

ГАПЛОТИПИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР ГЕНОВ ДЕСАТУРАЗЫ ЖИРНЫХ КИСЛОТ FADS1, FADS2 И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ЯКУТОВ



© Н.И. Павлова^{1*}, А.В. Крылов¹, А.А. Бочуров¹, Х.А. Куртанов²

¹Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск

²Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск

ОБОСНОВАНИЕ. По данным Международной диабетической федерации (IDF) на 2021 г., каждый 10-й взрослый человек в мире страдает сахарным диабетом (СД), из которых 90% болеют сахарным диабетом 2 типа (СД2). Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что уровни полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в крови влияют на липидный обмен. На уровни ПНЖК в крови влияет не только потребление их с пищей, а также их метаболизм с помощью ферментов десатуразы, кодируемыми генами десатуразы жирных кислот 1 (*FADS1*) и десатуразы жирных кислот 2 (*FADS2*).

ЦЕЛЬ. Изучить вклад генов *FADS1*, *FADS2* в риск развития СД2 среди популяции якутов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании участвовал 541 доброволец, участники — этнические якуты до третьего поколения. Выборка больных СД2 состояла из 95 пациентов эндокринологического отделения Республиканской больницы №2 Государственного бюджетного учреждения «Центр экстренной медицинской помощи». Группой сравнения служила выборка из 446 добровольцев без хронических заболеваний. Группа здоровых якутов была разделена на подгруппы по показателям индекса массы тела (ИМТ). Однонуклеотидные полиморфизмы определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В настоящем исследовании установлена высокая частота предковых аллелей по SNP rs174537 (72,8–78,1%), по SNP rs174546 (71,3–78,1%) и по делеции rs3834458 (72,8–77,5%) в популяции якутов. Анализ силы связи аллелей и генотипов генов *FADS1* / *FADS2* с СД2 не показал статистически значимые значения. Анализ парного неравновесия сцепления и оценки гаплотипов по исследованным полиморфизмам составил $r^2=0,93-1,00$. Выявлена ассоциация гаплотипа TTT с СД2, который у больных встречался в 14,5 раза чаще.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты данного исследования могут внести вклад в будущие исследования питания и диеты, а также в изучение влияния воздействия ПНЖК с пищей на эпигенетическую регуляцию биосинтеза и метаболизма ПНЖК. Необходима дальнейшая работа для выяснения конкретных механизмов, с помощью которых кластер генов *FADS* и диета влияют на уровни длинно-цепочечных ПНЖК у людей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: rs174537; rs174546; rs3834458; *FADS1*; *FADS2*; ожирение; сахарный диабет 2 типа.

HAPLOTYPIC CLUSTER OF FATTY ACID DESATURASE GENES FADS1, FADS2 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN YAKUTSK

© Nadezhda I. Pavlova^{1*}, Alexey V. Krylov¹, Alexey A. Bochurov¹, Khariton A. Kurtanov²

¹Yakut Science Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

²M. K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

BACKGROUND: According to the International Diabetes Federation (IDF) in 2021, one in ten adults worldwide suffers from diabetes, of which 90% have type 2 diabetes (T2D). Numerous studies indicate that blood PUFA levels affect lipid metabolism. Blood PUFA levels are affected not only by their dietary intake, but also by their metabolism by desaturase enzymes encoded by the fatty acid desaturase 1 (*FADS1*) and fatty acid desaturase 2 (*FADS2*) genes.

AIM: To study the contribution of the *FADS1*, *FADS2* genes to the risk of developing type 2 diabetes mellitus among the Yakut population.

MATERIALS AND METHODS: A total of 541 volunteers, ethnic Yakuts up to the third generation, participated in the study. The sample of patients with type 2 diabetes mellitus consisted of 95 patients from the endocrinology department of the Republican Hospital No. 2 of the State Budgetary Institution “Emergency Medical Care Center”. The comparison group was a sample of 446 volunteers without chronic diseases. A group of healthy Yakuts was divided into subgroups based on body mass index (BMI). Single nucleotide polymorphisms were determined by polymerase chain reaction (PCR) followed by restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis.

RESULTS: The present study established a high frequency of ancestral alleles for SNP rs174537 (72.8 - 78.1%), for SNP rs174546 (71.3–78.1%) and for the deletion rs3834458 (72.8–77.5%) in Yakut populations. Analysis of the strength of the association of alleles and genotypes of the *FADS1* / *FADS2* genes with type 2 diabetes did not show statistically significant values. Analysis of pairwise linkage disequilibrium and assessment of haplotypes for the studied polymorphisms was $r^2=0.93-1.00$. An association of the TTT haplotype with type 2 diabetes mellitus, which was 14.5 times more common in patients, was revealed.



CONCLUSION: The results of this study may provide input for future nutrition and diet research to examine the effects of dietary PUFA exposure on the epigenetic regulation of PUFA biosynthesis and metabolism. Further work is needed to elucidate the specific mechanisms by which the FADS gene cluster and diet influence LC PUFA levels in humans and how they influence inflammation and disease.

KEYWORDS: rs174537; rs174546; rs3834458; FADS1; FADS2; obesity; type 2 diabetes.

ОБОСНОВАНИЕ

По данным Международной диабетической федерации (IDF) на 2021 г., каждый 10-й взрослый человек в мире страдает сахарным диабетом (СД), из которых 90% болеют сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1]. В России на начало 2023 г. общая численность больных, состоящих на диспансерном учете с диагнозом СД2, — более 4,5 млн человек. По Республике Саха (Якутия) на начало 2023 г. количество больных, состоящих на диспансерном учете по СД2 во всех возрастных группах, — более 25 тысяч человек, что составляет 2535 на 100 тыс. населения [2]. Возможно, число страдающих СД2 гораздо выше, так как СД2 часто протекает бессимптомно и может оставаться недиагностированным в течение многих лет. Ogurtsova K с соавт. (2022 г.) при анализе 215 стран и регионов по распространенности не диагностированного СД установили, что в 2021 г. почти каждый 2-й взрослый с диабетом не знал о том, что болен [3].

В развитии СД2 основную роль играет неправильное питание и малоподвижный образ жизни, а также наследственная отягощенность, которая увеличивает риск его развития в 1,5–3 раза [4].

В клинических рекомендациях Американской ассоциации клинической эндокринологии в лечении пациентов с предиабетом и СД2 особое внимание уделяется изменению образа жизни, включающему физическую активность, регулярные физические упражнения, а также рекомендации по питанию, предназначенные для улучшения профилей глюкозы, липидов и поддержания здорового веса. Для лиц со стойко повышенным уровнем триглицеридов натошак рекомендуется лечение с помощью диеты с очень низким содержанием жиров и высокими дозами омега-3-жирных кислот [5].

На уровни полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в крови влияет не только потребление их с пищей, а также их метаболизм с помощью ферментов десатуразы, кодируемыми генами десатуразы жирных кислот 1 (*FADS1*) и десатуразы жирных кислот 2 (*FADS2*). Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) rs174537, расположенный в энхансере генов *FADS1* и *FADS2* у людей, тесно связан с метаболическим превращением линолевой кислоты в арахидоновую. Лица, гомозиготные по минорному аллелю T rs174537, демонстрируют самую медленную конверсию пищевых ПНЖК, почти в два раза медленнее по сравнению с гомозиготными носителями основного аллеля G. Кроме того, носители генотипа TT часто считаются дефицитными по длинноцепочечным ПНЖК, в отличие от носителей генотипа GG, которые имеют значительно более высокие уровни арахидоновой кислоты в крови и тканях [6]. SNP rs174546 гена *FADS1* также тесно связан с концентрациями жирных кислот в плазме и с высоким неравновесием по сцеплению (LD) ($r^2 > 0,8$) с другими вариантами в *FADS1* [7]. SNP rs3834458 (T/del) расположен в промоторной области

гена *FADS2*, носители минорного аллеля (Tdel+deldel) обладают более высокими уровнями линоленовой кислоты и более низкими уровнями эйкозапентаеновой, докозапентеновой и докозагексаеновой кислоты, по сравнению с теми, кто несет гомозиготу основного аллеля T [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования было изучение связи генов *FADS1*, *FADS2* с СД2 у якутов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Набор пациентов и постановка диагноза проводились в эндокринологическом отделении Республиканской больницы №2 Государственного бюджетного учреждения «Центр экстренной медицинской помощи» (ГБУ РБ №2 «ЦЭМП»). Для контрольной выборки группы сравнения использованы образцы ДНК из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП с использованием УНУ «Геном Якутии» (рег.№USU_507512). Генетическое исследование и биоинформационная обработка данных проведены в лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем (ЯНЦ КМП).

Время исследования. В исследование включены пациенты и контрольная группа, подписавшие информированное согласие на проведение генетических исследований с января 2018 по декабрь 2023 гг.

Исследуемые популяции

Всего протестирован 541 человек якутской национальности, этническая принадлежность учитывалась до третьего поколения. В первую группу вошли пациенты эндокринологического отделения Республиканской больницы №2 с установленным диагнозом «Сахарный диабет 2 типа» (n=95). Во вторую группу для сравнения были отобраны образцы ДНК 446 добровольцев без хронических заболеваний из коллекции биоматериала ЯНЦ КМП.

Анализ в подгруппах

Группа здоровых якутов (n=446) была разделена на подгруппы по показателям индекса массы тела (ИМТ) на 3 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли пациенты с нормальным ИМТ (от 18,0 до 24,9 кг/м²) в количестве 160 человек, во 2-ю — с высоким ИМТ (предожирение — от 25 до 29,9 кг/м²) и в 3-ю подгруппу вошли пациенты с ожирением (n=185, ИМТ>30 кг/м²).

Дизайн исследования

Одноцентровое сравнительное исследование.

Методы

Генетическое исследование

Выделение геномной ДНК проводили из цельной крови коммерческим набором для выделения ДНК Newteyux (г. Якутск, Россия).

Условия полимеразной цепной реакции (ПЦР), прямые и обратные праймеры, температуры отжига и эндонуклеазы рестрикции приведены в табл. 1.

Определение генотипов проводилось анализом размеров образующихся фрагментов (рестриктов) путем гель-электрофореза на 4% агарозном геле с бромистым этидием в стандартном трис-ацетатном буфере при 120 В в течение 1 часа.

Статистический анализ

Достоверность различий в частотах аллелей и генотипов между группами рассчитывалась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Отношения шансов (ОШ) и соответствующий 95% ДИ были рассчитаны для оценки силы ассоциации SNP генов *FADS1* и *FADS2* с использованием IBM SPSS Statistics и вероятности менее 0,05 были приняты как значимые. Анализ неравновесия по сцеплению 3 SNP изучали путем попарного сравнения r^2 и D с использованием программного обеспечения Haploview (версия 4.2; Broad Institute, Кембридж, Массачусетс, США) [9] и пакетом программ «Office Microsoft, Excel 2010».

Таблица 1. Праймеры и ферменты рестрикции, используемые для выявления полиморфизмов генов *FADS1* и *FADS2* методами полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов

Ген / SNP	Праймеры	Температура отжига (°C)	Эндонуклеаза рестрикции	Фрагменты рестрикции (bp)
<i>FADS1</i> , <i>FADS2</i> / <i>rs174537</i>	F: CAGGGGAGAGAGGTGGAGTA R: AGGTCTGTCTGGCTGTCTCC	64 °C	<i>Ava</i> II	G — 149; 158 bp T — 307 bp
<i>FADS1</i> / <i>rs174546</i>	F: AGGCTTTATGTCCCAAACC R: GCCTTAACCTCACTGCTCCA	62 °C	<i>Bss</i> EC I	G — 75; 186 bp T — 261 bp
<i>FADS2</i> / <i>rs3834458</i>	F: GGCAGTCTTTATTTGCTGGAGT R: ACCTGATGCCGACACAAAG	64 °C	<i>Dde</i> I	T — 9; 76; 127 и 257 bp deletion — 9; 76 и 384 bp

Таблица 2. Определение силы связи группы с сахарным диабетом 2 типа с подгруппами без сахарного диабета, различающихся по значению индекса массы тела и распределению частоты встречаемости аллелей полиморфизмов в генах *FADS1* и *FADS2*

№	Группа сравнения	Выборки	rs174537		rs174546		rs3834458	
			T	G	T	G	del.	T
1	ГД / ГЗ	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые	75,7	24,3	75,3	24,7	75,5	24,5
		ОШ (95% ДИ)	1,10 (0,76–1,59)		1,12 (0,77–1,62)		1,11 (0,77–1,61)	
		p	0,69		0,62		0,64	
2	ГД / ПЗН	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые с нормальным ИМТ	78,1	21,9	78,1	21,9	77,5	22,5
		ОШ (95% ДИ)	0,96 (0,62–1,47)		0,96 (0,62–1,47)		0,99 (0,65–1,52)	
		p	0,93		0,93		0,94	
3	ГД / ПЗВ	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые с предожирением	72,8	27,2	71,3	28,7	72,8	27,2
		ОШ (95% ДИ)	1,28 (0,81–2,03)		1,38 (0,87–2,17)		1,28 (0,81–2,03)	
		p	0,35		0,21		0,35	
4	ГД / ПЗО	СД2	77,4	22,6	77,4	22,6	77,4	22,6
		Здоровые с ожирением	75,1	24,9	75,1	24,9	75,1	24,9
		ОШ (95% ДИ)	1,13 (0,75–1,71)		1,13 (0,75–1,71)		1,13 (0,75–1,71)	
		p	0,63		0,63		0,63	

Примечание: ГД — группа больных сахарным диабетом 2 типа; ГЗ — все обследованные; ГЗ — группа здоровых пациентов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ПЗВ — подгруппа здоровых с высоким ИМТ; ПЗН — подгруппа здоровых с нормальным ИМТ; ПЗО — подгруппа здоровых с ожирением; СД2 — сахарный диабет 2 типа; del. — делеция; p — уровень значимости.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ЯНЦ КМП (протокол №60 от 10 апреля 2024 г. Решение 2). Все участники подписали информированное добровольное согласие перед включением в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы исследовали вариабельность генов *FADS1* и *FADS2* с помощью трех однонуклеотидных полиморфизмов rs174537, rs174546 и rs3834458. Анализ распределения аллелей полиморфизмов rs174537, rs174546 и rs3834458 показал преобладание предковых аллелей по двум SNP (rs174537, 72,8–78,1%; rs174546, 71,3–78,1%) и по третьему SNP (rs3834458, 72,8–77,5%) высокую частоту мутантного аллеля (делеция) во всех исследованных группах (табл. 2). Частота аллелей исследованных полиморфизмов существенно не отличается от восточно-азиатских популяций и некоторых американских, представленных в проекте «1000 Genomes» [10]. Распределение генотипов для каждого SNP не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Анализ силы связи аллелей

и генотипов посредством расчета «отношения шансов» у пациентов с СД2 с подгруппами здоровых лиц не показал статистически значимые значения (табл. 3).

В связи с тем, что обозначение предковой и производной гаплогруппы частично определяется генотипом SNP rs174537, а также чтобы показать генетические отношения между тестируемыми SNP, был проведен анализ парного неравновесия сцепления и оценки гаплотипов по 3 SNP (rs174537, rs174546 и rs3834458) в генах *FADS1* и *FADS2*. Гаплотипы были построены с использованием данных генотипирования полученных в настоящей работе. Паттерны неравновесия по сцеплению (LD) для комбинаций из 3 SNP показаны в таблице 3. Всего в нашей исследованной выборке якутов найдено 7 гаплотипов по трем SNP генов *FADS*. В расчет брались гаплотипы, встречающиеся с частотой не менее 0,1%. Наибольшее количество гаплотипов идентифицировано в группе здоровых, наименьшее — в группе больных СД2. В подгруппах здоровых наименьшее количество гаплотипов у лиц с предожирением.

Найденные гаплотипы мы условно разделили на частые и редкие. Частые два гаплотипа отмечены в табл. 3 как гаплотип №1 (TTd) и №2 (GGT). В общей сумме частые

Таблица 3. Определение силы связи группы с сахарным диабетом 2 типа с выборками без сахарного диабета, различающихся по значению индекса массы тела и распределению частоты встречаемости генотипов по трем SNP в генах *FADS1* и *FADS2*

Выборки	rs174537			rs174546			rs3834458		
	TT	TG	GG	TT	TG	GG	dd	Td	TT
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
Здоровые	58,1	35,2	6,7	57,8	35,0	7,2	58,3	34,3	7,4
ОШ (ДИ 95%)	1,13 (0,72–1,78)	0,89 (0,56–1,43)	0,94 (0,38–2,31)	1,14 (0,73–1,80)	0,90 (0,56–1,44)	0,87 (0,35–2,15)	0,87 (0,55–1,35)	1,22 (0,77–1,93)	0,84 (0,34–2,07)
p	0,87			0,84			0,68		
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
ПЗН	61,3	33,8	5,0	62,5	31,3	6,3	61,9	31,3	6,9
ОШ (ДИ 95%)	0,99 (0,59–1,67)	1,04 (0,61–1,78)	1,28 (0,43–3,81)	0,94 (0,56–1,59)	1,07 (0,62–1,84)	1,01 (0,36–2,88)	0,75 (0,45–1,25)	1,40 (0,83–2,39)	0,91 (0,33–2,56)
p	0,90			0,97			0,45		
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
ПЗВ	54,5	36,6	8,9	51,5	39,6	8,9	54,5	36,6	8,9
ОШ (ДИ 95%)	1,31 (0,74–2,31)	0,84 (0,46–1,51)	0,69 (0,24–2,02)	1,48 (0,84–2,61)	0,74 (0,41–1,33)	0,69 (0,24–2,02)	1,01 (0,58–1,77)	1,1 (0,62–1,97)	0,69 (0,24–2,02)
p	0,6			0,39			0,78		
ГД	61,1	32,6	6,3	61,1	32,6	6,3	54,7	38,9	6,3
ПЗО	57,3	35,7	7,0	57,3	35,7	7,0	57,3	35,7	7,0
ОШ (ДИ 95%)	1,17 (0,71–1,94)	0,87 (0,52–1,48)	0,89 (0,33–2,43)	1,17 (0,71–1,94)	0,87 (0,52–1,48)	0,89 (0,33–2,43)	0,90 (0,55–1,48)	1,15 (0,69–1,92)	0,89 (0,33–2,43)
p	0,83			0,83			0,86		

Примечание: ГД — группа больных сахарным диабетом 2 типа; ГДЗ — все обследованные; ГЗ — группа здоровых пациентов; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОШ — отношение шансов; ПЗВ — подгруппа здоровых с высоким ИМТ; ПЗН — подгруппа здоровых с нормальным ИМТ; ПЗО — подгруппа здоровых с ожирением; СД2 — сахарный диабет 2 типа; del. — делеция; p — уровень значимости.

гаплотипы составляют 96,8% в группе больных СД2 и 98,6% в группе здоровых (табл. 4). Результаты по частотам различных вариантов исследуемых SNP данного исследования были сопоставлены с данными проекта «1000 genomes» и выявило следующее: частый у якутов гаплотип TTd соизмеримо высокой частотой встречается у народности кинь из Вьетнама (81,3%), с одинаковой частотой — у китайской народности дай и у перуанцев — 78%, также высокая частота у мексиканцев — 68,7%. Реже всего встречается у кенийцев с частотой 2%. Гаплотип №2 чаще всего встречается у африканцев и индусов (89–96%). Гаплотип №2 у китайцев дай — 21,5%, кинь — 18,2%, перуанцев — 18,8% и мексиканцев — 30,5%, что сопоставимо с частотой у якутов — 23,9%. Редкие гаплотипы, к которым относятся № 3, 4, 5, 6, 7 найдены во всех

группах и подгруппах с разной частотой. В группе больных СД2 (ГД) встречается только один редкий гаплотип 3 с высокой частотой 3,2%. У здоровых якутов редкий гаплотип №3 встречается только в подгруппе с нормальным ИМТ (ПЗН, 0,6%) вместе с гаплотипами №5 и №6 (0,9%). В подгруппе с предожирением (ПЗВ) найден один редкий гаплотип №4 (1,5%). В подгруппе с ожирением (ПЗО) присутствуют два редких гаплотипа, это №4 (0,3%) и №7 (0,3%), эти варианты не встречаются в группе больных СД2 и в подгруппе с нормальным ИМТ. Таким образом, редкие гаплотипы №4 (0,3%) и №7 (0,3%) выявлены только у якутов с ожирением и не болеющих СД2 (ПЗО). Гаплотип №7 не найден в других популяциях из проекта «1000 геномов». Частота редких гаплотипов представлена табл. 4, из которых выше частота только у гаплотипа

Таблица 4. Частота гаплотипов и неравновесие по сцеплению для трех по трем однонуклеотидным полиморфизмам (rs174537, rs174546 и rs3834458) региона *FADS1–FADS2*

Выборки	Частота гаплотипов								Неравновесие по сцеплению (LD)			
	Частые гаплотипы		Редкие гаплотипы						SNP	D'	LOD	r ²
	1	2	3	4	5	6	7	8				
	TTd	GGT	TTT	TGd	GTd	TGT	GTT	GGd				
ГДЗ (541)	74,5	23,7	0,8	0,4	0,4	0,3	0,1	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,98 0,99 0,98	179,3 175,5 177,5	0,95 0,93 0,94
ГД (95)	74,2	22,6	3,2	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	34,8 26,9 26,8	1,0 0,84 0,84
ГЗ (446)	74,7	23,9	0,2	0,4	0,3	0,3	0,1	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,97 0,98 0,98	145,4 150,5 153,2	0,93 0,95 0,96
ПЗН (160)	76,6	20,9	0,6	-	0,9	0,9	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,94 0,94 1,0	45,8 43,3 54,0	0,89 0,86 0,96
ПЗВ (101)	71,3	27,2	-	1,5	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	35,1 40,2 35,1	0,93 1,0 0,93
ПЗО (185)	74,9	24,6	-	0,25	-	-	0,25	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,99 1,0 0,99	65,3 70,3 65,3	0,97 1,0 0,97
ACB (96)	3,1	96,9	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	9,79 9,79 9,79	1,0 1,0 1,0
ASW (61)	10,7	89,3	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	14,1 14,1 14,1	1,0 1,0 1,0
LWK (99)	2	96,5	-	-	-	1,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	5,22 5,22 7,29	0,56 0,56 1,0
CLM (94)	42	56,9	-	-	0,5	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,98 0,98 1,0	38,2 38,2 43,0	0,96 0,96 1,0
MXL (64)	68,7	30,5	-	-	-	0,8	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	24,3 24,3 26,7	0,96 0,96 1,0

Выборки	Частота гаплотипов								Неравновесие по сцеплению (LD)			
	Частые гаплотипы		Редкие гаплотипы						SNP	D'	LOD	r ²
	1	2	3	4	5	6	7	8				
	TTd	GGT	TTT	TGd	GTd	TGT	GTT	GGd				
PEL (85)	78,8	18,8	1,2	0,6	0,6	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,96 0,96 0,96	23,4 22,3 22,3	0,93 0,89 0,89
PUR (104)	48,6	51	0,5	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	46,9 44,8 44,8	1,0 0,98 0,98
CDX (93)	78	21,5	-	-	-	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	29,8 29,8 32,1	0,97 0,97 1,0
CHB (103)	35,4	64,6	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	44,6 44,6 44,6	1,0 1,0 1,0
JPT (104)	32,7	66,8	-	-	-	-	-	0,5	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	44,4 42,2 42,2	1,0 0,98 0,98
KHV (99)	81,3	18,2	0,5	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	31,7 29,7 29,7	1,0 0,97 0,97
CEU (99)	35,9	63,6	-	-	-	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	41,5 41,5 43,8	0,98 0,98 1,0
FIN (99)	46,5	53,5	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	42,5 42,5 42,5	1,0 1,0 1,0
GBR (91)	38,5	61,5	-	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	39,4 39,4 39,4	1,0 1,0 1,0
IBS (107)	29	70,6	0,5	-	-	-	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	44,0 41,4 41,4	1,0 0,98 0,98
TSI (107)	24,8	74,8	-	-	-	0,5	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	39,6 39,6 41,5	0,97 0,97 1,0
BEB (86)	19,2	78,5	0,6	-	0,6	1,2	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	0,96 0,96 1,0	22,8 21,4 26,1	0,9 0,86 0,96
GIH (103)	9,2	89,8	-	-	-	1	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	18,9 18,9 21,8	0,89 0,89 1,0
ITU (102)	9,3	86,3	-	-	-	4,4	-	-	rs174537 - rs174546 rs174537 - rs3834458 rs174546 - rs3834458	1,0 1,0 1,0	14,4 14,4 21,7	0,65 0,65 1,0

Примечание: ACB — негроидное население из Барбадоса; ASW — афроамериканцы с Юго-Запада США; BEB — бенгальцы из Бангладеша, Индия; CDX — китайцы дай из Сишуанбаньна, Китай; CEU — жители штата Юта северного и западноевропейского происхождения; CHB — китайцы хань из Пекина, Китай; CLM — колумбийцы из Меделина, Колумбия; D' — максимальное неравновесие по сцеплению или полный перекоп для данных аллелей и частот аллелей; FIN — финны из Финляндии; GIH — индийцы гуджарати из Хьюстона, Техас; GBR — британцы из Англии и Шотландии; JPT — японцы из Токио, Япония; IBS — иберийское население из Испании; ITU — индийцы телугу из Англии; KHV — вьетнамцы из г. Хошимин, Вьетнам; LD — неравновесие по сцеплению; LOD — логарифм шансов; LWK — лухья из Вэбуе, Кения; MXL — мексиканцы из Лос-Анджелеса, Калифорния; PEL — перуанцы из Лима, Перу; PUR — пуэрториканцы из Пуэрто-Рико; r² — квадрат корреляции; SNP — однонуклеотидный полиморфизм; TSI — тосканцы из Италии; ГД — группа больных сахарным диабетом 2 типа; ГДЗ — все обследованные; ГЗ — группа здоровых пациентов; ПЗВ — подгруппа здоровых с высоким ИМТ; ПЗН — подгруппа здоровых с нормальным ИМТ; ПЗО — подгруппа здоровых с ожирением.

№3 в перуанской популяции. Редкий гаплотип 8 (GGd) присутствует только в выборке японцев (0,5%).

Анализ силы связи гаплотипов с СД2 посредством расчета отношения шансов, относительной меры риска носительства конкретного гаплотипа показал достоверную статистическую связь редкого гаплотипа №3 (ТТТ) с СД2 у якутов (ОШ=14,5 ДИ (1,49–141,1)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют о связи между ПНЖК и риском развития СД2 [11, 12]. В этом исследовании генов *FADS* мы обнаружили у якутов преобладание предковых аллелей по сравнению с европейскими популяциями. По мнению многих исследователей, преобладание различных генетических вариантов генов *FADS1* / *FADS2* в различных популяциях — следствие адаптации к изменениям в рационе с целью достижения наивысших концентраций длинно-цепочечных ПНЖК (ДЦ ПНЖК) [13, 14]. В исследованиях Мэттью Т. Бакли с соавт. в 2017 г. показали, что гены *FADS* являются мишенью естественного отбора, и пришли к выводу, что в Европе отбор отдал предпочтение аллелям с улучшенной способностью метаболизировать ДЦ ПНЖК в связи с преобладанием в рационе продуктов растительного происхождения [15]. Исследователи Дэниел Н. Харрис с соавт. в 2019 г. предположили, что предковая гаплогруппа может быть связана с адаптацией к холодному климату как реакция на диетические ограничения [16].

Исследования связи генов *FADS1* / *FADS2* с СД2 в различных популяциях показывают противоречивые результаты. В исследовании пациентов больницы Чжуннань Уханьского университета Сэй Вэй Ли и соавт. (2016 г.) установили связь генотипа GG полиморфизма rs174537 с риском развития СД2 и ишемической болезни сердца, а в исследовании, проведенном в Польше у женщин в постменопаузе с метаболическим синдромом, Агата Музик и соавт. (2020 г.) установили, что носители аллели Т полиморфизма rs174546 (*FADS1*) и делеции в гене *FADS2* (rs3834458) были связаны с неблагоприятным статусом жирных кислот, способствующим развитию метаболического синдрома [17, 18]. В проведенном нами исследовании распределение частоты аллелей и генотипов и анализ силы связи у пациентов с СД2, с подгруппами без СД не показал статистически значимые значения. Противоречивые результаты во взаимосвязи с аллелями и генотипами генов *FADS1* / *FADS2* скорее всего связаны с различием в рационах и указывают на более значимый вклад соотношения ω -3 и ω -6 ПНЖК в развитие данных заболеваний. Возможно, высокая частота предковых аллелей в популяции якутов связана с прошлым преобладанием в рационе пищи высокого содержания ω -3 ПНЖК. Происходящие в настоящем изменения рациона в сторону преобладания растительных продуктов снижают концентрацию ω -3 ПНЖК и одновременно повышают уровень ω -6 ПНЖК, что в свою очередь влияет на различные метаболические показатели в организме. Пищевые ПНЖК метаболизируются преимущественно в печени и могут оказывать непосредственное влияние на возникновение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которое связано с повышенным риском

развития СД2 [19]. В обзорном исследовании метаболизма липидов и метаболических нарушений в популяции якутов Сивцевой Т.М. и соавт. (2021 г.) установлено, что у якутов благоприятные показатели липидного обмена и характеризуются высоким содержанием холестерина, липопротеидов высокой плотности, низкого содержания триглицеридов и значений индекса атерогенности плазмы крови. Они предполагают, что основным патологическим фактором развития нарушения обмена веществ среди коренных жителей является абдоминальный тип ожирения [20]. Показатели липидного профиля, возможно, связаны с высокой частотой встречаемости среди якутов негативной аллели G полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* [21], который ассоциируется со снижением уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови, и накоплением липидов в печени, приводящий к НАЖБП [22, 23].

Наше наблюдение блока неравновесия по сцеплению, охватывающего ген *FADS1* и прилегающую часть гена *FADS2*, соответствовало предыдущим результатам нескольких популяционных исследований [11, 16, 17]. Основным результатом нашего исследования стала статистически значимая связь редкого гаплотипа ТТТ (3,2%) с СД2 у якутов ($p=0,018$). Учеными из Чехии Алешем Жаком с соавт. установлены значимые ассоциации генотипов SNP (rs174537, rs174545 и rs174546; $p<0,01$), SNP (rs174570 и 174602, $p<0,05$) и двух предполагаемых гаплотипов (GGGCC ($p<0,01$) и TCACT ($p<0,05$)) с расщеплением метаболического синдрома на два фенотипа (MetS1 и MetS2), из которых первый имел более вредный клинический и метаболический профиль, чем второй фенотип [11]. Мари С. Конвей с соавт. из Инновационного центра питания и здоровья в систематическом обзоре влияния генотипов SNP *FADS* на статус ПНЖК у беременных женщин, грудного молока и детей, установили, что в восьми проведенных исследованиях у беременных повышаются концентрации молекул — предшественников линолевой и альфа-линоленовой кислот у носителей предковых аллелей различных SNP *FADS*. Также они установили, что носители предковых аллелей гена *FADS1* имели более низкую функциональность ферментов десатуразы [24]. В обсервационном когортном исследовании ассоциации между полиморфизмами *FADS* и весом установлено, что женщины, несущие хотя бы один предковый аллель SNP *FADS1* и *FADS2*, были связаны с более высоким риском наличия ИМТ \geq 25, чем гомозиготы по мутантному аллелю [25].

Клиническая значимость результатов

Результаты данного исследования могут внести вклад в будущие исследования питания и диеты, в изучение влияния воздействия ПНЖК с пищей на эпигенетическую регуляцию биосинтеза и метаболизма ПНЖК. Несмотря на то, что в данном исследовании не было проведено биохимических исследований на уровне ДЦ ПНЖК, по результатам многочисленных зарубежных и отечественных исследований подтверждена прямая связь предковых аллелей по SNP rs174537, rs174546 и делеции rs3834458 с низкими уровнями n -3 ДЦ ПНЖК. Соответственно, потребление/добавка n -3 ДЦ ПНЖК среди якутской популяции может быть наиболее эффективна для снижения риска заболеваемости СД2 и НАЖБП.

Ограничения исследования

Основным ограничением этого исследования являлось то, что не были исследованы профили и соотношения жирных кислот для оценки потенциальных функциональных последствий генетических вариаций в кластере генов *FADS*.

Направления дальнейших исследований

Необходима дальнейшая работа для выяснения конкретных механизмов, с помощью которых кластер генов *FADS* и диета влияют на уровни ДЦ ПНЖК у людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом в настоящем исследовании в популяции якутов установлена высокая частота предковых аллелей по SNP rs174537 (72,8–78,1%), по SNP rs174546 (71,3–78,1%) и по делеции rs3834458 (72,8–77,5%). Анализ силы связи аллелей и генотипов генов *FADS1* / *FADS2* с диабетом 2 типа не показал статистически значимые значения. Анализ парного неравновесия сцепления и оценки гаплотипов по исследованным полиморфизмам составил $r^2=0,93-1,00$. Выявлена ассоциация гаплотипа ТТТ с СД2, который у больных встречался в 14,5 раза чаще.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Изучение груза наследственной патологии и генофонда народов Республики Саха (Якутия)» № 122041800120-9 с использованием УНУ «Геном Якутии» №УСУ_507512.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Павлова Н.И. — концепция и дизайн исследования, лабораторные исследования, написание и редактирование текста, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных; Крылов А.В. — набор материала, подготовка образцов, редактирование текста, лабораторные исследования; Бочуров А.А. — набор материала, подготовка образцов, редактирование текста, лабораторные исследования; Куртанов Х.А. — концепция и дизайн исследования, набор материала, редактирование текста, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation, 2021 [интернет] [доступ от 01.08.2024]. Доступ по ссылке: <https://idf.org/>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 104-123. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>
- Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 467-474. [Demidova TY, Zenina SG. Molecular genetic features of the diabetes mellitus development and the possibility of precision therapy. *Diabetes mellitus*. 2020;23(5):467-474. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12486>
- Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract*. 2022;28(10):923-1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>
- Kirk LM, Waits CMK, Bashore AC, et al. Exploiting three-dimensional human hepatic constructs to investigate the impact of rs174537 on fatty acid metabolism. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262173. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262173>
- Juan J, Huang H, Jiang X, et al. Joint effects of fatty acid desaturase 1 polymorphisms and dietary polyunsaturated fatty acid intake on circulating fatty acid proportions. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(5):826-833. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy025>
- Chen X, Wu Y, Zhang Z, et al. Effects of the rs3834458 Single Nucleotide Polymorphism in *FADS2* on Levels of n-3 Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids: A Meta-analysis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019;150:1-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2019.08.005>
- Haploview v. 4.2 [интернет] [доступ от 01.08.2024]. Доступ по ссылке: <http://www.broadinstitute.org/scientific-community/science/programs/medical-and-population-genetics/haploview/haploview>
- Ensembl [интернет]. Ensembl genome browser [доступ от 01.08.2024]. Доступ по ссылке: <https://www.ensembl.org/index.html>
- Žák A, Jáchymová M, Burda M, et al. *FADS* Polymorphisms Affect the Clinical and Biochemical Phenotypes of Metabolic Syndrome. *Metabolites*. 2022;12(6):568. doi: <https://doi.org/10.3390/metabo12060568>
- 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;7:98. doi: https://doi.org/10.4103/abr.abr_131_17
- Kothapalli KS, Ye K, Gadgil MS, et al. Positive Selection on a Regulatory Insertion-Deletion Polymorphism in *FADS2* Influences Apparent Endogenous Synthesis of Arachidonic Acid. *Mol Biol Evol*. 2016;33(7):1726-1739. doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msw049>
- Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*. 2015;349(6254):1343-1347. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aab2319>
- Buckley MT, Racimo F, Allentoft ME, et al. Selection in Europeans on Fatty Acid Desaturases Associated with Dietary Changes. *Mol Biol Evol*. 2017;34(6):1307-1318. doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msx103>
- Harris DN, Ruczinski I, Yanek LR, et al. Evolution of Hominin Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism: From Africa to the New World. *Genome Biol Evol*. 2019;11(5):1417-1430. doi: <https://doi.org/10.1093/gbe/evz071>
- 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;14:79. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0834-8>
- Muzsik A, Jeleń HH, Chmurzynska A. Metabolic syndrome in postmenopausal women is associated with lower erythrocyte PUFA/MUFA and n-3/n-6 ratio: A case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020;159:102155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2020.102155>

19. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 335-343. [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):335-343. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9372>
20. Сивцева Т.М., Климова Т.М., Аммосова Е.П., Захарова Р.Н., Осаковский В.Л. Метаболизм липидов и метаболические нарушения в якутской популяции: обзор литературы // *Экология человека*. — 2021. — Т. 28. — №4. — С. 4-14. [Sivtseva TM, Klimova TM, Ammosova EP, Zakharova RN, Osakovsky VL. Lipid Metabolism and Metabolic Disorders in the Yakut Population: a Literature Review. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021;28(4):4-14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-4-4-14>
21. Pavlova NI, Bochurov AA, Alekseev VA, et al. The variability of PNPLA3 gene as a potential marker of cold adaptation in Yakuts. *Int J Circumpolar Health*. 2023;82(1):2246647. doi: <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2246647>
22. Luo Z, Liu Y, Li H, et al. Associations of PNPLA3 rs738409 Polymorphism with Plasma Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2022;54(10):686-695. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1929-1677>
23. Krarup NT, Grarup N, Banasik K, et al. The PNPLA3 rs738409 G-allele associates with reduced fasting serum triglyceride and serum cholesterol in Danes with impaired glucose regulation. *PLoS One*. 2012;7(7):e40376. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040376>
24. Conway MC, McSorley EM, Mulhern MS, Strain JJ, van Wijngaarden E, Yeates AJ. Influence of fatty acid desaturase (FADS) genotype on maternal and child polyunsaturated fatty acids (PUFA) status and child health outcomes: a systematic review. *Nutr Rev*. 2020;78(8):627-646. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz086>
25. de la Garza Puentes A, Montes Goyanes R, Chisaguano Tonato AM, et al. Association of maternal weight with FADS and ELOVL genetic variants and fatty acid levels—The PREOBE follow-up. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179135. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179135>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Павлова Надежда Ивановна**, к.б.н. [Nadezhda I. Pavlova, PhD in Biology]; адрес: Россия, 677007, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Космофизическая, д. 23 [address: 23 Kosmofizicheskaya street, 677007 Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7862-1876>; Researcher ID: S-8030-2018; Scopus Author ID: 57222060706; eLibrary SPIN: 6167-5254; e-mail: solnishko_84@inbox.ru

Крылов Алексей Васильевич [Alexey V. Krylov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5977-5518>; Scopus Author ID: 58534986300; eLibrary SPIN: 5746-3015; e-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Бочуров Алексей Алексеевич [Alexey A. Bochurov]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5414-4102>;

Researcher ID: HPG-8119-2023; Scopus Author ID: 57488486500; eLibrary SPIN: 1853-0018; e-mail: binbaher@mail.ru

Куртанов Харитон Алексеевич к.м.н. [Khariton A. Kurtanov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2841-0357>; Researcher ID: B-2071-2014; eLibrary SPIN: 8254-3787; e-mail: hariton_kurtanov@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Павлова Н.И., Крылов А.В., Бочуров А.А., Куртанов Х.А. Гаплотипический кластер генов десатуразы жирных кислот FADS1, FADS2 и сахарный диабет 2 типа у якутов // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №4. — С. 304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13230>

TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlova NI, Krylov AV, Bochurov AA, Kurtanov KA. Haplotypic cluster of fatty acid desaturase genes FADS1, FADS2 and type 2 diabetes mellitus in Yakutsk. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(4):304-312. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13230>