

in *endocrinology*. 2023; 14: Art. 1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.

11. Bilski J., Pierzchalski P., Szczepanik M., et al. Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. *Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines*. *Cells*. 2022; 11(1): Art. 160. doi: 10.3390/cells11010160.

12. Dowling L., Duseja A., Vilaca T., et al. MicroRNAs in obesity, sarcopenia, and commonalities for sarcopenic obesity: a systematic review. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2022; 13(1): 68-85. doi: 10.1002/jcsm.12878.

13. Wiedmer P., Jung T., Castro J.P., et al. Sarcopenia - Molecular mechanisms and open questions. *Ageing research reviews*. 2021; 65: Art. 101200. doi: 10.1016/j.arr.2020.101200.

14. Wei S., Nguyen T.T., Zhang Y., et al. Sarcopenic obesity: epidemiology, pathophysiology, cardiovascular disease, mortality, and management. *Frontiers in endocrinology*. 2023; 14: Art. 1185221. doi: 10.3389/fendo.2023.1185221.

15. Esmaili F., Abolhasani M., Zabihi-Mah-

moudabadi H., et al. Exosomes isolated from metabolically unhealthy normal weight and overweight phenotypes deteriorate the ER/PR positive breast cancer behavior. *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2023; 23(1): 533-544. doi: 10.1007/s40200-023-01295-1.

16. Jiang H., Li H. Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): Art. 149. doi: 10.1186/s12885-021-07860-2.

17. Justo B.L., Jasiulionis M.G. Characteristics of TIMP1, CD63, and β 1-Integrin and the Functional Impact of Their Interaction in Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22(17): Art. 9319. doi: 10.3390/ijms22179319.

18. Драпкина О.М., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы. *Профилактическая медицина*. 2021; 24(1): 73-78. doi: 10.17116/profmed20212401173. / Драпкина О.М., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., et al.

Sarcopenic obesity: patterns and paradoxes. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021; 24(1): 73-78 (In Russian).

19. Welsh J.A., Goberdhan D.C.I., O'Driscoll L. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2024; 13(2): Art. e12404.

20. Asthana P., Wong H.L.X. Preventing obesity, insulin resistance and type 2 diabetes by targeting MT1-MMP. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. 2024; 1870(4): Art. 167081. doi: 10.1016/j.bbdis.2024.167081.

21. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Хорошуннова Е.А. и др. Композиционный состав тела при саркопении у лиц среднего возраста. *Терапевтический архив*. 2022; 94(10): 1149-1154 / Samoilova I.G., Matveeva M.V., Khoroshunova E.A., et al. Body composition in sarcopenia in middle-aged individuals. *Clinical therapeutics*. 2022; 94(10): 1149-1154 (In Russian). doi: 10.26442/00403660.2022.10.201878.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Спирина Л.В., Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В. – концепция и дизайн исследования; Баркышева А.А., Кискидосов С.В., Сваровский Д.А. – сбор и обработка материала; Юнусова Н.В., Шулико Л.М. – статистический анализ данных, написание текста; Огиуехи И.Д., Шукюрова М.П., Рагимов А.И., Какурина Г.В. – научное редактирование.

Сведения об авторах. Спирина Людмила Викторовна – д-р мед. наук, проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; вед. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>, spirinalv@mail.ru; Баркышева Аржана Аржановна – ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0005-2068-003>; Кискидосов Станислав Вячеславович – студент 5 курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0008-5265-9161>; Сваровский Дмитрий Андреевич – ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, аспирант лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-8985-009X>; Юнусова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; гл. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ; Шулико Людмила Михайловна – лаборант кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-5299-2097>; Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии, руководитель центра клинических исследований ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; Матвеева Мария Владимировна – д-р мед. наук, проф. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>; Огиуехи Икпонмвоза Джуде – аспирант кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0003-9465-0089>; Шукюрова Марьям Паша кызы – студентка 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0001-3230-9470>; Рагимов Амин Интигам оглы – студент 5 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0001-9813-3236>; Какурина Гелена Валерьевна – д-р мед. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; ст. науч. сотр. лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, <https://orcid.org/0000-0002-4506-9429>

Поступила: 09.12.2025 / Принята к публикации: 11.02.2026



DOI 10.25789/YMJ.2026.93.08

УДК 575.176

Генетические детерминанты сахарного диабета 2 типа: роль полиморфизмов генов *FABP2*, *PNPLA3*, *FADS1*, *LEPR* и *GCKR* у русских и якутов

Н.И. Павлова¹, А.А. Бочуров¹, А.В. Крылов¹, С.К. Кононова¹, С.Д. Ефремова¹,
С.И. Софронова¹, Х.А. Куртанов²

¹ ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», ул. Ярославского, 6/3, г. Якутск, 677000, Россия

² ГАУ «Технопарк «Якутия», пр. Ленина, 1, г. Якутск, 677000, Россия

Аннотация. Проведен сравнительный анализ роли полиморфизмов генов, ассоциированных с метаболизмом липидов и глюкозы (*FABP2* rs1799883, *PNPLA3* rs738409, *FADS1* rs174537, *LEPR* rs1137101, *GCKR* rs780094), в развитии сахарного диабета 2 типа (СД2) в

русской (n=179) и якутской (n=446) популяциях Республики Саха (Якутия) методом случай-контроль. С помощью ПЦР-ПДРФ генотипирования и статистического анализа установлены достоверные межпопуляционные различия в распределении аллелей генов *FABP2*, *PNPLA3*, *FADS1* и *LEPR*, отражающие их возможную адаптацию к различным условиям среды. Выявлена выраженная этническая специфичность для полиморфизма *FABP2* Ala54Thr: у якутов гетерозиготный генотип Ala/Thr, возможно, является фактором риска СД2 (ОШ=1,68; p=0,01), а гомозигота Thr/Thr — протективным вариантом (ОШ=0,51; p<0,001), тогда как в русской выборке значимой ассоциации не обнаружено. Анализ биохимических показателей у пациентов с СД2 выявил генотип-зависимые различия в профиле липидов, глюкозы натощак и маркерах функции печени, подтверждающие роль изучаемых генов как модификаторов метаболического фенотипа.

Ключевые слова: *FABP2* rs179988, *PNPLA3* rs738409, *FADS1* rs174537, *Lepr* rs1137101, *GCKR* rs780094, сахарный диабет 2 типа

Abstract. A comparative analysis of the role of gene polymorphisms associated with lipid and carbohydrate metabolism (*FABP2* rs1799883, *PNPLA3* rs738409, *FADS1* rs174537, *LEPR* rs1137101, *GCKR* rs780094) in the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Russian (n=179) and Yakut (n=446) populations of the Republic of Sakha (Yakutia) using a case-control study was conducted. Using PCR-RFLP genotyping significant interpopulation differences were identified in the distribution of *FABP2*, *PNPLA3*, *FADS1*, and *LEPR* gene alleles, reflecting their potential adaptive role to different environmental conditions. The main finding was a pronounced ethnic specificity for the *FABP2* Ala54Thr polymorphism: in Yakuts, the heterozygous Ala/Thr genotype was identified as a risk factor for T2DM (OR = 1.68; p = 0.01), while the homozygous Thr/Thr variant exhibited a protective effect (OR = 0.51; p < 0.001). No significant association was found in the Russian sample. Analysis of biochemical parameters in T2DM patients revealed genotype-dependent differences in lipid profile, fasting glucose levels, and liver function markers, confirming the role of the studied genes as modifiers of the metabolic phenotype.

Keywords: *FABP2* rs1799883; *PNPLA3* rs738409; *FADS1* rs174537; *LEPR* rs1137101; *GCKR* rs780094; type 2 diabetes mellitus

Финансирование. Исследование выполнено в рамках НИР «Молекулярно-генетические особенности развития наследственно-обусловленной патологии, многофакторных заболеваний и коморбидных состояний в Северо-Восточном регионе России» с использованием УНУ «Геном Якутии» №USU_507512.

Для цитирования: Павлова Н.И., Бочуров А.А., Крылов А.В., Кононова С.К., Ефремова С.Д., Софронова С.И., Куртанов Х.А. Генетические детерминанты сахарного диабета 2 типа: роль полиморфизмов генов *FABP2*, *PNPLA3*, *FADS1*, *LEPR* и *GCKR* у русских и якутов. Якутский медицинский журнал. 2026. 93(1): 38-43. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2026.93.08>

Введение. Сахарный диабет 2 типа (СД2) – прогрессирующее метаболическое заболевание, тесно связанное как с генетическими, так и с экологическими факторами. Такие внешние факторы риска, как калорийность рациона, состав питательных веществ, загрязнение воздуха и физическая неактивность, являются важными причинами постоянного роста распространенности СД2 [1]. Так, по данным Международной диабетической федерации (IDF) на 2024 г., каждый девятый взрослый (589 млн чел.) страдает диабетом, а к 2050 г. число больных может достичь 852,5 млн чел. [2]. По данным Федерального регистра сахарного диабета, в России на декабрь 2025 г. на диспансерном учете состоит 5 672 859 чел., из них 5 237 942 с СД2, а в Республике Саха (Якутия) на 01.07.2025 этим заболеванием страдают 30 663 чел., что составляет 3 090,57 на 100 тыс. населения [3]. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) диабета 2 типа выявили более 500 локусов риска [4]. Крупные исследования и метаанализы проводились в популяциях, которые преимущественно включают выборки европейского (особенно западноевропейского) происхождения [5, 6], что указывает на актуальность поиска генетических маркеров в зависимости от этнической принадлежности.

Исследование генетических полиморфизмов, таких как *FABP2* rs1799883, *FADS1* rs174537, *GCKR*

rs780094, *PNPLA3* rs738409 и *LEPR* rs1137101, позволит понять биохимические пути, ведущие к развитию СД2.

Белок, связывающий жирные кислоты 2 типа (*FABP2*), отвечает за транспорт длинноцепочечных жирных кислот в кишечнике. Замена аланина на треонин (вариант Thr54) в полиморфизме rs1799883 гена *FABP2* приводит к тому, что белок эффективнее связывает и транспортирует жирные кислоты. Это приводит к ухудшению чувствительности клеток к инсулину, повышению уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови, а также длительному повышению свободных жирных кислот в крови, что нарушает работу бета-клеток поджелудочной железы [7].

Белок *PNPLA3*, или адипонутрин, участвует во внутриклеточном ремоделировании липидов, а полиморфизм rs738409 связан с увеличением накопления триглицеридов в гепатоцитах за счет ограничения доступа субстрата к каталитическому участку фермента. Исследование 2022 г. показало, что при одновременном наличии СД2 и этого генетического варианта риск развития выраженного фиброза печени (стадии 3-4) увеличивается в 14,7 раза по сравнению с пациентами без диабета и с обычным генотипом [8].

Гены кластера *FADS* (*FADS1*, *FADS2*) кодируют ферменты, необходимые для синтеза длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), таких как арахидоновая

кислота. Эти кислоты являются предшественниками молекул, регулирующих воспаление, чувствительность к инсулину и липидный обмен [9]. Вариант rs174537 (аллель Т) связан со значительно более медленной конверсией пищевых предшественников в активные ПНЖК. Полногеномные ассоциативные исследования у людей также выявили влияние вариаций в кластере генов *FADS1* и *FADS2* на метаболизм глюкозы и липидов [10, 11].

Белок *GCKR* регулирует активность глюкокиназы — ключевого фермента, захватывающего глюкозу в печени. В то же время полиморфизм rs780094 все еще является предметом споров. В некоторых исследованиях предполагается, что аллель Т связан с возникновением диабета 2 типа, а в других он имел протективный эффект [12]. Однако новые данные показывают, что *GCKR* участвует в регуляции уровня фоллистатина – белка, который может вызывать инсулинорезистентность в жировой ткани. Повышенный уровень фоллистатина в крови предсказывает развитие СД2 за много лет до его начала [13]. Таким образом, возможно, *GCKR* может влиять на риск диабета опосредованно, через этот метаболический путь.

Полиморфизм rs1137101 гена *LEPR* представляет собой замену 223-го аминокислотного остатка, глутамина (Q), на аргинин (R) и потенциально влияет на передачу сигнала, тем са-

мым повышая восприимчивость к диабету 2 типа [14].

Все описанные выше варианты не действуют изолированно: они формируют сложную сеть, определяя, как организм усваивает жиры (*FABP2*, *PNPLA3*), синтезирует незаменимые кислоты (*FADS1*), реагирует на гормон сытости (*LEPR*) и регулирует захват глюкозы печенью (*GCKR*).

Цель исследования заключалась в анализе полиморфизмов генов *FABP2*, *PNPLA3*, *FADS1*, *LEPR* и *GCKR* в развитии СД2 среди выборки русской и якутской популяций.

Материалы и методы исследования. Протокол исследования (№ 60 от 10 апреля 2024 г.) 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 243 пациента с СД2 (48 русской и 195 якутской национальности). В контрольную выборку вошло 382 добровольца без метаболических заболеваний и ожирения (131 русской и 251 якутской национальностей). 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 длин рестрикционных фрагментов, представлены в табл. 1.

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 Йейтса. Для оценки значимости отношения шансов рассчитывались границы 95 % доверительного интервала (ДИ 95%). Для расчета отношения шансов использовали следующую формулу: $OR = A \cdot D / B \cdot C$ (где OR – отношение шансов; A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности). Сравнение средних биохимических показателей сыворотки крови пациентов с СД2 в зависимости от генотипа проведено с использованием теста Краскела-Уоллиса [15]. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

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

Сравнительный анализ распределения частоты встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов генов *FABP2*, *PNPLA3*, *FADS1* и *LEPR* установил достоверные различия между

русскими и якутами как среди здоровых лиц, так и среди пациентов с СД2. Гены, связанные с метаболизмом пищевых ресурсов (*FABP2*, *FADS1*) и стратегией их хранения (*PNPLA3*, *LEPR*), наиболее четко маркируют адаптацию к разным условиям среды. По нашему мнению, этот факт указывает на то, что данные гены, вероятно, находились под влиянием естественного отбора в разных условиях среды (питание, холодный климат), действию которых исторически подвергались предки русских и якутов. При этом анализ полиморфизма rs780094 гена *GCKR* не выявил достоверной разницы между популяциями. Данный конкретный вариант гена, возможно, не подвергался значимому давлению отбора в условиях, различавшихся для двух популяций. Он мог быть эволюционно нейтрален в контексте тех ключевых факторов среды, которые формировали различия по другим генам.

Интересно, что только для полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* у якутов найдена статистически значимая разница между группами больных и здоровых ($p=0,01$). Тогда как в выборке русских не выявлено достоверных различий в распределении генотипов и аллелей между группой СД2 и здоровыми лицами ($p=0,61$).

Оценка связи генотипа и аллелей полиморфного локуса rs1799883 гена *FABP2* в группах представлена в табл. 3.

В исследуемой выборке русских отношение шансов не показало значимых ассоциаций с СД2 ни для одного генотипа и аллеля. В выборке якутов обнаружена четкая связь данного по-

Таблица 1

Праймеры и ферменты рестрикции, используемые для выявления полиморфизмов генов

Ген / SNP	Праймеры	Отжиг (°C)	Эндонуклеаза рестрикции	Фрагменты рестрикции
<i>FABP2</i> rs1799883	F: ACAGGTGTTAATATAGTGA AAAAG	58	AspLEI	Ala/Ala - 99, 81 п.о. Thr/Thr - 180 п.о.
	R: GACGGA ACT GA ACTCAGGGTA			
<i>PNPLA3</i> rs738409	F: TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT	66	BstF5 I	CC – 200, 133 п.о. GG – 333 п.о.
	R: CCGACACCAGTGCCTGCAG			
<i>FADS1</i> rs174537	F: CAG GGG AGA GAG GTG GAG TA	64	AvaII	G - 149, 158 п.о. T - 307 п.о.
	R: AGG TCT GTC TGG CTG TCT CC			
<i>LEPR</i> rs1137101	F: ACCCTTTAAGCTGGGTGTCCCAAATA	62	MspI	AA – 330 п.н., GG – 293 п.н.
	R: AATGTCAGTTCAGCCCATAAATATGG			
<i>GCKR</i> rs780094	F: CATGTTGGCTAGGCTTGTGAG	62	Pci I	GG - 126, 176, 258 п.о. AA - 302, 258 п.о.
	R: AGCTCACGCTGGA ACTTCTG			

Таблица 2

Сравнительная характеристика распределения частот генотипов и аллелей пациентов с СД2 и контрольной выборкой у русских и якутов

Ген	Выборка	Группы сравнения	Частота генотипа			Частота аллеля		Chi-square	p
			Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr	Ala	Thr		
<i>FABP2</i> <i>rs1799883</i>	СД2	русские	43,8	37,5	18,8	62,5	37,5	5,1	0,02
		якуты	25,6	46,7	27,7	49,0	51,0		
	здоровые	русские	36,6	44,3	19,1	58,8	41,2	24,1	0,00
		якуты	22,7	34,3	43,0	39,8	60,2		
<i>PNPLA3</i> <i>rs738409</i>			CC	CG	GG	C	G		
	СД2	русские	34,0	22,0	44,0	45,0	55,0	14,6	0,00
		якуты	9,9	30,2	59,9	25,0	75,0		
	здоровые	русские	33,8	25,9	40,3	46,8	53,2	40,7	0,00
якуты		7,6	32,1	60,3	23,7	76,3			
<i>FADS1</i> <i>rs174537</i>			GG	TG	TT	G	T		
	СД2	русские	42,6	42,6	14,9	63,8	36,2	45,7	0,00
		якуты	8,6	35,9	55,6	26,5	73,5		
	здоровые	русские	39,6	42,4	18,1	60,8	39,2	107,9	0,00
якуты		6,5	34,6	58,9	23,8	76,2			
<i>Lepr</i> <i>rs1137101</i>			AA	AG	GG	A	G		
	СД2	русские	19,1	55,3	25,5	46,8	53,2	21,81	0,00
		якуты	6,7	31,3	62,1	22,3	77,7		
	здоровые	русские	21,5	47,9	30,6	45,5	54,5	61,39	0,00
якуты		3,6	30,8	65,6	19,0	81,0			
<i>GCKR</i> <i>rs780094</i>			AA	AG	GG	A	G		
	СД2	русские	17,8	35,6	46,7	35,6	64,4	0,21	0,65
		якуты	16,6	44,6	38,9	38,9	61,1		
	здоровые	русские	24,3	44,4	31,3	46,5	53,5	0,74	0,39
якуты		18,7	48,5	32,8	42,9	57,1			

Таблица 3

Расчет отношения шансов с доверительным интервалом *FABP2 rs1799883*

	Русские		ОШ (95%ДИ)	p	Якуты		ОШ (95%ДИ)	p
	СД2	здоровые			СД2	здоровые		
Ala/Ala	43,8	36,6	1,345 (0,687-2,633)	0,489	25,6	22,7	1,174 (0,759-1,816)	0,54
Ala/Thr	37,5	44,3	0,755 (0,383-1,488)	0,522	46,7	34,3	1,679 (1,144-2,464)	0,01
Thr/Thr	18,8	19,1	0,978 (0,420-2,279)	0,87	27,7	43,0	0,507 (0,340-0,757)	0,00
Ala	62,5	58,8	1,169 (0,723-1,891)	0,61	49,0	39,8	1,449 (1,110-1,893)	0,01
Thr	37,5	41,2	0,856 (0,529-1,384)		51,0	60,2	0,690 (0,528-0,901)	

Таблица 4

Средние биохимические показатели крови пациентов с СД2 в зависимости от генотипа и этнической принадлежности

Ген / Полиморфизм	Выборка	Показатель	Наблюдаемый фенотипический паттерн
<i>FABP2</i> rs1799883	Русские	Глюкоза натощак	Thr/Thr (7.22) < Ala/Ala (10.61) ≈ Ala/Thr (10.36)
		АСТ	Thr/Thr (39.66) > Ala/Ala (22.51) ≈ Ala/Thr (20.82)
<i>PNPLA3</i> rs738409	Русские	ЛПВП	GG (1.22) < CG (1.80) < CC (2.03)
		Глюкоза натощак	GG (7.60) < CG (9.97) < CC (11.30)
	Якуты	ЩФ	GG (170.75) > CG (157.62) > CC (99.89)
<i>FADS1</i> rs174537	Русские	Общий холестерин	TT (5.90) > TG (5.72) > GG (5.14)
		ЛПНП	TG (3.37) > TT (3.03) > GG (2.21)
	Якуты	Общий холестерин	GG (5.99) > TG (5.45) > TT (4.84)
<i>LEPR</i> rs1137101	Русские	Триглицериды	GG (2.61) > AA (2.03) ≈ AG (1.83)
		ЛПВП	GG (1.50) < AG (1.96) < AA (2.09)
	Якуты	Креатинин	GG (77.11) > AG (74.31) > AA (63.85)
<i>GCKR</i> rs780094	Русские	Креатинин	GG (70.77) < AG (92.12) ≈ AA (92.60)
	Якуты	АСТ	GG (17.11) < AG (22.22) < AA (29.07)
		АЛТ	GG (18.71) < AG (25.11) < AA (35.15)

лиморфизма с СД2. Гетерозиготный генотип Ala/Thr является фактором риска (ОШ=1,68, 95% ДИ 1,14-2,46; $p=0,01$), в то время как гомозиготный Thr/Thr, напротив, демонстрирует протективный эффект (ОШ=0,51, 95% ДИ 0,34-0,76; $p=0,00$). Аллель Thr также ассоциирован со снижением риска (ОШ=0,69 95% ДИ 0,528-0,901; $p=0,01$).

В масштабном метаанализе, обобщающем данные 26 исследований с участием 6032 пациентов с СД2 и 8907 контрольных лиц, Anilkumar et al. (2026) установили, что полиморфизм Ala54Thr гена *FABP2* значительно связан с более высоким риском развития СД2 при рецессивном типе наследования, особенно в азиатской и европеоидной популяциях, что подчеркивает важность анализа с учетом этнической принадлежности [16].

Данные крупного проспективного исследования в Новосибирске [17] и более раннего метаанализа также указывают на то, что полиморфизм rs1799883 гена *FABP2* не является независимым маркером генетической предрасположенности к СД2 в русской (кавказской) популяции [18].

Сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от полиморфизмов исследованных генов среди больных СД2 представлен в табл. 4 (представлены сравнения, где различия между генотипами достигли статистической значимости).

Биохимический анализ исследованных полиморфизмов выявил, что даже

если полиморфизм не влияет на риск заболевания, он может существенно модифицировать его течение и биохимический профиль. Например, у русских носителей Thr/Thr гена *FABP2* лучше контролируется глюкоза, но при этом выше маркеры печеночного метаболизма (АСТ). По полиморфизму rs738409 гена *PNPLA3* подтверждена его роль в печеночном метаболизме. Так, в выборке русских генотип GG был связан с наиболее низким уровнем холестерина ЛПВП и самой низкой глюкозой натощак ($p<0,05$). В выборке якутов генотип GG ассоциирован с достоверно более высокой активностью щелочной фосфатазы (ЩФ), маркера холестаза и повреждения печени ($p=0,03$). По полиморфизму rs174537 гена *FADS1* выявлено, что один и тот же генетический вариант может по-разному влиять на фенотип в зависимости от генетического фона и образа жизни. Так, в выборке русских носители гомозиготного генотипа TT имеют самый высокий уровень общего холестерина и триглицеридов ($p<0,05$), тогда как у якутов демонстрируют самый низкий уровень общего холестерина ($p=0,01$). Его клиническое значение может заключаться в индивидуальном ответе на диету, особенно на полиненасыщенные жирные кислоты. Возможная причина в том, что традиционным рационом у русских являются продукты растениеводства, тогда как у якутов – в основном продукты животноводства. По полиморфизму rs1137101 гена *LEPR* в выборке русских носите-

ли гомозиготного генотипа GG имели повышенный уровень триглицеридов со сниженным уровнем ЛПВП, а в выборке якутов наличие аллеля G было ассоциировано с повышением уровня креатинина (маркер функции почек). Так, ассоциация аллеля G с неблагоприятным липидным профилем у русских соответствует роли лептина в регуляции жирового обмена. Полиморфизм rs780094 гена *GCKR* показал влияние на уровень креатинина и активность печеночных ферментов (АСТ, АЛТ), что подчеркивает его роль в углеводном и липидном метаболизме, затрагивающем печень и, возможно, функцию почек.

Важно отметить, что для большинства биохимических показателей в зависимости от генотипа, не выявлены достоверные различия, что требует в дальнейших исследованиях большего объема исследуемой выборки и учета дополнительных факторов (диета, терапия, длительность заболевания).

Заключение. Проведенный сравнительный анализ демонстрирует, что представленные оригинальные данные как подтверждают общемировые тренды в генетике СД2 (этническая специфичность, роль модификаторов осложнений), так и вносят уникальный вклад за счет фокуса на ранее недостаточно изученной якутской популяции.

Исследование демонстрирует сложную картину генетической предрасположенности к СД2, где значимость конкретных генетических вариантов

сильно зависит от этнической принадлежности. Основной вывод заключается в том, что гены, регулирующие метаболизм липидов (жиров), проявляют более выраженные и статистически значимые ассоциации с риском СД2 и связанными биохимическими параметрами, чем гены, напрямую связанные с метаболизмом глюкозы или лептином.

Таким образом, исследование вносит значимый вклад в развитие этнически чувствительной персонализированной медицины, направленной на предотвращение не только диабета, но и его наиболее тяжелых системных осложнений.

Литература

1. Kang N, Chen G, Tu R, et al. Adverse associations of different obesity measures and the interactions with long-term exposure to air pollutants with prevalent type 2 diabetes mellitus: The Henan Rural Cohort study. *Environ Res.* 2022 May 1;207:112640. doi: 10.1016/j.envres.2021.112640. Epub 2022 Jan 3. PMID: 34990613.
2. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource] (access date 13/01/2025) <https://diabetesatlas.org/>.
3. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации. [Электронный ресурс] (дата обращения 13.01.2025) / Database of clinical and epidemiological monitoring of diabetes mellitus in the Russian Federation. [Electronic resource] (access date 13/01/2025) (In Russian). <https://sd.diaregistry.ru/>;
4. Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, et al. Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology. *Nature.* 2024 Mar;627(8003):347-357. doi: 10.1038/s41586-024-07019-6. Epub 2024 Feb 19. PMID: 38374256; PMCID: PMC10937372.
5. Vujkovic M, Keaton JM, Lynch JA, et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. *Nat Genet.* 2020 Jul;52(7):680-691. doi: 10.1038/s41588-020-0637-y. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32541925; PMCID: PMC7343592.
6. Mahajan A, Spracklen CN, Zhang W, et al. Multi-ancestry genetic study of type 2 diabetes highlights the power of diverse populations for discovery and translation. *Nat Genet.* 2022 May;54(5):560-572. doi: 10.1038/s41588-022-01058-3. Epub 2022 May 12. PMID: 35551307; PMCID: PMC9179018.
7. Weiss EP, Brown MD, Shuldiner AR, Haggberg JM. Fatty acid binding protein-2 gene variants and insulin resistance: gene and gene-environment interaction effects. *Physiol Genomics.* 2002 Sep 3;10(3):145-57. doi: 10.1152/physiolgenomics.00070.2001. PMID: 12209017.
8. Gabriel-Medina P, Ferrer-Costa R, Rodriguez-Frias F, et al. Influence of Type 2 Diabetes in the Association of *PNPLA3* rs738409 and *TM6SF2* rs58542926 Polymorphisms in NASH Advanced Liver Fibrosis. *Biomedicines.* 2022 Apr 28;10(5):1015. doi: 10.3390/biomedicines10051015. PMID: 35625751; PMCID: PMC9139123.
9. Merino DM, Johnston H, Clarke S, et al. Polymorphisms in *FADS1* and *FADS2* alter desaturase activity in young Caucasian and Asian adults. *Mol Genet Metab.* 2011 Jun;103(2):171-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.02.012. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21414826.
10. Mansouri V, Javanmard SH, Mahdavi M, Tajadini MH. Association of Polymorphism in Fatty Acid Desaturase Gene with the Risk of Type 2 Diabetes in Iranian Population. *Adv Biomed Res.* 2018 Jun 25;7:98. doi: 10.4103/abr.abr_131_17. PMID: 30050886; PMCID: PMC6036782.
11. Li SW, Wang J, Yang Y, et al. Polymorphisms in *FADS1* and *FADS2* alter plasma fatty acids and desaturase levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *J Transl Med.* 2016 Mar 22;14:79. doi: 10.1186/s12967-016-0834-8. PMID: 27004414; PMCID: PMC4802592.
12. Mohás M, Kisfali P, Járomi L, et al. GCKR gene functional variants in type 2 diabetes and metabolic syndrome: do the rare variants associate with increased carotid intima-media thickness? *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Nov 29;9:79. doi: 10.1186/1475-2840-9-79. PMID: 21114848; PMCID: PMC3009616.
13. Wu C, Borné Y, Gao R, et al. Elevated circulating follistatin associates with an increased risk of type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2021 Nov 10;12(1):6486. doi: 10.1038/s41467-021-26536-w. PMID: 34759311; PMCID: PMC8580990.
14. Veerabathiran R, P A, Bk I, et al. Genetic predisposition of LEPR (rs1137101) gene polymorphism related to type 2 diabetes mellitus - a meta-analysis. *Ann Med.* 2023;55(2):2302520. doi: 10.1080/07853890.2024.2302520. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38198642; PMCID: PMC10783847.
15. Онлайн калькулятор. [Электронный ресурс] (дата обращения 13.01.2025). / Online calculator. [Electronic resource] (access date 13/01/2025) (In Russian). <https://ru.miniwebtool.com/>;
16. Anilkumar AS, Thomas SM, Veerabathiran R. Genetic susceptibility to type 2 diabetes: Insights from a comprehensive meta-analysis of *FABP2* polymorphisms. *J Diabetes Metab Disord.* 2026 Jan 8;25(1):28. doi: 10.1007/s40200-025-01847-7. PMID: 41522207; PMCID: PMC12783404.
17. Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А. и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FABP2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (10): 40–47. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000393 / Melnikova E.S., Rymar O.D., Ivanova A.A., et al. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (10): 40–47 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000393
18. Qiu CJ, Ye XZ, Yu XJ, et al. Association between *FABP2* Ala54Thr polymorphisms and type 2 diabetes mellitus risk: a HuGE Review and Meta-Analysis. *J Cell Mol Med.* 2014 Dec;18(12):2530-5. doi: 10.1111/jcmm.12385. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25388378; PMCID: PMC4302657.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Павлова Н.И. – концепция и дизайн исследования, лабораторные исследования, написание и редактирование текста, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Бочуров А.А. – набор материала, подготовка образцов, редактирование текста, лабораторные исследования; Крылов А.В. – набор материала, подготовка образцов, редактирование текста, лабораторные исследования; Кононова С.К. – редактирование текста, этическая экспертиза, работа с УНУ; Ефремова С.Д. – набор материала, биохимические исследования; Софронова С.И. – набор материала, биохимические исследования; Куртанов Х.А. – концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста, анализ и интерпретация полученных данных.

Сведения об авторах. ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»: Павлова Надежда Ивановна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр.-руковод. лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики, https://0000-0001-7862-1876_solnishko_84@inbox.ru; Бочуров Алексей Алексеевич – мл. науч. сотр., <https://0009-0008-5414-4102>; Крылов Алексей Васильевич – мл. науч. сотр., <https://0009-0005-5977-5518>; Кононова Сардана Кононовна – канд. биол. наук, гл. науч. сотр.-руковод. отдела молекулярной генетики, <https://0000-0002-2143-0021>; Ефремова Светлана Дмитриевна – мл. науч. сотр., <https://0000-0002-5225-5940>; Софронова Саргылана Ивановна – канд. мед. наук, гл. науч. сотр.-руковод. научно-организационного и информационно-издательского отдела, <https://0000-0003-0010-9850>; Куртанов Харитон Алексеевич – канд. мед. наук, вед. эксперт группы научно-исследовательской биотехнологической лаборатории отдела научно-технологического развития, ГАУ РС(Я) «Технопарк «Якутия»», <https://0000-0002-2841-0357>

Поступила: 29.12.2025 / Принята к публикации: 11.02.2026