, то на данный момент эта пища стала основным источником различных метаболических заболеваний, в число которых входят сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и др. [5].

НАЖБП характеризуется изменением тканей печени из-за избыточного отложения жировых капель в гепатоцитах. Если до индустриализации и применения современных подходов к поддержанию тепла в организме этот накапливаемый жир под воздействием холода преобразовывался в энергию для выработки тепла, то на данный момент он приводит к различным патологическим изменениям в печени.

Многие зарубежные и отечественные исследователи указывают, что полиморфизм rs738409 гена *PNPLA3* является основным детерминантом печеночного жира и влияет на развитие и прогрессирование НАЖБП [1, 7]. Вариант G (rs738409) гена *PNPLA3* приводит к накоплению триглицеридов в

гепатоцитах. Полиморфизм rs2294918 гена *PNPLA3* снижает экспрессию белка *PNPLA3*, уменьшая влияние варианта G (rs738409) на предрасположенность к стеатозу и повреждению печени [8].

Нами ранее обнаружена высокая частота аллеля G (rs738409) гена *PNPLA3* в якутской популяции (73 %) [3]. Механизм адаптации к холоду, такой как накопление жира в печени, вероятно, оставил свой след в генофонде якутов, в частности в генах, оказывающих свое влияние на метаболизм. В связи с этим **целью** нашего исследования было изучение распределения частоты аллелей, генотипов, гаплотипов и диплотипов полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs2294918 и rs738409) у якутов.

Материалы и методы исследования. Генотипирование полиморфизмов rs2294918 и rs738409 гена *PNPLA3* было проведено в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК 150 здоровых добровольцев из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии»

Якутский научный центр комплексных медицинских проблем: **ПАВЛОВА Надежда Ивановна** – к.б.н., в.н.с.– руковод. лаб., solnishko_84@inbox.ru, **БОЧУРОВ Алексей Алексеевич** – м.н.с., binbaher@mail.ru, **АЛЕКСЕЕВ Владислав Амирович** – м.н.с. Арктического медицинского центра, vldslvalexseev@gmail.com, **КУРТАНОВ Харитон Алексеевич** – с.н.с. ИБПК СО РАН – обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ ЯНЦ СО РАН, hariton_kurtanov@mail.ru.