

3. Национальные российские рекомендации по применению методики Холтеровского мониторирования в клинической практике / Л. М. Макаров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 6–71.

4. Алейникова, Т. В. Вариабельность сердечного ритма (обзор литературы) / Т. В. Алейникова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1 (31) – С. 17–23.

5. Усаченко, Ю. В. Измерение показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов с коморбидной патологией: поллиноз и атеросклеротическая болезнь сердца / Ю. В. Усаченко, В. А. Белоглазов // Крымский терапевтический журнал. – № 4 (35). – 2017. – С. 54–59.

УДК 575.174.015.3:614.2-055.1/.2(476.2)

*Н. С. Брановицкая<sup>1</sup>, А. Л. Калинин<sup>1</sup>, И. В. Пальцев<sup>1</sup>, И. А. Козырь<sup>2</sup>, И. С. Шабета<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»,

<sup>2</sup>Государственное учреждение

«Гомельский областной центр трансфузиологии»

г. Гомель, Республика Беларусь

## ОЦЕНКА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ PNPLA3 И TM6SF2 У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

### *Введение*

В настоящее время выявление риска развития заболевания на генетическом уровне позволяет предупредить его на ранних этапах, когда еще отсутствуют клинические проявления и лабораторно-инструментальные изменения.

В последние годы стали активно проводиться исследования, изучающие роль наследственных механизмов развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Так, в частности, в ходе больших генетических исследований (GWAS, genome-wide association studies), проведенных на многонациональных когортах пациентов, установлена тесная связь между развитием НАЖБП и однонуклеотидными полиморфизмами (SNP, single nucleotide polymorphism) в некоторых генах. Одни из наиболее значимых ассоциаций были выявлены между наличием НАЖБП и/или неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и наличием SNP в следующих генах: PNPLA3 (пататиноподобный домен, содержащий фосфолипазу-3; ген адипонутрина); TM6SF2 (трансмембранный белок 6 суперсемейства-2). Наиболее убедительные данные в различных популяциях получены об ассоциации полиморфизма rs738409 в гене PNPLA3 и rs58542926 гена TM6SF2 с прогрессирующим течением НАСГ (развитием стеатоза, фиброза и ГЦР) [1].

Чтобы идентифицировать генетические варианты, способствующие различиям в накоплении жира в печени, S. Romeo с соавторами [2] провели полногеномное исследование ассоциаций вариантов нуклеотидных последовательностей в многоэтнической популяции (в конечный анализ были включены 9229 образцов). Было установлено, что мутация P148M, кодируемая аллелью G (в rs738409) в гене PNPLA3, 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 лицами без данной мутации. По итогу работы был сделан вывод, что вариабельность PNPLA3 способствует этническим и межиндивидуальным различиям в содержании жира в печени и предрасположенности к НАЖБП [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 [4].

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.

### **Цель**

Провести сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных вариантов гена PNPLA3 (rs738409) и гена TM6SF2 (rs58542926) у здоровых лиц, проживающих на территории Гомельской области, и здоровых европейцев (по данным литературы).

### **Материал и методы исследования**

При анализе полиморфизма генов PNPLA3 и TM6SF2 было обследовано 98 практически здоровых лиц: 39 (40%) мужчин и 59 (60%) женщин, медиана возраста 41 [31;44] год. Индекс массы тела у здоровых добровольцев составлял менее 25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии для женщин составляла менее 80 см, для мужчин – менее 94 см. Группа была сформирована из числа лиц, проходящих обследование в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», и доноров, сдававших кровь на базе ГУ «Гомельский областной центр трансфузиологии». Все испытуемые были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах, было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании. Взятие крови производили в вакуумную систему типа Vacuette с ЭДТА в соответствии со стандартной методикой. ДНК экстрагировали набором «АртРНК» (производитель «АртБиоТех», Республика Беларусь) согласно инструкции производителя. На основании научных публикаций подобрана последовательность праймеров к исследуемым генам. Синтез праймеров производился ОДО «Праймтех», Республика Беларусь.

В качестве группы сравнения были использованы данные Luca Valenti с соавторами (2012) [1], в исследовании которых были изучены 257 генотипов здоровых европейцев.

Полученные в ходе исследования результаты анализировались при помощи программы STATISTICA 10.0. Для сравнения долей в независимых группах использовался двухсторонний критерий Фишера (при  $n < 10$  использовалась поправка Йетса).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Сравнительный анализ распространенности генотипа TM6SF2 среди обследованных здоровых лиц приведен в таблице 1.

Таблица 1 – Полиморфизм гена TM6SF2 в сравниваемых группах

Генотип TM6SF2	Гомельская область, Республика Беларусь (n=98)		Европейцы* (n=257)		P
	n	%	n	%	
CC	79	80,6	218	84,8	0,4803
TC	16	16,4	37	14,3	0,6219
TT	3	3	2	0,9	0,2593

\* Данные научных литературных источников.

При анализе полиморфизма гена TM6SF2 среди здоровых лиц самым распространенным вариантом генотипа оказался генотип CC как в основной группе, так и в группе сравнения. Статистически значимой разницы в распространенности полиморфизма гена TM6SF2 в двух группах обследуемых выявлено не было. Полученные результаты по распределению каждого генотипа изучаемых полиморфных вариантов гена TM6SF2 для Гомельской области согласуются с литературными данными.

Сравнительный анализ распространенности генотипа PNPLA3 среди здоровых лиц приведен в таблице 2.

Таблица 2 – Полиморфизм гена PNPLA3 в сравниваемых группах

Генотип PNPLA3	Гомельская область, РБ (n=98)		Европейцы* (n=257)		p
	n	%	n	%	
CC	62	63,3	105	40,7	0,0002
GC	15	15,3	116	45,1	0,0001
GG	21	21,4	36	14,2	0,1056

\* Данные научных литературных источников.

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, распространенность генотипа CC была статистически значимо выше среди здоровых лиц, проживающих в Гомельской области, чем в группе сравнения. Самым распространенным вариантом полиморфизма гена PNPLA3 в группе сравнения был генотип GC. При оценке распространенности генотипа GG статистически значимой разницы выявлено не было.

### **Заключение**

В результате проведенного исследования выявлено, что у здоровых лиц, проживающих в Гомельской области, полиморфизм гена TM6SF2 rs58542926 не показал значимой разницы в частоте встречаемости среди всех вариантов генотипа.

Были выявлены различия в полиморфизме гена PNPLA3 rs738409 в сравниваемых группах. Среди жителей гомельской области вариант генотипа CC встречался статистически значимо чаще ( $p=0,0002$ ), а вариант генотипа GC – реже ( $p=0,0001$ ), чем среди здоровых европеоидов в похожем исследовании. Распространенность генотипа GG у сравниваемых групп статистически значимой разницы не имела.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. The I148M PNPLA3 polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls / L. Valenti [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – № 12. – P. 111–114.
2. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo [et al.] // Nat Genet. – 2008. – № 40 (12). – P. 1461–1465.
3. Распространенность и лабораторные особенности полиморфизмов гена PNPLA3 у пациентов с НЖБП / С. Н. Мехтиев [и др.] // РМЖ. – 2023. – № 10. – С. 60–67.
4. Брановицкая, Н. С. Полиморфизм генов PNPLA3 и TM6SF2 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в Гомельской области / Н. С. Брановицкая // Проблемы здоровья и экологии. – 2024. – № 21 (3). – С. 45–51.