



Оригинальная статья

Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа

Куртанов Х.А.¹ • Сыдыкова Л.А.² • Павлова Н.И.¹ • Филиппова Н.П.¹ • Додохов В.В.¹ • Апсолихова Г.А.¹ • Соловьева Н.А.¹ • Дьяконова А.Т.¹ • Неустроева Л.М.¹ • Варламова М.А.¹ • Борисова Н.В.²

Актуальность. Ассоциация полиморфизма rs738409 I148M с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью печени была подтверждена в нескольких этнических и географических группах. До настоящего времени в популяциях Якутии подобные исследования не проводились. **Цель** – изучить распределение частот аллелей и выявить ассоциации полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409 C>G) с СД2 у якутов. **Материал и методы.** Для исследования использованы образцы ДНК 106 пациентов с диагнозом СД2, группой сравнения служила выборка из 72 здоровых добровольцев. Все участники исследования

по этнической принадлежности были якутами и проживали на территории Республики Саха (Якутия). Исследования полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* проводились методом полимеразной цепной реакции и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группах больных СД2 и здоровых не выявил статистически значимых различий, в обеих группах преобладал аллель G ($p=0,01$) и гомозиготный генотип GG (96%). **Заключение.** У больных СД2 обнаружена высокая частота аллеля G (74,1%) с преобладанием генотипа GG (58,5%).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, ген адипонутрина, полиморфизм

Для цитирования: Куртанов ХА, Сыдыкова ЛА, Павлова НИ, Филиппова НП, Додохов ВВ, Апсолихова ГА, Соловьева НА, Дьяконова АТ, Неустроева ЛМ, Варламова МА, Борисова НВ. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):258–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263.

Поступила 30.01.2018;
принята к публикации 23.03.2018

В последние годы распространенность сахарного диабета (СД) в Республике Саха (Якутия) стала сопоставимой с российскими и мировыми показателями. Так, согласно Федеральному регистру сахарного диабета за 2016 г., в Якутии проживают 21 677 больных СД, из них 20 508 – пациенты с СД 2-го типа (СД2), 1099 – СД 1-го типа и 70 человек страдают СД других типов [1].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о частом сочетании СД2 и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), характеризующейся накоплением липидов как в самих гепатоцитах, так и в межклеточном пространстве [2]. Пациенты с СД2 часто страдают ожирением, имеют инсулинорезистентность, дислипидемию и повышенную активность печеночных

ферментов. Для них свойственна тенденция к накоплению жира в печени независимо от индекса массы тела, что обуславливает более высокий риск развития тяжелой патологии печени по сравнению с пациентами, не страдающими СД [3].

По рекомендации Т.В. Мохорт (2012), в клинической практике эндокринолога при диспансерном наблюдении пациентов с СД следует учитывать высокий риск сочетания с НАЖБП [4]. Частота встречаемости НАЖБП составляет 20–30% в общей популяции и 67–75% в популяции людей, страдающих ожирением [5]. Распространенность НАЖБП среди пациентов с СД2 варьирует от 60 до 80%, а развитие такого грозного состояния, способного привести к циррозу печени, как неалкогольный стеатогепатоз, встречается в 12–40% случаев [6].



Критерием жирового перерождения печени считается накопление жира более чем в 5% печеночных клеток, молекулярный механизм такого патологического процесса заключается в гормональных и обменных нарушениях.

Недавно стали проводиться исследования, доказывающие наследственные механизмы развития НАЖБП. Найлены генетические факторы риска развития и прогрессирования НАЖБП. Доказано участие гена *PNPLA3* в формировании цирроза и первичного рака печени. Полиморфизм этого гена является предиктором прогрессирующего течения НАЖБП и основным фактором риска трансформации НАЖБП в цирроз. Молекулярно-генетические исследования показали, что ген *PNPLA3*, расположенный на длинном плече хромосомы 22q13.31, экспрессируется в мембранах гепатоцитов и отвечает за внутрипеченочный липидный обмен путем кодирования синтеза адипонутрина – белка, регулирующего активность триацилглицерол-липазы в адипоцитах [7].

Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) показал, что SNP в гене *PNPLA3* ассоциированы с уровнем ферментов печени в плазме [8]. Наиболее значимым полиморфизмом в гене *PNPLA3* считается I148M (rs738409). Данный полиморфизм I148M заключается в замене цитозина на гуанин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцин на метионин в позиции 148 и определяет нарушение механизмов липидного обмена в печени. По результатам ранее проведенных исследований представленный полиморфизм ассоциирован с развитием НАЖБП и фиброза у детей и подростков с ожирением [9].

Согласно базе данных Национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information – NCBI), частота аллеля *G* полиморфного варианта I148M гена *PNPLA3* (rs738409) в различных популяциях колеблется от 19,6 (африканская популяция AFD_AFR_PANEL ss24098326) до 43,2% (азиатская популяция НарМар-JPT ss76896972) (рис. 1).

Ассоциация полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* с СД2 и НАЖБП была подтверждена в нескольких этнических и географических группах, в популяциях Якутии до настоящего времени подобных исследований не проводилось. Якуты представляют самое большое по численности коренное население Якутии, но однозначной гипотезы их происхождения до сих пор нет.



Рис. 1. Распределение аллелей полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в различных популяциях; желтый цвет – аллель *G*, синий – аллель *C*. Информация получена из базы данных проекта «1000 геномов» (<http://www.internationalgenome.org/>)

Существует две основные гипотезы: согласно одной, якуты возникли на территории своего проживания в результате смешения различных этнических компонентов при преобладании аборигенного начала [10], по другой, якуты – народ южного происхождения. Вторая гипотеза была выдвинута учеными и путешественниками еще в XVIII веке и была подтверждена в трудах исследователей XIX века [11]. Таким образом, сложный процесс формирования якутов как этноса стал основной причиной гетерогенности генетических составляющих.

Целью нашего исследования было изучение распределения частот аллелей и поиск ассоциаций полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409 C>G) с СД2 у якутов.

Материал и методы

Экспериментальная часть работ по генотипированию полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* была проведена в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП). Для исследования использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с применением УНУ «Геном Якутии» (рег. № USU_507512). Выборка состояла из 106 пациентов эндокринологического отделения Республиканской больницы № 2 ГБУ «Центр экстренной медицинской помощи» с диагнозом СД2. В состав выборки вошли мужчины ($n = 27$) и женщины ($n = 79$) в возрасте от 24 до 83 лет, средний

Куртанов Харитон Алексеевич – канд. мед. наук, руководитель отдела молекулярной генетики¹
 ✉ 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Петровского, 32–66, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (914) 106 00 30.
 E-mail: hariton_kurtanov@mail.ru

Сыдыкова Любовь Ахмедовна – канд. мед. наук, заведующая кафедрой пропедевтической и факультетской терапии с эндокринологией и лечебной физкультуры медицинского института²

Павлова Надежда Ивановна – канд. биол. наук, руководитель лаборатории наследственной патологии¹

Филиппова Наталья Павловна – канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотр. лаборатории популяционной генетики¹

¹ ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; 677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58, Российская Федерация

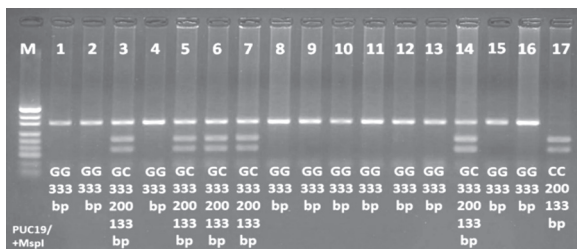


Рис. 2. Электрофореграмма продукта амплификации участка гена *PNPLA3* в 4% агарозном геле; 17 – генотип *CC*; 3, 5, 6, 7, 14 – генотип *GC*; 1, 2, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16 – генотип *GG*; М – маркер PUC19/+Msp I; bp – пары оснований

возраст $60,7 \pm 0,42$ года. Группой сравнения служила выборка из 72 здоровых добровольцев – мужчин ($n = 24$) и женщин ($n = 48$) в возрасте от 19 до 55 лет, средний возраст $28,2 \pm 0,49$ года. Все участники исследования по этнической принадлежности были якутами и проживали на территории Республики Саха (Якутия). Исследование проводили с письменного согласия участников.

Критериями включения в исследование были: отсутствие поражения печени хроническими вирусными гепатитами, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита, наследственного гемохроматоза, болезни Вильсона – Коновалова, а также отсутствие злоупотребления алкоголем (> 30 г/л).

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводилось стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) P148M (rs738409) определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длиной рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

Амплификация области гена, содержащего полиморфный вариант, проводилась стандартными парами праймеров (форвард-праймер: 5'-TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT-3' и реверс-праймер: 5'-CCGACACCAGTGCCCTGCAG-3') (ООО «Биотех-Индустрия», г. Москва, Россия) для анализа полиморфизма rs738409. Состав реакционной смеси для ПЦР (общий объем реакционной смеси – 25 мкл): 13 мкл ddH₂O, 2,5 мкл 10×ПЦР буфер, 2,5 мкл 25 mM MgCl₂, 2,5 мкл 2,5 mM dNTP Mix, 1,5 мкл (10 пмоль/мкл) каждого олигонуклеотидного праймера, 0,3 ед. (1,5 единицы) “hotstart” Taq-полимеразы и 3 мкл ДНК. ПЦР проводили в термоциклере MJ Mini Gradient Thermal Cycler (BioRad).

Температурные условия ПЦР были следующими: 95 °С – 5 мин, затем 37 циклов при 94 °С – 30 с, 66 °С – 30 с, 72 °С – 40 с и заключительная элонгация при 72 °С – 5 мин. Затем продукты ПЦР

разрезали с помощью рестриктазы BstF5 I (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск, Россия) в течение 16 часов при 65 °С. Разрезанные ПЦР-продукты подвергали горизонтальному электрофорезу в 1,5% агарозных гелях, окрашенных бромистым этидием, в буфере 1×TBE при 120 В в течение 1 часа и визуализировали с использованием трансиллюминатора (Vilber Lourmat, Франция).

Детекция ПДРФ-продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 4% агарозного геля, окрашенного бромистым этидием, с использованием стандартного трис-ацетатного буфера при 120 В в течение 1 часа. Визуализацию рестрикционных продуктов проводили в UV-лучах с использованием гель-документирующей системы (Vilber Lourmat, Франция) (рис. 2).

Интерпретация результатов генотипирования была выполнена на основе различных шаблонов бэндов: *CC* генотип 200 и 133 п.н., *GC* генотип – 333, 200 и 133 п.н., *GG* генотип – 333 п.н.

Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2010, Statistica 8.0. Распределение генотипов по исследованным полиморфизмам проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Ожидаемую гетерозиготность рассчитывали по Нюю. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена *PNPLA3* (rs738409) в группах больных СД2 и здоровых людей не выявил статистически значимых различий, в обеих группах преобладал аллель *G* ($p = 0,01$) и гомозиготный генотип *GG* (по 96% в каждой группе). Популяционно-генетический анализ среди якутов по гену адипонутрина *PNPLA3* (rs738409) показал, что уровень наблюдаемой гетерозиготности (H_o) у пациентов с СД2 составил 0,311; у здоровых людей – 0,319. Уровень ожидаемой гетерозиготности (H_e) был 0,387 и 0,395 соответственно. Частоты генотипов полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* приведены в табл. 1.

Согласно данным проекта «1000 геномов», частота распределения аллеля *G* гена *PNPLA3*

Додохов Владимир Владимирович

– канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории популяционной генетики¹

Аполихова Галина Александровна

– мл. науч. сотр. лаборатории наследственной патологии¹

Соловьева Наталья Алексеевна

– канд. мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики¹

Дьяконова Александра Тимофеевна

– мл. науч. сотр. лаборатории наследственной патологии¹

Неустроева Лена Михайловна

– мл. науч. сотр. лаборатории популяционной генетики¹

Варламова Марина Алексеевна

– мл. науч. сотр. лаборатории наследственной патологии¹

Борисова Наталья Владимировна

– д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной и патологической физиологии медицинского института²

¹ ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; 677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, Сергеляжское шоссе, 4, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»; 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58, Российская Федерация



Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3*

Группа	n	Н	Генотип, %			Аллель		χ^2	H_o	H_e	p
			CC	GC	GG	C	G				
Больные с диагнозом СД2	106	H	10,38	31,13	58,49	0,259	0,741	4,123	0,311	0,387	0,05
		O	6,71	38,38	54,91						
Здоровые	72	H	11,11	31,94	56,94	0,271	0,729	2,632	0,319	0,395	0,105
		O	7,34	39,50	53,17						

СД2 – сахарный диабет 2-го типа, Н – наблюдаемое, О – ожидаемое, H_o – наблюдаемая гетерозиготность, H_e – ожидаемая гетерозиготность

Таблица 2. Сравнение частот аллеля G полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* в различных популяциях

Популяция	Частота аллеля G в популяции, %	Частота аллеля G у больных СД 2-го типа, %
Якуты*	73	74
Японцы**	43,2	48,8
Европейцы**	22,6	29,6
Афроамериканцы**	19,6	13,7

* Собственные данные

** База данных проекта «1000 геномов» (<http://www.internationalgenome.org/>)

(rs738409) в различных популяциях характеризуется неоднородностью. Нами установлено преобладание частоты аллеля G в якутской популяции как среди здоровых, так и среди больных СД2 (табл. 2).

В своих исследованиях японской популяции больных СД2 М. Уеяма и соавт. [12] и Н. Кан и соавт. [13] отмечают высокую частоту аллеля G (48–48,8%). В исследованиях среди европейской популяции больных СД2 Ж.М. Petit и соавт. установили частоту аллеля G в 29,6% [14]. По данным А.Д. Сох и соавт., самой низкой частотой встречаемости аллеля G (13,7%) при частоте генотипа GG в 1,5% обладала популяция афроамериканцев, больных СД2 [15].

Как отмечают многие отечественные и зарубежные исследователи, больные СД2 – носители (как гетерозиготные, так и гомозиготные) аллеля G гена *PNPLA3* (rs738409) в целом более подвержены заболеваниям печени (НАЖБП, неалкогольный стеатогепатоз) с высоким риском развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [4].

Пациенты с СД2 и НАЖБП имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также смерти, что обусловлено истощением

запасов печеночного гликогена и снижением резервных возможностей регуляции гомеостаза глюкозы, акселерацией развития сосудистых осложнений. По мнению исследователей, в патогенезе НАЖБП играет роль теория двухэтапного поражения. На первом этапе на фоне висцерального ожирения и инсулинорезистентности увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот в сыворотке крови из-за увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров клетками печени. Так возникают условия для перехода во 2-й этап – формирования жировой дистрофии печени (стеатоза). Вместе с тем жировой гепатоз любой этиологии может способствовать высокому содержанию инсулина вследствие снижения его клиренса [16].

В своих работах Ж.М. Petit и соавт. обнаружили связь полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* с повышенным содержанием жира в печени независимо от общего и висцерального ожирения и резистентности к инсулину. Авторы полагают, что адипонутрин может быть важным ключом к пониманию механизмов, связанных с различием между жировой печенью и жировой печенью без метаболических последствий, таким образом, накопление жира в печени может быть метаболически доброкачественным [14].

Заключение

В результате исследования полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* у якутов с СД2 установлено, что распределение частот аллелей и генотипов гена *PNPLA3* (rs738409) находится в соответствии с законом Харди – Вайнберга. У больных СД2 обнаружена высокая частота аллеля G (74,1%) с преобладанием генотипа GG (58,5%).

Таким образом, частота мутантного аллеля функционального полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* у якутов выше, чем в исследованных популяциях мира. Нормально функционирующий белок гена *PNPLA3* регулирует активность триглицеридной гидролазы и ацилтрансферазы лизофосфатидной кислоты. Следовательно, можно предположить, что высокая частота мутантного аллеля G полиморфизма P148M гена *PNPLA3* у якутов с СД2 может быть одной из причин нарушения механизма липидного обмена в печени. Данная гипотеза нуждается в более тщательном изучении на более крупных выборках популяций Якутии и обосновывает необходимость дальнейшего исследования гена *PNPLA3* у якутов с СД2. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет. 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/DM8664.
2. Бирюкова ЕВ, Родионова СВ. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени – болезни современности. Медицинский альманах. 2017;6(51):130–5.
3. Европейская ассоциация по изучению болезней печени; Европейская ассоциация по изучению диабета; Европейская ассоциация по изучению ожирения. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. J Hepatol. 2016;64(6):1388–402 [Электронный ресурс]. Доступно на: http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/NAFLD_RU.pdf.
4. Мохорт ТВ. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Медицинские новости. 2012;(4):4–10.
5. Каримов ММ, Далимова ДА, Собирова ГН, Саатов ЗЗ, Хамдамова ШЖ. Исследование ассоциации полиморфизма гена PNPLA3 с неалкогольной жировой болезнью печени в узбекской популяции. Евразийский журнал внутренней медицины. 2015;2(2):25–7.
6. Петунина НА, Тельнова МЭ. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский совет. 2016;(4):92–5.
7. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, Valenti L. PNP-LA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. World J Gastroenterol. 2013;19(41):6969–78. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.6969.
8. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. BMC Med Genet. 2010;11:172. doi: 10.1186/1471-2350-11-172.
9. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, Nobili V, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;51(4):1209–17. doi: 10.1002/hep.23622.
10. Гоголев АИ. История Якутии. Якутск: Изд-во ЯГУ; 2000. 201 с.
11. Пузырев ВП, Томский МИ. Генетическое исследование населения Якутии. Якутск; 2014. 336 с.
12. Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Wata-da H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of PNP-LA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol. 2016;51(4):370–9. doi: 10.1007/s00535-015-1116-6.
13. Kan H, Hyogo H, Ochi H, Hotta K, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Honda Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Chayama K. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. Hepatol Res. 2016;46(3):E146–53. doi: 10.1111/hepr.12552.
14. Petit JM, Guieu B, Masson D, Duvillard L, Jooste V, Buffier P, Terriat B, Bouillet B, Brindisi MC, Loffroy R, Robin I, Hillon P, Cercueil JP, Verges B. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(12):E430–6. doi: 10.1210/jc.2010-0814.
15. Cox AJ, Wing MR, Carr JJ, Hightower RC, Smith SC, Xu J, Wagenknecht LE, Bowden DW, Freedman BI. Association of PNPLA3 SNP rs738409 with liver density in African Americans with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2011;37(5):452–5. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.001.
16. Шаронова ЛА, Вербовой АФ, Вербовая НИ, Пашенцева АВ. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа. Русский медицинский журнал. 2017;25(22):1635–40.

References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017;20(1):13–41. Russian. doi: 10.14341/DM8664.
2. Biryukova EV, Rodionova SV. Diabetes mellitus of the 2nd type and non-alcoholic fatty liver disease – diseases of modern times. Medical Almanac. 2017;6(51):130–5. Russian.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
4. Mokhort TV. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: the aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. Meditsinskie Novosti. 2012;(4):4–10. Russian.
5. Karimov MM, Dalimova DA, Sobirova GN, Saatov ZZ, Khamdamova ShZh. Study on the association between the PNPLA3 gene polymorphism with non-alcoholic fatty liver disease in the Uzbek population. Evraziyskiy zhurnal vnutrenney meditsiny. 2015;2(2):25–7. Russian.
6. Petunina NA, Tel'nova ME. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Medical Council. 2016;(4):92–5. Russian.
7. Dongiovanni P, Donati B, Fares R, Lombardi R, Mancina RM, Romeo S, Valenti L. PNP-LA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. World J Gastroenterol. 2013;19(41):6969–78. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.6969.
8. Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, Ochi H, Mizusawa S, Ueno T, Chayama K, Nakajima A, Nakao K, Sekine A. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. BMC Med Genet. 2010;11:172. doi: 10.1186/1471-2350-11-172.
9. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, Nobili V, Mozzi E, Roviario G, Vanni E, Bugianesi E, Maggioni M, Fracanzani AL, Fargion S, Day CP. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2010;51(4):1209–17. doi: 10.1002/hep.23622.
10. Gogolev AI. History of Yakutia. Yakutsk: Izdatel'stvo YAGU; 2000. 201 p. Russian.
11. Puzyrev VP, Tomskiy MI. Genetic study of the population of Yakutia. Yakutsk; 2014. 336 p. Russian.
12. Ueyama M, Nishida N, Korenaga M, Korenaga K, Kumagai E, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Wata-da H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of PNP-LA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol. 2016;51(4):370–9. doi: 10.1007/s00535-015-1116-6.
13. Kan H, Hyogo H, Ochi H, Hotta K, Fukuhara T, Kobayashi T, Naeshiro N, Honda Y, Kawa-



oka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Chayama K. Influence of the rs738409 polymorphism in patatin-like phospholipase 3 on the treatment efficacy of non-alcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatology*. 2016;46(3):E146–53. doi: 10.1111/hepr.12552.

14. Petit JM, Guiu B, Masson D, Duvillard L, Jooste V, Buffier P, Terriat B, Brindi-

si MC, Loffroy R, Robin I, Hillon P, Cercueil JP, Verges B. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):E430–6. doi: 10.1210/jc.2010-0814.

15. Cox AJ, Wing MR, Carr JJ, Hightower RC, Smith SC, Xu J, Wagenknecht LE, Bowden DW, Freedman BI. Association of PNPLA3 SNP

rs738409 with liver density in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2011;37(5):452–5. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.001.

16. Sharonova LA, Verbovovoy AF, Verbovaya NI, Pashentseva AV. The relationship between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Russian Medical Journal*. 2017;25(22):1635–40. Russian.

Polymorphism of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus

Kh.A. Kurtanov¹ • L.A. Sydykova² • N.I. Pavlova¹ • N.P. Filippova¹ • V.V. Dodokhov¹ • G.A. Apsolikhova¹ • N.A. Solov'eva¹ • A.T. D'yakonova¹ • L.M. Neustroeva¹ • M.A. Varlamova¹ • N.V. Borisova²

Rationale: The association of rs738409 I148M polymorphism with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease has been confirmed for several ethnic and territorial groups. Up to now, no such studies have been performed in the populations of Yakutia. **Aim:** To study allele frequency distribution and to identify associations of the *PNPLA3* gene polymorphism (rs738409 C>G) with T2DM in the Yakuts. **Materials and methods:** DNA samples from 106 T2DM patients were used in the study; the control group included samples from 72 healthy volunteers. All study participants were ethnic Yakuts and were living in the territory of the Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation. rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene was studied by polymerase chain reaction and by restriction fragment length polymorphism. **Results:** There were no significant difference in the distribution of the allele frequencies and genotypes of the polymorphous

variant of the *PNPLA3* gene (rs738409) between the T2DM patients and the healthy control. Both groups showed prevailing allele G ($p = 0.01$) and homozygous genotype GG (96%). **Conclusion:** High frequency of the allele G (74.1%) with predominance of GG genotype (58.5%) was found in type 2 diabetic patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, adiponutrin gene, polymorphism

For citation: Kurtanov KhA, Sydykova LA, Pavlova NI, Filippova NP, Dodokhov VV, Apsolikhova GA, Solov'eva NA, D'yakonova AT, Neustroeva LM, Varlamova MA, Borisova NV. Polymorphism of the adiponutrin gene (*PNPLA3*) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):258–63. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263.

Received 30 January 2018; accepted 23 March 2018

Khariton A. Kurtanov – MD, PhD, Head of the Department of Molecular Genetics¹
✉ 32–66 Petrovskogo ul., Yakutsk, 677027, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation.
Tel.: +7 (914) 106 00 30.
E-mail: hariton_kurtanov@mail.ru

Lyubov A. Sydykova – MD, PhD, Head of the Chair of Propaedeutic and Faculty Therapy with Endocrinology and Physical Therapy, Medical Institut²

Nadezhda I. Pavlova – PhD (in Biology), Head of the Laboratory of Heritable Pathology¹

Natal'ya P. Filippova – PhD (in Biology), Associate Professor, Senior Research Fellow, Laboratory of Population Genetics¹

Vladimir V. Dodokhov – PhD (in Biology), Research Fellow, Laboratory of Population Genetics¹

Galina A. Apsolikhova – Junior Research Fellow, Laboratory of Heritable Pathology¹

Natal'ya A. Solov'eva – MD, PhD, Head of the Laboratory of Population Genetics¹

Aleksandra T. D'yakonova – Junior Research Fellow, Laboratory of Heritable Pathology¹

Lena M. Neustroeva – Junior Research Fellow, Laboratory of Population Genetics¹

Marina A. Varlamova – Junior Research Fellow, Laboratory of Heritable Pathology¹

Natal'ya V. Borisova – MD, PhD, Professor, Chair of Physiology, Medical Institut²

¹ Yakut Science Center of Complex Medical Problems; 4 Sergelyakhskoe shosse, Yakutsk, 677010, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

² M.K. Ammosov North-Eastern Federal University; 58 Belinskogo ul., Yakutsk, 677000, Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.