



Распространенность и влияние полиморфизма генов PNPLA3 и TM6SF2 на течение неалкогольной жировой болезни печени

Н. С. Брановицкая, А. Л. Калинин, А. А. Ковалев, М. Н. Яцук, Е. А. Липская

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить распространенность и взаимосвязь полиморфных вариантов генов PNPLA3 и TM6SF2 с функциональными пробами печени, а также показателями липидного и углеводного обмена у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), проживающих на территории Гомельской области.

Материалы и методы. При определении полиморфизма гена PNPLA3 обследовано 152 пациента с НАЖБП без цирроза печени в возрасте 56 [48; 63] лет. При определении полиморфизма гена TM6SF2 было обследовано 144 пациента с НАЖБП в возрасте 56 [48; 63] лет. ДНК выделяли с помощью набора реагентов производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь) согласно инструкции производителя (набор предназначен для выделения РНК и ДНК из широкого спектра клинического материала).

Результаты. При исследовании распространенности полиморфизма гена PNPLA3 генотип GG у пациентов с НАЖБП был выявлен у 60 (39,5 %) человек, генотип GC определился у 22 пациентов (14,5 %), генотип CC — у 70 (46 %) пациентов. При определении распространенности полиморфизма гена TM6SF2 установлено, что генотип TT выявлен у 2 (1,3 %) пациентов с НАЖБП, генотип TC — у 30 (20,7 %), генотип CC — у 112 (78 %) пациентов.

Заключение. В результате проведенного исследования у пациентов с полиморфизмом rs738409 в гене PNPLA3 (генотип GG) была выявлена разница в уровнях аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) по сравнению с генотипом CC ($p = 0,0243$ и $p = 0,0029$ соответственно). У пациентов с полиморфизмом rs58542926 гена TM6SF2 (генотип TT + TC) также был выше уровень ЩФ ($p = 0,0034$) в сравнении с генотипом CC.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, полиморфизм, PNPLA3, TM6SF2

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИР ГНТП «Разработать и внедрить метод оценки риска прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени с использованием молекулярно-генетических маркеров», № госрегистрации 20221504 от 08.09.2022.

Для цитирования: Брановицкая НС, Калинин АЛ, Ковалев АА, Яцук МН, Липская ЕА Распространенность и влияние полиморфизма генов PNPLA3 и TM6SF2 на течение неалкогольной жировой болезнью печени. Проблемы здоровья и экологии. 2025;22(3):66–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-3-08>

Prevalence and effect of PNPLA3 and TM6SF2 gene polymorphism on the course of non-alcoholic fatty liver disease

Natalia S. Branovitskaya, Andrey L. Kalinin, Alexey A. Kovalev, Marina N. Yatsuk, Elena A. Lipskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Resume

Objective. To study prevalence and relationship of polymorphic variants of the PNPLA3 and TM6SF2 genes on liver function tests, as well as on lipid and carbohydrate metabolism parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) living in the Gomel region.

Materials and methods. A total of 152 patients with NAFLD without liver cirrhosis aged 56 [48;63] years were examined to determine the PNPLA3 gene polymorphism. A total of 144 patients with NAFLD aged 56 [48;63] years were examined to determine the TM6SF2 gene polymorphism. DNA was isolated using a reagent kit manufactured by ArtBioTech LLC, Republic of Belarus, according to the manufacturer's instructions (the kit is designed to isolate RNA and DNA from a

wide range of clinical material).

Results. In the study of prevalence genotype GG was identified in patients with NAFLD due to polymorphism of the PNPLA3 gene in 60 (39.5%) people, the GC genotype was determined in 22 patients (14.5%), the CC genotype - in 70 (46%) patients. When determining the prevalence of the TM6SF2 gene polymorphism it was established that the TT genotype was detected in 2 (1.3%) patients with NAFLD, TC genotype – in 30 (20.7%), CC genotype – in 112 (78%) patients.

Conclusion. As a result of the study, a difference in the levels of alanine aminotransferase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) was found in patients with the rs738409 polymorphism in the PNPLA 3 gene (GG genotype) compared to the CC genotype ($p=0.0243$ and $p=0.0029$, respectively). Patients with the rs58542926 polymorphism of the TM6SF2 gene (TT + TC genotype) also had a higher level of ALP ($p=0.0034$) compared to the CC genotype.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, polymorphism, PNPLA3, TM6SF2

Author contributions: All authors made a significant contribution to the research and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the Research and Development Program of the State Scientific and Technical Program “Develop and Implement a Method for Assessing the Risk of Progression of Chronic Hepatitis and Liver Cirrhosis Using Molecular Genetic Markers” State registration number: 20221504 dated 09/08/2022.

For citation: Branovitskaya NS, Kalinin AL, Kovalev AA, Yatsuk MN, Lipskaya EA. Prevalence and effect of PNPLA3 and TM6SF2 gene polymorphism on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Health and Ecology Issues*. 2025;22(3):66–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2025-22-3-08>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени является одним из самых распространенных заболеваний печени в мире. Его частота среди взрослого населения, по данным Teng MLT с соавт. (2023) [1], составляет 47 случаев на 1000 населения.

Гетерогенность фенотипов пациентов с НАЖБП обосновывает необходимость поиска факторов, оказывающих влияние на особенности течения данной патологии у разных пациентов. Среди прочего рассматриваются и генетические предпосылки к развитию НАЖБП [2].

В 2008 г. в ходе исследования GWAS (genome-wide association studies) S. Romeo et al. [3] провели полногеномное исследование ассоциаций вариантов нуклеотидных последовательностей в многоэтнической популяции (в конечный анализ были включены 9229 образцов). Было установлено, что мутация I148M, кодируемая аллелью G (в rs738409) в гене PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 — белок 3, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы), тесно связана с повышенным уровнем жира в клетках печени и воспалением органа. Аллель G наиболее часто выявлялась у латиноамериканцев — в популяции, более восприимчивой к НАЖБП, при этом отмечалось двукратное увеличение содержания жира в печени у гомозигот PNPLA3-148M в сравнении с носителями.

Мутация rs738409 C > G означает замену цитозина (C) на гуанин (G) в гене PNPLA3, что влечет за собой включение в трансляцию вместо изолейцина (I, кодируемого кодоном ATC) другой аминокислоты — метионина (M, кодируемого кодоном ATG) в 148-м положении белка (I148M).

«Дикий» тип гена PNPLA3 представляет собой гомозиготу C/C; замена на гуанин в одной (C/G) или обеих (G/G) хромосомах 22q13 приводит к образованию мутантного белка PNPLA3 (I/M и M/M соответственно), ассоциированного с увеличенным отложением жира в печени [3, 4].

Процент носителей мутантного варианта гена PNPLA3 в популяции колеблется от 25 до 70 % в разных этнических группах [5]. Поперечное исследование, включившее почти 5 тыс. взрослых участников III Национального обследования здоровья и питания США (Third National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES III) за период 1991–1994 гг., выявило, что 50,7 % выборки были гомозиготами по C-аллели гена PNPLA3, 36,7 % — гетерозиготами (C/G) и 12,6 % — гомозиготами по G-аллели. Согласно результатам статистического анализа G-аллель была сопряжена со значительно более высокой распространенностью стеатоза печени и обуславливала сильную генетическую предрасположенность к повреждению печени, которое также зависело от уровня потребления алкоголя. При этом умеренное употребление алкоголя, если сравнивать с полным отсутствием его употребления, было связано со снижением риска стеатоза печени на 48 %, но только среди тех, у кого не было аллели G (т. е. при CC-генотипе PNPLA3) [6].

В российском исследовании, включавшем 60 человек с НАЖБП, проживающих в Санкт-Петербурге, мутантная аллель гена PNPLA3 I148M в гомозиготном состоянии (G/G) выявлена у 8 (13,3 %) человек, 29 (48,3 %) человек являлись носителями мутации (C/G) и у 23 (38,3 %) пациентов мутации выявлено не было (C/C) [7].

В исследовании O. Aly et al. (2020) [8], изучавших полиморфизм PNPLA3 у пациентов с сахарным диабетом (СД) и ожирением, было выявлено, что генотип GG значимо чаще встречался в группе лиц с СД без ожирения по сравнению с группой пациентов с СД и ожирением и контрольной группой.

В исследовании L. Valenti et al. (2012) [9] у 144 пациентов с НАЖБП полиморфные варианты гена PNPLA3 распределились следующим образом: генотип CC — у 55 (38 %), генотип GC — у 68 (47 %), генотип GG — у 21 (15 %) человека.

Еще одним геном, в отношении которого в ходе исследования GWAS была установлена связь с развитием НАЖБП, является TM6SF2 (transmembrane 6 super family member 2) и его полиморфизм E167K (rs2294918) [3].

Также недавно получены данные о том, что полиморфизм гена TM6SF2 связан с повышением содержания жира в печени. TM6SF2 высоко экспрессируется в печени и тонком кишечнике, а в варианте rs58542926 цитозин заменяется тиминном в кодирующем нуклеотиде 499, что приводит к замене глутамата на лизин. Последующие исследования подтвердили, что этот вариант связан с НАЖБП как у взрослых, так и у детей [10].

В исследовании, представленном M. Krawczyk с соавт. (2017) [11], полиморфизм гена TM6SF2 был определен у 515 пациентов с НАЖБП, при этом генотип TT встречался у 9 (1,7 %) человек, генотип TC — у 97 (18,8 %), генотип CC определился у 409 (79,5 %) пациентов.

Выделяют следующие виды генотипов гена PNPLA3: генотип GG — ген в гомозиготном состоянии, GC — ген в гетерозиготном состоянии, CC — полиморфизма нет. Для гена TM6SF2: генотип TT — ген в гомозиготном состоянии, TC — ген в гетерозиготном состоянии, CC — полиморфизма нет.

При этом распространенность полиморфизма rs738409 в гене PNPLA3 и rs58542926 в гене TM6SF2, ассоциированных с прогрессирующим течением НАЖБП, до настоящего времени среди населения Республики Беларусь, в том числе у жителей Гомельской области, не изучалась. С учетом вышеизложенного представляется важным изучение этих факторов в данном регионе.

В статье рассмотрены данные по распространенности мутаций гена PNPLA3 и TM6SF2 среди пациентов с НАЖБП, а также их взаимосвязь с функциональными пробами печени, показателями липидного и углеводного обмена.

Цель исследования

Изучить распространенность и взаимосвязь полиморфных вариантов генов PNPLA3 и TM6SF2 с функциональными пробами печени,

а также показателями липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП, проживающих на территории Гомельской области.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное исследование типа «случай — контроль».

При оценке распространенности полиморфизма гена PNPLA3 было обследовано 152 пациента с НАЖБП без цирроза печени, из них 58 (38 %) мужчин и 94 (62 %) женщины, медиана возраста — 56 [48; 63] лет. При исследовании распространенности полиморфизма гена TM6SF2 было обследовано 144 пациента, мужчин было 55 (38 %), женщин — 89 (62 %), медиана возраста — 56 [48; 63] лет. Все пациенты имели индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², окружность талии у женщин составляла более 80 см, у мужчин — более 94 см. Критериями отбора пациентов в исследование были: отсутствие хронических вирусных гепатитов, болезни Вильсона — Коновалова, аутоиммунных гепатитов, наследственного гемохроматоза, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, а также отсутствие злоупотребления алкоголем (> 30 г/л для мужчин и > 20 г/л для женщин) на протяжении их жизни. Ответы на вопросы опросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), который используется для раннего выявления лиц группы риска и лиц, злоупотребляющих алкоголем, были отрицательными. Все пациенты не принимали в течение 6 месяцев гепатотоксичных препаратов и биодобавок. Всем участникам исследования проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование для подтверждения диагноза. Обследование включало антропометрию (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии и окружность бедер), анализы на маркеры вирусных гепатитов, биохимические показатели, такие как билирубин, сывороточные трансаминазы АЛТ и аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), ЩФ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), иммунологическое исследование, исследование показателей обмена железа (сывороточное железо, ферритин, трансферрин), медь, церулоплазмин, общий холестерин, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, глюкоза крови, гликированный гемоглобин, уровень инсулина, гормоны щитовидной железы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластометрию печени. Определялся индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин на-

тощак (мкЕд/мл) / 22,5. НОМА-IR должен составлять 0–2,7 для взрослых без СД.

Научное исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (УО «Гом ГМУ»), протокол № 1 от 10.02.2025. Добровольное информированное согласие было получено у каждого участника до включения в исследование.

Молекулярно-генетический анализ проводился на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) УО «Гом ГМУ». Взятие крови проводили в вакуумную систему типа Vacuette с ЭДТА в соответствии со стандартной методикой. Лейкоциты для экстракции ДНК получали традиционным способом. Экстрагировали ДНК набором «АртРНК» (производитель «АртБиоТех», Республика Беларусь) согласно инструкции. На основании научных публикаций подобрана последовательность праймеров к исследуемым генам. Синтез праймеров проводился ОДО «Праймтех» (Республика Беларусь) по заказу. Выявление генотипа PNPLA3 проведено с помощью метода ПЦР-полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ампликонов. ПЦР проводили с 2 мкл ДНК в режиме амплификации, с последующей электрофоретической детекцией ампликонов в 1,7%-ном агарозном геле. Ампликоны, полученные с помощью праймеров PNPLA3, обрабатывались рестриктазой BstF5I (BseGI). Ампликоны, полученные с помощью праймеров TM6SF2, обрабатывались рестриктазой Hpy 188I. Объем ампликона в одном образце — 6 мкл, рестриктазы — 0,3 мкл. Программа амплификации для гена PNPLA3 составляет 35 циклов: денатурация 94° — 30 с, 94° — 30 с, 60° — 30 с, 68° — 30 с, 4° — 3 мин; для гена TM6SF2 (35 циклов): 94° — 30 с, 94° — 30 с, 66° — 30 с, 68° — 30 с, 4° — 3 мин.

Детекцию рестриктов проводили при помощи электрофоретической разгонки в 2,5%-ном агарозном геле. Ожидаемая зона после амплификации гена PNPLA3 — 333 п. н.

После обработки рестриктазой BstF5I (BseGI) могут визуализироваться три зоны размером 333, 200, 133 п. н. Образцы размером

333 п. н. соответствуют GG-генотипу, размером 200, 133 п. н. — CC-генотипу, размером 333, 200, 133 п. н. — GC-генотипу. Ожидаемая зона после амплификации гена TM6SF2 — 80 п. н.

После обработки рестриктазой Hpy 188I визуализируются три зоны размером 80, 52, 28 п. н. Образцы размером 80 п. н. соответствуют TT-генотипу, размером 52, 28 п. н. — CC-генотипу, размером 80, 52, 28 п. н. — TC-генотипу.

Уровень инсулина определялся путем проведения твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) согласно инструкциям производителей, наборов реагентов на базе НИЛ УО «Гом ГМУ».

Функциональные пробы печени, показатели липидного обмена, глюкоза определялись на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» на биохимическом анализаторе Architecti 2000 (Abbot Laboratories, США). Референтными значениями считали указанные в инструкциях производителя.

С использованием пакета программ Statistica, 10.0 (StatSoftInc., США) проведена статистическая и графическая обработка полученных данных. Нормальность распределения определялась с помощью теста Шапиро – Уилка. При сравнении категориальных переменных двух выборок использовался двусторонний точный критерий или критерий Фишера. Для сравнения двух независимых групп, распределение в которых отличалось от нормального, применялся тест Манна – Уитни. Для сравнения двух независимых групп, распределение в которых соответствовало нормальному, применялся тест Стьюдента (t-test). Для сравнения трех независимых групп использовался тест Краскела – Уоллиса и апостериорный тест Данна. Статистически значимыми результаты признавались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты молекулярно-генетического тестирования пациентов с НАЖБП по полиморфизмам генов PNPLA3 rs738409 и TM6SF2 rs58542926 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Распространенность полиморфизма генов PNPLA3 rs738409 и TM6SF2 rs58542926 среди пациентов с НАЖБП

Table 1. Prevalence of PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 genepoly morphismam on gpatients with NAFLD

Полиморфизм PNPLA3 rs738409 (n = 152)						
Генотип	GG		GC		CC	
	n	%	n	%	n	%
	60	39,5	22	14,5	70	46

Окончание таблицы 1
End of table 1

Полиморфизм TM6SF2 rs58542926 (n = 144)						
Генотип	ТТ		ТС		СС	
	n	%	n	%	n	%
	2	1,3	30	20,7	112	78

Как видно из данных таблицы 1, полиморфизм гена PNPLA3 среди пациентов с НАЖБП, проживающих на территории Гомельской области, встречался чаще, чем полиморфизм гена TM6SF2. Гомозиготный вариант гена PNPLA3 (генотип GG) определился у 39,5 % пациентов с НАЖБП, тогда как гомозиготный вариант гена

TM6SF2 (генотип ТТ) только у 1,3 % пациентов.

На следующем этапе было проведено определение взаимосвязи полиморфизма гена PNPLA3 с функциональными пробами печени (таблица 2). Сравнение проводилось между пациентами с НАЖБП, имеющими гомозиготный вариант (GG) с пациентами с генотипом CC.

Таблица 2. Сравнительный анализ функциональных проб печени у пациентов с НАЖБП с полиморфизмом гена PNPLA3 (генотипы GG и CC)

Table 2. Comparative analysis of liver function tests in patients with NAFLD with PNPLA3 gene polymorphism (GG and CC genotypes)

Функциональные пробы печени	GG (n = 60)			CC (n = 70)			p
	Me	95 % ДИ	Q25; Q75	Me	95 % ДИ	Q25; Q75	
АЛТ (ед/л)	60,5	45,9–80,4	30; 108	41	33–55,4	27; 63	0,0253
АСТ (ед/л)	38,5	33–47,1	22; 56	30	25–35,3	21; 43,5	0,0748
Общий билирубин (мкмол/л)	15,7	5,5–8,0	11,4; 19,3	15	8,3–11,7	11,8; 22,5	0,6872
ГГТП (ед/л)	48	38,0–62,0	28,5; 68	42	37,7–55,1	29,5; 76	0,8892
ЩФ (ед/л)	90,5	85,0–108,0	71; 126,5	76	66,6–83,0	57; 101	0,0029

По данным таблицы 2 можно видеть, что у обследуемых с генотипом GG были выявлены различия в уровне АЛТ и ЩФ по сравнению с пациентами с генотипом CC ($p = 0,0253$ и $p = 0,0029$ соответственно). Это может говорить о том, что наличие генотипа GG является дополнительным фактором, влияющим на выраженность синдрома цитолиза и холестаза среди пациентов с НАЖБП. В российском исследовании

К. Л. Райхельсон с соавт. (2019) [7] также приводятся результаты работы, где было установлено, что активность АЛТ у пациентов с генотипом GG выше, чем у пациентов с генотипом CC.

Результаты взаимосвязи функциональных проб печени у пациентов с НАЖБП, имеющих гетерозиготный вариант гена PNPLA3 (генотип GC) по сравнению с генотипом CC, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ функциональных проб печени у пациентов с НАЖБП с полиморфизмом гена PNPLA3 (генотипы GC и CC)

Table 3. Comparative analysis of liver function tests in patients with NAFLD with PNPLA3 gene polymorphism (GC and CC genotypes)

Функциональные пробы печени	GC (n = 22)			CC (n = 70)			p
	Me	95 % ДИ	Q25; Q75	Me	95 % ДИ	Q25; Q75	
АЛТ (ед/л)	55,5	30,0–77,5	30; 80	41	33–55,4	27; 63	0,2640
АСТ (ед/л)	33	25,0–43,1	24; 45,1	30	25–35,3	21; 43,5	0,3504
Общий билирубин (мкмол/л)	12,7	5,6–10,4	9,6; 18,6	15	8,3–11,7	11,8; 22,5	0,8793
ГГТП (ед/л)	50,5	27,0–58,5	27; 68	42	37,8–55,1	29,5; 76	0,938
ЩФ (ед/л)	81,5	66,8–113,2	62; 118	76	66,6–83,0	57; 101	0,2883

Как видно из данных таблицы 3, у носителей гетерозиготного варианта гена PNPLA3 (генотип GC) различий в уровнях функциональных проб печени по сравнению с генотипом CC обнаружено не было.

Далее был проведен анализ взаимосвязи функциональных проб печени с наличием полиморфизма гена TM6SF2 у пациентов с НАЖБП (таблица 4). Генотипы TT и TC были объединены в одну группу из-за редкой встречаемости.

Таблица 4. Сравнительный анализ функциональных проб печени у пациентов с НАЖБП с полиморфизмом гена TM6SF2

Table 4. Comparative analysis of liver function tests in patients with NAFLD with TM6SF2 gene polymorphism

Функциональные пробы печени	TT, TC (n = 32)			CC (n = 112)			p
	Me	95 % ДИ	Q25; Q75	Me	95 % ДИ	Q25; Q75	
АЛТ (ед/л)	59	36,0–87,0	30,5; 97,5	42	35,0–54,5	27,5; 65	0,083
АСТ (ед/л)	37,5	29,0–49,0	21; 57	31	26,7–34,0	22; 46	0,2976
Общий билирубин (мкмоль/л)	13,8	6,3–10,4	10,1; 17,05	14,6	7,4–9,6	11,1; 20,5	0,6477
ГГТП (ед/л)	57,5	36,0–62,0	33,5; 63,5	40,5	36,3–48,0	27; 74,5	0,2203
ЩФ (ед/л)	93	86,0–108,0	84,5; 118,0	75	70,1–83,9	54; 113	0,0034

Как видно из данных таблицы 4, при оценке взаимосвязи полиморфизма гена TM6SF2 было установлено, что у пациентов с генотипами TT и TC выше уровень ЩФ ($p = 0,0034$). Механизм данных изменений в настоящее время неясен и требует дальнейшего изучения.

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром тесно связаны. Учитывая это проводилась оценка взаимосвязи мутаций в гене PNPLA3 с показателями липидного и углеводного обмена (таблица 5).

Таблица 5. Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП с полиморфизмом гена PNPLA3

Table 5. Comparative analysis of indicators of lipid and carbohydrate metabolism in patients with NAFLD with PNPLA3 gene polymorphism

Показатели	GG (n = 60)		GC (n = 22)		CC (n = 70)		p
	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	Me	Q25; Q75	
Глюкоза (ммоль/л)	6,5	5,8; 9,1	5,7	4,9; 6,4	6,5	5,7; 8,8	0,0138
Индекс НОМА-IR	3,9	2,4; 6,0	2,3	1,4; 3,9	3,0	2,3; 4,5	0,2319
Инсулин (нг/мл)	27,2	18,2; 38,1	19,4	14,9; 41,4	24,6	16,61; 37,28	0,611
Общий холестерин (ммоль/л)	6,0	4,8; 6,8	5,9	5,2; 6,7	5,6	4,5; 6,8	0,758
ЛПНП (ммоль/л)	3,5	2,8; 4,5	3,61	3,0; 4,0	3,5	2,3; 4,4	0,591
ЛПОНП (ммоль/л)	0,9	0,7; 11,1	0,8	0,5; 1,3	0,8	0,7; 1,0	0,875
ЛПВП (ммоль/л)	1,30	1,1; 1,4	1,2	1,0; 1,6	1,3	1,0; 1,6	0,92
Триглицериды (ммоль/л)	2,07	1,3; 2,6	2,0	1,5; 2,8	1,9	1,5; 2,7	0,895

Из данных таблицы 5 видно, что с показателями липидного обмена взаимосвязи полиморфизма гена PNPLA3 выявлено не было. Согласно литературным данным, в исследовании Z. G. Jiang с соавт. (2018) [14] при оценке полиморфизма PNPLA3 у 170 пациентов с НАЖБП также не было выявлено связи с уровнем липидов крови натошак. В российском исследовании, включавшем 30 человек с НАЖБП, пациенты с генотипом GG имели значительно более высокий уровень общего холестерина и ЛПНП

в сравнении с лицами с «диким» вариантом генотипа, а уровень ApoB в GG-группе значимо превышал таковой у пациентов не только с CC-, но и с GC-генотипом [2].

При оценке показателей углеводного обмена разницу показал уровень глюкозы в зависимости от наличия полиморфизма генов PNPLA3. Чтобы определить, между какими вариантами полиморфных генов была выявлена разница, проводился апостериорный тест Данна (рисунок 1).

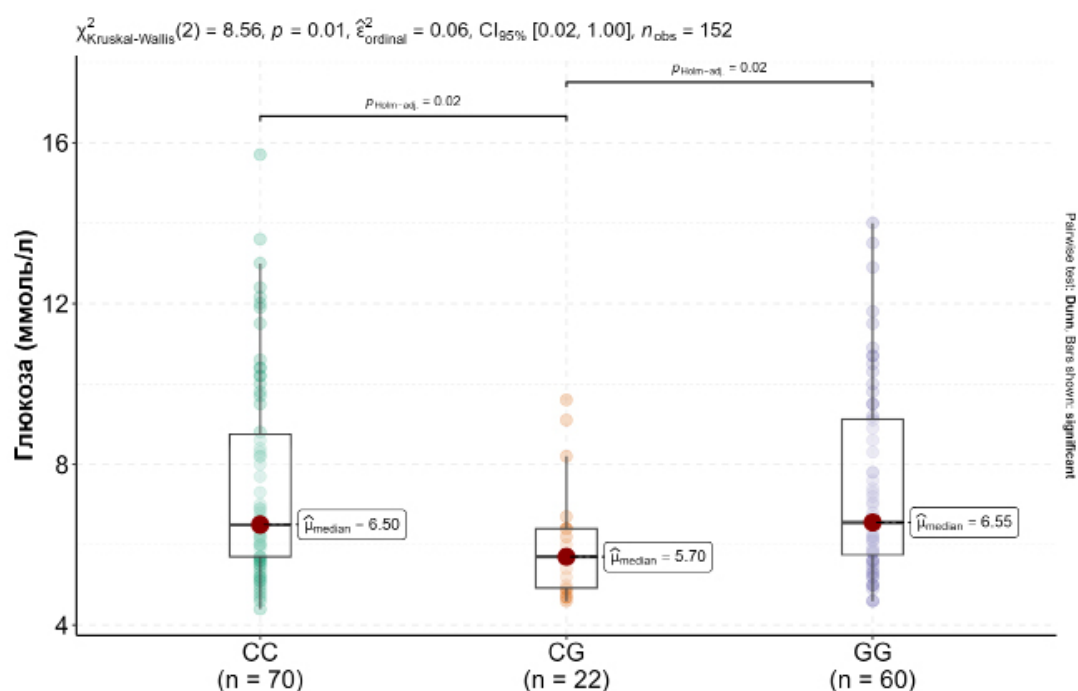


Рисунок 1. Сравнительный анализ уровня глюкозы при полиморфизме гена PNPLA3
Figure 1. Comparative analysis of glucose level with PNPLA3 gene polymorphism

Как видно на рисунке 1, была выявлена разница в уровне глюкозы генотипа GC с генотипом CC и генотипа GG с генотипом GC, однако между генотипами GG и CC различия в уровне глюкозы отсутствовали. Также индекс инсулинорезистентности HOMA-IR и уровень инсулина показали отсутствие разницы среди генотипов PNPLA3 (таблица 5). Это подтверждается данными мета-анализа 16 исследований [12, 13], где при оценке индекса инсулинорезистентности HOMA-IR у 1404 человек, уровня глюкозы у 4160 человек и

уровня инсулина у 1721 человека также отсутствовала разница между полиморфными вариантами гена PNPLA3, что может свидетельствовать о самостоятельной роли полиморфизма гена независимо от компонентов метаболического синдрома.

Далее проведен сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП с полиморфизмом гена TM6SF2 (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП с полиморфизмом гена TM6SF2

Table 6. Comparative analysis of indicators of lipid and carbohydrate metabolism in patients with NAFLD with TM6SF2 gene polymorphism

Показатели	TT, TC (n = 32)			CC (n = 112)			p
	Me	Q25; Q75	Min; max	Me	Q25; Q75	Min; max	
Глюкоза (ммоль/л)	6,9	5,7; 9,7	4,6; 11,5	6,2	5,5; 7,3	4,4; 13,0	0,0861
Индекс HOMA-IR	3,2	2,3; 6,7	0,3; 13,0	3,0	1,8; 4,7	0,3; 11,6	0,2392
Инсулин (нг/мл)	33,3	19,7; 55,5	4,3; 367,7	26,9	17,6; 38,1	4,9; 116,3	0,063
Общий холестерин (ммоль/л)	5,4	4,9; 6,6	3,2; 8,2	6,0	4,7; 6,9	2,7; 11,0	0,1302
ЛПНП (ммоль/л)	3,1	2,6; 4,0	1,0; 5,8	3,5	2,6; 4,5	0,8; 8,1	0,0769
ЛПОНП (ммоль/л)	0,8	0,5; 1,1	0,2; 4,0	0,8	0,7; 1,1	0,2; 11,2	0,782
ЛПВП (ммоль/л)	1,3	1,2; 1,6	0,7; 4,3	1,3	1,1; 1,6	0,4; 3,7	0,962
Триглицериды (ммоль/л)	1,8	1,1; 2,4	0,8; 6,5	1,9	1,5; 2,8	0,5; 12,0	0,243

При оценке взаимосвязи мутантного гена TM6SF2 с показателями липидного и углеводного обмена разницы выявлено не было.

Заключение

В результате проведенного исследования впервые изучена распространенность различных вариантов гена PNPLA3 и TM6SF2 у пациентов с НАЖБП среди жителей Гомельской области Республики Беларусь. Полиморфизм гена PNPLA3 у пациентов с НАЖБП выявлялся чаще, чем полиморфизм гена TM6SF2. Гомозиготный вариант гена PNPLA3 (генотип GG) определился у 39,5 % пациентов с НАЖБП, тогда как гомозиготный вариант гена TM6SF2 (генотип TT) — только у 1,3 % пациентов.

При наличии полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с генотипом GG выше были уровни АЛТ и ЩФ в сравнении с пациентами с генотипом CC ($p = 0,0253$ и $p = 0,0029$ соответственно), что может свидетельствовать о более активном цитолизе и холестазае, так как наличие мутации тесно связано с повышением уровня жира в печени и воспалением органа.

У пациентов с полиморфизмом гена TM6SF2, имеющих генотипы TT, TC, выше был уровень ЩФ по сравнению с пациентами с генотипом CC ($p = 0,0034$), что свидетельствует о более активном синдроме холестаза.

Список литературы / References

1. Teng MLT, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):32-42. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>
2. Мехтиев С.Н., Берко О.М., Сидоренко Д.В., Мехтиева О.А., Лапин С.В., Назаров В.Д. Распространенность и лабораторные особенности полиморфизмов гена PNPLA3 у пациентов с НЖБП. *РМЖ*. 2023;(10):60-67. [дата обращения 2025 июнь 01]. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rasprostranennosty_i_laboratornye_osobennosti_polimorfizmov_gena_PNPLA3_u_pacientov_s_NGhBP/
3. Mekhtiev SN, Berko OM, Sidorenko DV, Mekhtieva OA, Lapin SV, Nazarov VD. Prevalence and laboratory characteristics of PNPLA3 gene polymorphism in NAFLD. *RMJ*. 2023;(10):60-67. [date of access 2025 June 01]. Available from: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Rasprostranennosty_i_laboratornye_osobennosti_polimorfizmov_gena_PNPLA3_u_pacientov_s_NGhBP/ (In Russ.).
4. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008 Dec;40(12):1461-1465. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.257>
5. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;159(11):24-32. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32>
6. Krolevets TS, Livzan MA, Akhmedov VA, Novikov DG Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11):24-32 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32>
7. Xia MF, Bian H, Gao X. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment. *Front Pharmacol*. 2019;10:877. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00877>
8. Wijarnpreecha K, Scribani M, Raymond P, Harnois DM, Keaveny AP, Ahmed A, Kim D. PNPLA3 gene polymorphism and overall and cardiovascular mortality in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35(10):1789-1794. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15045>
9. Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ*. 2019;(12):85-88. [дата обращения 2025 июнь 01]. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vliyaniye_polimorfizma_gena_PNPLA3_na_techeniye_nealkogolynoy_ghirovoy_bolezni_pecheni/
10. Raikhelson KL, Kovyazina VP, Sidorenko DV, Nazarov VD, Lapin SV, Emanuel VL, et al. PNPLA gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ*. 2019;(12):85-88. [date of access 2025 June 01]. Available from: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vliyaniye_polimorfizma_gena_PNPLA3_na_techeniye_nealkogolynoy_ghirovoy_bolezni_pecheni/ (in Russ.).
11. Aly O, Zaki HH, Herzalla MR, Fathy A, Raafat N, Hafez MM. Gene polymorphisms of Patatinlike phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234465. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234465>
12. Valenti L, Rametta R, Ruscica M, Dongiovanni P, Steffani L, Motta BM, et al. The I148M PNPLA3 polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:111. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-111>
13. Xu M, Li Y, Zhang S, Wang X, Shen J, Zhang S. Interaction of TM6SF2 E167 and PNPLA3 I148M variants in NAFLD in northeast China. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):456-460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.10.005>
14. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res*. 2017 Jan;58(1):247-255. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.P067454>
15. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883-1894. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24283>
16. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*. 2010;52(3):904-912. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23768>
17. Jiang ZG, Tapper EB, Kim M, Connelly MA, Krawczyk SA, Yee EU, et al. Genetic Determinants of Circulating Lipoproteins in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(5):444-451. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000816>

Информация об авторах/ Information about the authors

Брановицкая Наталья Сергеевна, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1609-9781>

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Калинин Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-307X>

e-mail: kalinin-nir@rambler.ru

Ковалев Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Яцук Марина Николаевна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7759-7966>

e-mail: marindanchenr@yandex.ru

Липская Елена Александровна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9153-8521>

e-mail: e.lipskaya@mail.ru

Natalia S. Branovitskaya, Senior Lecturer at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1609-9781>

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Andrey L. Kalinin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8092-307X>

e-mail: kalinin-nir@rambler.ru

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer of the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Marina N. Yatsuk, Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7759-7966>

e-mail: marindanchenr@yandex.ru

Elena A. Lipskaya, Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9153-8521>

e-mail: e.lipskaya@mail.ru

Автор, ответственный за переписку/ Corresponding author

Брановицкая Наталья Сергеевна

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Natalia S. Branovitskaya

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 23.06.2025

Поступила после рецензирования / Accepted 18.07.2025

Принята к публикации / Revised 06.08.2025