

УДК 616.36-004.4:575.113

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-06>

Полиморфизмы генов *PNPLA3* и *TM6SF2* в прогнозировании алкогольного цирроза печени: анализ синергетических эффектов

О. С. Першенкова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить прогностическую значимость сочетанного анализа полиморфизмов *PNPLA3* (I148M) и *TM6SF2* (E167K) для выявления пациентов с высоким риском развития цирроза печени (ЦП) на фоне алкогольной болезни печени (АБП).

Материалы и методы. Проведено исследование «случай — контроль» с участием 187 человек (81 пациент с алкогольным циррозом и 106 здоровых добровольцев). Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции — полиморфизмом длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Статистическая обработка включала U-критерий Манна — Уитни, χ^2 , точный критерий Фишера, логистическую регрессию и ROC-анализ. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Носительство генотипа *PNPLA3* GG на фоне референсного генотипа *TM6SF2* CC ассоциировано с повышением риска ЦП (отношение шансов (OR) = 3,52; $p < 0,001$). Разработанный аддитивный индекс генетического риска (ИГР, диапазон — 0–4 балла) показал дозозависимый эффект (OR = 1,30 на балл; $p = 0,007$). При оценке бинарной комбинации чувствительность составила 42,0 %, специфичность — 78,3 %, положительная прогностическая ценность (Positive Predictive Value, PPV) — 59,6 %, отрицательная прогностическая ценность (Negative Predictive Value, NPV) — 63,8 % (AUC = 0,601; 95 % ДИ: 0,519–0,684). Аддитивный индекс продемонстрировал умеренную дискриминационную способность (AUC = 0,614).

Заключение. Синергетический анализ полиморфизмов *PNPLA3* и *TM6SF2* повышает точность прогнозирования ЦП у пациентов с АБП по сравнению с изолированной оценкой каждого маркера. Разработанный ИГР (0–4 балла) может быть использован для стратификации пациентов по категориям риска с целью оптимизации диспансерного наблюдения и персонализации профилактических мероприятий.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, цирроз печени, *PNPLA3*, *TM6SF2*, генетический риск

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Першенкова ОС. Полиморфизмы генов *PNPLA3* и *TM6SF2* в прогнозировании алкогольного цирроза печени: анализ синергетических эффектов. Проблемы здоровья и экологии. 2026;23(3):49–56. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-06>

PNPLA3 and *TM6SF2* gene polymorphisms in predicting alcoholic liver cirrhosis: analysis of synergistic effects

Olga S. Pershenkova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the prognostic significance of combined analysis of *PNPLA3* (I148M) and *TM6SF2* (E167K) polymorphisms for identifying patients at high risk of liver cirrhosis (LC) in alcoholic liver disease.

Materials and methods. This case-control study included 187 patients (81 patients with alcohol-associated liver cirrhosis and 106 healthy controls). Genotyping of the *PNPLA3* (I148M) and *TM6SF2* (E167K) polymorphisms was performed using the method of polymerase chain reaction — restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Statistical analysis included the Mann–Whitney U test, χ^2 , Fisher's exact test, logistic regression, and ROC analysis. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results. The *PNPLA3* GG genotype carrier state in the presence of the reference *TM6SF2* CC genotype was associated with an increased risk of LC (OR=3.52; $p<0.001$). Developed additive genetic risk index (GRI, range — 0–4 points) showed a dose-dependent effect (OR=1.30 per a point; $p=0.007$). In evaluating a binary predictor, the *PNPLA3* GG + *TM6SF2* CC combination yielded a sensitivity of 42.0%, specificity of 78.3%, Positive Predictive Value (PPV) of 59.6%,

and Negative Predictive Value (NPV) of 63.8% (AUC=0.601; 95% CI: 0.519-0.684). The additive index demonstrated moderate discriminative ability (AUC=0.614).

Conclusion. Synergistic analysis of *PNPLA3* and *TM6SF2* polymorphisms improves the prediction accuracy of LC in patients with alcoholic liver disease compared with isolated assessment of each marker. The developed GRI (0–4 points) can be used for risk stratification of patients to optimize clinical follow-up and personalize preventive interventions.

Keywords: *alcoholic liver disease, liver cirrhosis, PNPLA3, TM6SF2, genetic risk*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Pershenkova OS. *PNPLA3 and TM6SF2 gene polymorphisms in predicting alcoholic liver cirrhosis: analysis of synergistic effects. Health and Ecology Issues. 2026;23(3):49–56. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2026-23-3-06>*

Введение

Алкогольная болезнь печени остается одной из ведущих причин предотвратимой смертности в мире, представляя значительную медико-социальную проблему в странах с высоким уровнем потребления этанола [1]. По данным эпидемиологических исследований, ЦП формируется у 8–20 % лиц, систематически злоупотребляющих алкоголем, и ассоциирован с высоким риском гепатоцеллюлярной карциномы, портальной гипертензии и летальности [1, 2]. В последние годы отмечается рост заболеваемости алкоголь-ассоциированным гепатитом, особенно среди молодых людей и женщин [8, 9].

Течение АБП отличается значительной вариабельностью. При сопоставимых уровнях потребления алкоголя одни пациенты длительно остаются на стадии стеатоза, тогда как у других стремительно прогрессирует фиброз вплоть до ЦП. Данная гетерогенность обусловлена не только экзогенными факторами (дозой и длительностью употребления этанола, характером питания, сопутствующими заболеваниями), но и генетической предрасположенностью [3, 4].

В центре внимания современных молекулярно-генетических исследований находятся полиморфизмы генов липидного обмена: *I148M* (*rs738409*) гена *PNPLA3* и *E167K* (*rs58542926*) гена *TM6SF2* [4, 5]. Патогенетический синергизм этих локусов заключается в том, что мутация *PNPLA3* (аллель G) нарушает гидролиз триглицеридов, а мутация *TM6SF2* (аллель T) замедляет выведение липопротеинов из гепатоцитов. Совокупное действие этих механизмов создает благоприятные условия для стеатоза и фиброгенеза [4–7, 14].

Несмотря на изученность отдельных маркеров, их сочетанное влияние в восточноевропейских популяциях остается недостаточно охарактеризованным. Многие исследования ограничиваются анализом единичных нуклеотидных замен, тогда как полигенные модели, включающие несколько локусов, обладают более высокой прогностической точностью [12].

Таким образом, существует потребность в инструменте, позволяющем на основе генотипирования двух ключевых полиморфизмов (*PNPLA3* и *TM6SF2*) оценивать индивидуальный риск прогрессирования АБП до ЦП, что могло бы способствовать оптимизации диспансерного наблюдения и персонализации профилактических мероприятий. Разработка такого подхода особенно актуальна для восточноевропейских популяций, где сочетанный анализ данных локусов ранее не проводился.

Цель исследования

Оценить прогностическую значимость сочетанного анализа полиморфизмов *PNPLA3* (*I148M*) и *TM6SF2* (*E167K*) для выявления пациентов с высоким риском развития ЦП на фоне АБП.

Материалы и методы

Исследование выполнено по дизайну «случай — контроль» на базе учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет». В анализ включено 187 участников: 81 пациент с верифицированным алкогольным циррозом печени (АЦП) (основная группа) и 106 здоровых добровольцев (группа контроля). Распределение по полу в основной группе: 43 (53,09 %) мужчины и 38 (46,91 %) женщин; в группе контроля — 68 (64,15 %) мужчин и 38 (35,85 %) женщин ($p > 0,05$). Медиана возраста в группе пациентов с ЦП составила 52,0 (IQR: 44,0–61,5) года, в группе контроля (здоровые добровольцы) — 49,0 (IQR: 28,75–64,0) года ($p > 0,05$). Таким образом, группы были сопоставимы по основным демографическим характеристикам.

Диагноз ЦП устанавливали на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных данных. У всех пациентов имелись признаки портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности, подтвержденные инструментально (ультразвуковое исследова-

ние, эзофагогастродуоденоскопия) и биохимически (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, снижение протромбинового индекса). Алкогольный генез поражения подтверждали с использованием стандартизированных опросников AUDIT и CAGE, индекса ANI, а также на основании детализированного анамнеза с исключением других этиологических факторов.

Генотипирование полиморфизмов *PNPLA3* (I148M) и *TM6SF2* (E167K) выполнено методом ПЦР-ПДРФ. ДНК выделяли из венозной крови с применением коммерческих наборов; условия амплификации и рестрикции приведены в нашей предыдущей работе [13]. Контроль качества выполнен путем повторного генотипирования 10 % образцов. Стопроцентное совпадение результатов свидетельствовало о стабильности и воспроизводимости метода.

Статистическую обработку выполняли с использованием среды R версии 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Количественные переменные ввиду отклонения распределения от нормального (тест Шапиро — Уилка) представлены медианой и межквартильным размахом (IQR); сравнение проведено U-критерием Манна — Уитни. Категориальные данные представлены абсолютными и относительными частотами; межгрупповые различия оценены с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера. Силу ассоциаций определяли через отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % ДИ). Прогностическую эффективность модели оценивали ROC-анализом (AUC, чувствительность,

специфичность, прогностическая ценность). Многофакторный анализ проведен методом логистической регрессии с включением показателей пола, возраста и генетического индекса (метод Enter); качество калибровки проверено тестом Хосмера — Лемешоу. Уровень значимости — 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ комбинаций генотипов

На первом этапе проведена оценка риска ЦП в зависимости от сочетания генотипов двух генов (таблица 1). Установлено, что носительство генотипа *PNPLA3* GG на фоне референсного генотипа *TM6SF2* CC ассоциировано со статистически значимым увеличением шансов развития ЦП в 3,52 раза (OR = 3,52; 95 % ДИ: 1,69–7,34; $p < 0,001$). Доля носителей данного генотипического сочетания в основной группе составила 41,98 % ($n = 34$), что значимо превысило показатель группы контроля — 21,70 % ($n = 23$). Полученные данные свидетельствуют о доминирующей роли генотипа *PNPLA3* GG как самостоятельного и мощного фактора риска, патогенный эффект которого в полной мере реализуется даже при отсутствии мутантных аллелей по локусу *TM6SF2* (на фоне нейтрального референсного генотипа CC). Другие комбинации генотипов не достигли статистической значимости, хотя комбинация *PNPLA3* CC + *TM6SF2* CT продемонстрировала пограничный уровень ассоциации (OR = 3,17; $p = 0,054$).

Таблица 1. Ассоциация комбинаций генотипов *PNPLA3* и *TM6SF2* с риском ЦП

Table 1. Association of *PNPLA3* and *TM6SF2* genotype combinations with LC risk.

Комбинация генотипов	Группа ЦП, n (%)	Группа контроля, n (%)	OR (95 % ДИ)	p
<i>PNPLA3</i> CC + <i>TM6SF2</i> CC	21 (25,93)	50 (47,17)	1,00	—
<i>PNPLA3</i> CC + <i>TM6SF2</i> CT	8 (9,88)	6 (5,66)	3,17 (0,98–10,28)	0,054
<i>PNPLA3</i> CC + <i>TM6SF2</i> TT	1 (1,23)	1 (0,94)	2,38 (0,15–40,66)	0,509
<i>PNPLA3</i> CG + <i>TM6SF2</i> CC	12 (14,81)	16 (15,09)	1,79 (0,72–4,42)	0,209
<i>PNPLA3</i> CG + <i>TM6SF2</i> CT	0 (0,00)	4 (3,77)	0,27 (0,01–5,16)	0,571
<i>PNPLA3</i> CG + <i>TM6SF2</i> TT	0 (0,00)	0 (0,00)	—	1,000
<i>PNPLA3</i> GG + <i>TM6SF2</i> CC	34 (41,98)	23 (21,70)	3,52 (1,69–7,34)	< 0,001
<i>PNPLA3</i> GG + <i>TM6SF2</i> CT	4 (4,94)	6 (5,66)	1,59 (0,41–6,33)	0,507
<i>PNPLA3</i> GG + <i>TM6SF2</i> TT	1 (1,23)	0 (0,00)	7,19 (0,28–183,5)	0,301

Примечание: n — абсолютное число; % — относительная частота; OR — отношение шансов; 95 % ДИ — 95%-ный доверительный интервал; для ячеек с частотой < 5 использован точный критерий Фишера. Статистически значимые результаты выделены полужирным шрифтом. Генотип *TM6SF2* CC является референсным вариантом и не обладает самостоятельным рисковым потенциалом.

Note: n — the absolute number; % — the relative frequency; OR — the odds ratio; 95% CI — 95% confidence interval; Fisher's exact test was used for cells with a frequency < 5. Statistically significant results are highlighted in bold. The *TM6SF2* CC genotype is a reference variant and does not have an independent risk potential.

Для оценки предиктивного потенциала носительства генотипа *PNPLA3* GG на фоне референсного генотипа *TM6SF2* CC как дихотомического предиктора (наличие или отсутствие данного генотипического сочетания) был проведен ROC-анализ с расчетом площади под кривой (AUC) и основных операционных параметров модели (рисунок 1). Площадь под ROC-кривой составила 0,601 (95 % ДИ: 0,519–0,684), что свидетельствовало о статистически значимой, однако крайне ограниченной дискриминационной способности данного маркера. При оптимальном пороге отсечения (наличие комбинации) чувствительность составила 42,0 %, специфичность — 78,3 %, положительная прогностическая ценность (PPV) — 59,6 %, отрицательная прогностическая ценность (NPV) — 63,8 %. Низкая чувствительность (42,0 %) указывала на то, что тест пропускал более половины пациентов с ЦП, что делает его непригодным для использования в качестве самостоятельного скринингового инструмента. Клиническая ценность данной комбинации генотипов может быть реализована только в составе комплексных прогностических моделей, интегрирующих генетические, клинические и лабораторные параметры.

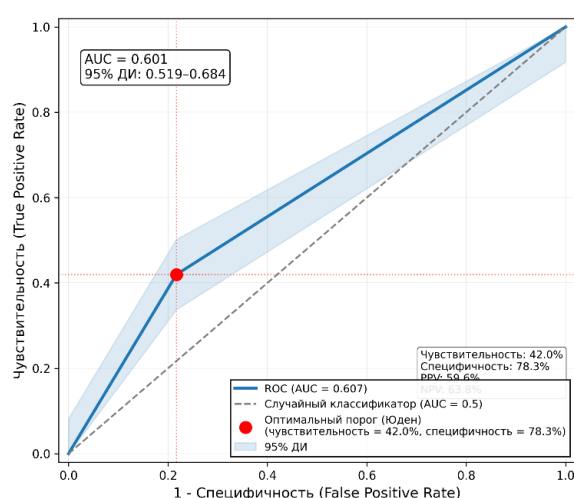


Рисунок 1. ROC-кривая для бинарной комбинации генотипов *PNPLA3* GG + *TM6SF2* CC в прогнозировании алкогольного цирроза печени

Figure 1. ROC curve for the binary genotype combination *PNPLA3* GG + *TM6SF2* CC in predicting alcohol-related liver cirrhosis

Примечание: AUC = 0,601 (95 % ДИ: 0,519–0,684). Пунктирная линия — случайный классификатор (AUC = 0,5). Точка на кривой соответствует оптимальному порогу отсечения (индекс Юдена) с чувствительностью 42,0 % и специфичностью 78,3 %.

Note: AUC=0.601 (95% CI: 0.519–0.684). The dotted line is the random classifier (AUC=0.5). The point on the curve corresponds to the optimal cutoff threshold (Youden index) with a sensitivity of 42.0% and a specificity of 78.3%.

Разработка и оценка индекса генетического риска

Следующим этапом исследования явилась оценка прогностической значимости разработанного ИГР для стратификации пациентов по риску развития ЦП при АБП. Индекс разработан как аддитивная шкала на основе суммы баллов, присваиваемых каждому генотипу (0–2 балла на ген), с диапазоном значений от 0 до 4 баллов. Хотя медианные значения индекса в группах совпадали (1,0 балла), межгрупповые различия в распределении были статистически значимы ($U = 5273,00$; $p = 0,005$) за счет смещения в сторону более высоких значений у пациентов с ЦП.

При категориальной стратификации пациентов по уровню риска (низкий — 0 баллов, средний — 1–2 балла, высокий ≥ 3 баллов) установлено, что в группе ЦП преобладали лица со средним риском (67,9 %), тогда как в контроле — с низким (47,2 %); различия статистически значимы ($\chi^2 = 8,99$; $p = 0,011$). Высокий риск зарегистрирован у 6,2 % пациентов с ЦП и у 5,7 % лиц контроля.

При бинарном разделении (ИГР ≥ 1 балл против ИГР = 0) установлено, что наличие хотя бы одного балла ассоциировано с повышением риска ЦП в 2,55 раза (OR = 2,55; 95 % ДИ: 1,36–4,77; $p = 0,003$). Чувствительность порога ИГР ≥ 1 балл составила 74,1 %, специфичность — 47,2 %. Площадь под ROC-кривой для ИГР как количественного показателя (0–4 балла) составила 0,614 (95 % ДИ: 0,536–0,692), что свидетельствовало об умеренной, однако статистически значимой дискриминационной способности индекса.

При пороговом значении ИГР > 0 баллов прогностическая ценность положительного результата (PPV) составила 51,7 %, отрицательная прогностическая ценность (NPV) — 70,4 %. Положительное отношение правдоподобия (LR+) достигло 1,40, что указывает на незначительное увеличение вероятности наличия ЦП при положительном результате теста. Отрицательное отношение правдоподобия (LR–) составило 0,55, что свидетельствовало об умеренной полезности теста для исключения ЦП при отрицательном результате. ROC-кривая для индекса ИГР в прогнозировании АЦП представлена на рисунке 2.

Регрессионный анализ

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что ИГР является независимым предиктором ЦП после поправки на возраст и пол. Увеличение ИГР на 1 балл ассоциировано с повышением риска в 1,30 раза ($\beta = 0,261$; SE = 0,097; χ^2 Вальда = 7,23; OR_{скорр} = 1,30; 95 % ДИ: 1,07–1,57; $p = 0,007$).

Возраст также внес значимый вклад ($\beta = 0,034$; $SE = 0,012$; χ^2 Вальда = 8,40; $OR_{\text{скорр}} = 1,03$; 95 % ДИ: 1,01–1,06; $p = 0,0038$), тогда как ассоциация с полом не достигла статистической значимости ($\beta = 0,519$; $SE = 0,298$; χ^2 Вальда = 3,02; $OR_{\text{скорр}} = 1,68$; 95 % ДИ: 0,94–3,02; $p = 0,0821$). Качество построенной модели подтверждено тестом Хосмера — Лемешоу ($\chi^2 = 12,28$; $df = 8$; $p = 0,139$), что свидетельствовало о ее адекватности наблюдаемым данным.

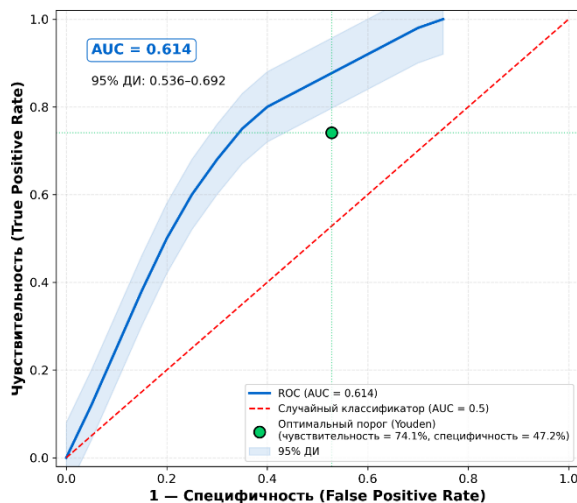


Рисунок 2. ROC-кривая для ИГР в прогнозировании
алкогольного цирроза печени
Figure 2. ROC curve for the GRI in predicting alcohol-related
liver cirrhosis

Примечание. $AUC = 0,614$ (95 % ДИ: 0,536–0,692). Пунктирная линия — случайный классификатор ($AUC = 0,5$). Точка на кривой соответствует оптимальному порогу отсечения (индекс Юдена, ИГР > 0 баллов) с чувствительностью 74,1 % и специфичностью 47,2 %.

Note: $AUC=0.614$ (95% CI: 0.536–0.692). The dotted line is the random classifier ($AUC=0.5$). The point on the curve corresponds to the optimal cutoff threshold (Youden index, $YI > 0$ points) with a sensitivity of 74.1% and a specificity of 47.2%.

Сравнение с литературными данными

Таким образом, ключевым результатом настоящего исследования является подтверждение того, что сочетанный анализ полиморфизмов *PNPLA3* и *TM6SF2* в рамках аддитивного ИГР обеспечивает более высокую прогностическую эффективность по сравнению с изолированной оценкой каждого локуса. Полученные данные согласуются с результатами международных исследований, демонстрирующих преимущество полигенных моделей при прогнозировании терминальных стадий алкогольного поражения печени [12].

Согласно современным представлениям, генетические варианты *PNPLA3* и *TM6SF2* являются не столько самостоятельными детерминантами фиброза, сколько модификатора-

ми, потенцирующими повреждающее действие внешних факторов — алкоголя, инсулинорезистентности и ожирения [1, 4]. В исследовании S. Gensluckner и соавт. показано, что при учете взаимодействия генов с факторами среды независимые эффекты этих полиморфизмов нивелируются. *PNPLA3* усиливает связь инсулинорезистентности (HOMA-IR) и тяжелого употребления алкоголя с фиброзом печени, тогда как *TM6SF2* потенцирует влияние индекса массы тела и тяжелого употребления алкоголя на жесткость печени [1, 4, 11]. Данный паттерн формирует синергетический профиль риска, при котором генетическая предрасположенность клинически манифестирует лишь в сочетании с метаболическими нарушениями или алкогольной эксцессией [1].

Патогенетической основой наблюдаемого синергизма служит одновременное нарушение двух различных звеньев липидного метаболизма. С одной стороны, вариант *PNPLA3 I148M* кодирует белок со сниженной ферментативной активностью по гидролизу триглицеридов, что нарушает их расщепление в гепатоцитах [4, 6, 14]. С другой стороны, мутация *TM6SF2 E167K* ассоциирована со снижением экспрессии белка и нарушением секреции липопротеинов очень низкой плотности (VLDL), что препятствует выведению липидов из клетки [7, 17]. Более того, исследования последних лет свидетельствуют о физическом взаимодействии этих двух белков в эндоплазматическом ретикулуме, причем вариант *TM6SF2 E167K* усиливает это взаимодействие, дополнительно снижая активность *PNPLA3* [18]. Следовательно, два генетических дефекта не просто суммируются, а взаимно потенцируют друг друга, создавая «двойной удар» по гепатоциту и значительно ускоряя фиброгенез [7, 10].

Примечательно, что в нашей предыдущей работе изолированное влияние *TM6SF2* на риск развития ЦП не достигало статистической значимости [13]. Однако при сочетании с *PNPLA3 GG* этот маркер значительно повышает риск, что согласуется с концепцией синергетического эффекта. Вероятно, это связано с тем, что клиническая значимость *TM6SF2* проявляется лишь в присутствии дополнительных отягощающих факторов, которые были интегрированы в анализ сочетанных комбинаций генотипов [7, 10, 18].

Разработанный ИГР обладает рядом практических преимуществ. Он прост в расчете, не требует сложного программного обеспечения и может быть использован в амбулаторной практике для первичного выделения лиц с минимальным риском (ИГР = 0). Высокая отрицательная прогностическая ценность ($NPV = 70,4$ %) подтверждает надежность такого подхода.

Эффективность подобных двухлокусных моделей подтверждается международными исследованиями. В сербской популяции полигенный риск-скор на основе вариантов *PNPLA3* (*rs738409*) и *TM6SF2* (*rs58542926*) продемонстрировал значимые различия между группами: средний суммарный балл риска (Polygenic Risk Score, PRS) у пациентов с алкогольным циррозом был значительно выше, чем в контроле (0,32 против 0,167; $p = 1,8 \times 10^{-7}$), а отношение шансов для группы с наивысшим PRS составило 6,707 [2]. В индийском исследовании также показано, что генетический риск-скор на основе этих двух полиморфизмов ассоциирован с диагнозом цирроза даже после поправки на возраст начала употребления, количество и частоту потребления алкоголя [3]. Крупное популяционное исследование с участием более 440 тыс. человек продемонстрировало дозозависимый эффект генетического риск-скара (на основе *PNPLA3*, *TM6SF2* и *HSD17B13*). По сравнению с группой с нулевым риском лица с максимальным значением скара (5–6 баллов) имели 12-кратное повышение шансов развития цирроза (OR = 12; 95 % ДИ: 7,7–19) [5].

Вместе с тем ограниченная специфичность (47,2 %) и невысокое положительное отношение правдоподобия указывают на то, что индекс не следует рассматривать как самостоятельный диагностический тест. Его ценность заключается в интеграции с другими клинико-лабораторными параметрами в рамках комплексных прогностических алгоритмов. Консорциум GenomALC показал, что риск-скор на основе трех однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) (*PNPLA3*, *TM6SF2* и *HSD17B13*) в сочетании с сахарным диабетом позволяет эффективно стратифицировать пациентов: в группе с высоким генетическим риском и диабетом OR достигал 14,7–17,1 по сравнению с группой низкого риска без диабета [7]. При этом добавление других генетических вариантов, индекса массы тела или кофе не улучшало эффективность модели [7]. Согласно современным данным, генетические варианты *PNPLA3* и *TM6SF2* не являются независимыми детерминантами фиброза. При учете взаимодействий с факторами среды их независимые эффекты исчезают, а вместо этого они потенцируют повреждающее действие инсулинорезистентности (для *PNPLA3*) и индекса массы тела с тяжелым употреблением алкоголя (для *TM6SF2*) [8]. Это подтверждает, что генетический индекс должен использоваться не изолированно, а как часть комплексных прогностических алгоритмов, учитывающих клинические, лабораторные и поведенческие факторы [6, 8].

Ограничения исследования

Относительно небольшой объем выборки не позволил провести расчет индекса относительного избыточного риска за счет взаимодействия (Relative Excess Risk Due to Interaction, RERI) для количественной оценки межгенного синергизма. RERI является стандартным показателем в эпидемиологических исследованиях: если $RERI > 0$, это свидетельствует о положительном взаимодействии (синергизме), а его значение отражает избыточный риск, возникающий за счет совместного действия факторов, сверх суммы их отдельных эффектов [9, 10]. В исследованиях алкогольного цирроза расчет RERI позволил количественно подтвердить синергизм между *PNPLA3* и *TM6SF2*, а также между генетическими вариантами и внешними факторами (алкоголь, ожирение, сахарный диабет) [1, 4]. Так, в работе Gellert-Kristensen и соавт. показано, что синергетический эффект *PNPLA3* и *TM6SF2* на риск цирроза превышает сумму их отдельных эффектов, что подтверждает необходимость сочетанного анализа [5]. Однако для достоверного расчета RERI требуются большие выборки, особенно при анализе редких комбинаций генотипов, что ограничило наши возможности [9, 10].

Кроме того, исследование выполнено в рамках одной популяции (белорусской), что требует осторожности при экстраполяции данных на другие этнические группы. Частота минорных аллелей *PNPLA3* G и *TM6SF2* T существенно различается между популяциями. Аллель G *PNPLA3* встречается у 23 % европейцев, у 30–50 % латиноамериканцев и лишь у 10–15 % африканцев [4, 5]. Для *TM6SF2* минорный аллель T имеет частоту около 7–10 % в европейских популяциях и значительно ниже в азиатских и африканских [7, 8]. В сербской популяции, генетически близкой к белорусской, двухлокусный риск-скор на основе *PNPLA3* и *TM6SF2* показал высокую эффективность (OR = 6,7 для максимального риска), что косвенно поддерживает применимость нашей модели в славянских популяциях [2]. В то же время в индийской популяции эти же варианты продемонстрировали меньшую предсказательную силу, что подчеркивает необходимость валидации индекса в различных этнических группах [3]. Таким образом, для подтверждения универсальности разработанного индекса требуются дальнейшие многоцентровые исследования с включением популяций разного происхождения.

Заключение

Полученные результаты подтверждают, что сочетанный анализ полиморфизмов *PNPLA3* I148M и *TM6SF2* E167K является более информативным подходом для прогнозирования риска

АЦП, чем изолированная оценка каждого маркера. Носительство генотипа *PNPLA3* GG на фоне референсного генотипа *TM6SF2* CC ассоциировано со статистически значимым повышением риска развития ЦП при АБП в белорусской популяции, тогда как ни одна из других комбинаций не достигла статистической значимости. Это подтверждает, что повышение риска определяется преимущественно носительством рискового генотипа *PNPLA3* GG, тогда как *TM6SF2* CC является референсным вариантом, не вносящим самостоятельного вклада в риск.

Патогенетической основой данного синергизма служит одновременное нарушение двух путей липидного обмена: гидролиза триглицеридов (*PNPLA3*) и выведения липопротеинов (*TM6SF2*). Совокупное действие этих механизмов создает «двойной удар» по гепатоциту, значительно ускоряя фиброгенез. При этом генетические варианты выступают не столько самостоятельными детерминантами фиброза, сколько модификаторами, потенцирующими повреждающее действие внешних факторов — алкоголя, инсулинорезистентности и ожирения [1, 10].

Разработанный на основе двух локусов ИГР (диапазон — 0–4 балла) продемонстрировал до-

зависимый эффект ($OR_{\text{корр.}} = 1,30$ на балл; $p = 0,007$) и умеренную дискриминационную способность ($AUC = 0,614$). Высокая отрицательная прогностическая ценность ($NPV = 70,4\%$) позволяет использовать его для первичного выделения лиц с минимальным риском (ИГР = 0), которые могут не нуждаться в частом углубленном обследовании. Вместе с тем ограниченная специфичность ($47,2\%$) указывает на то, что индекс должен применяться в комплексе с клинико-лабораторными параметрами в рамках интегративных прогностических алгоритмов [6, 8].

Таким образом, синергетический анализ полиморфизмов *PNPLA3* и *TM6SF2* повышает точность прогнозирования ЦП у пациентов с АБП по сравнению с изолированной оценкой каждого маркера. Предложенный подход может быть использован для стратификации пациентов по категориям риска с целью оптимизации диспансерного наблюдения и персонализации профилактических мероприятий. Для подтверждения универсальности разработанной модели требуются дальнейшие многоцентровые исследования в различных этнических популяциях.

Список литературы / References

- Huang D, Mathurin P, Cortez-Pinto H, et al. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: Trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(1):37-49. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>
- Першенкова О.С., Михайлова Е.И. Диагностические стигмы алкогольной болезни печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):7-13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>
- Pershenkova OS, Mikhailova EI. Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):7-13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>
- Stickel F, Datz C, Hampe J, et al. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease. *Gut Liver*. 2017;11(2):173-188. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl16477>
- Stickel F, Buch S, Lau K, et al. Genetic variation in the *PNPLA3* gene is associated with alcoholic liver injury in Caucasians. *Hepatology*. 2011;53(1):86-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24017>
- Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in *PNPLA3* is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet*. 2010;42(1):21-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.488>
- Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, et al. Recombinant *PNPLA3* protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1841(4):574-580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.12.006>
- Buch S, Stickel F, Trépo E, et al. A genome-wide association study confirms *PNPLA3* and identifies *TM6SF2* and *MBOAT7* as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015;47(12):1443-1448. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3417>
- Chapman O, Djerboua M, Rai, et al. Alcohol-Associated Pancreatitis and Liver Disease Among Adolescents and Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2025;8(2):e2461990. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.61990>
- Flemming JA, Djerboua M, Chapman O, et al. Epidemiology and Outcomes of Alcohol-Associated Hepatitis in Adolescents and Young Adults. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2452459. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.52459>
- Gensluckner S, Schnefeld HL, Embacher J, et al. *PNPLA3* and *TM6SF2* exacerbate the impact of alcohol and metabolic dysfunction on liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2026;8(1):101649. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101649>
- Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S, et al. *TM6SF2* is a regulator of liver fat metabolism. *J Lipid Res*. 2014;55(7):1355-1363. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1323785111>
- Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G, et al. Combined Effect of *PNPLA3*, *TM6SF2*, and *HSD17B13* Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology*. 2020;72(3):845-856. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.31238>
- Першенкова ОС, Михайлова ЕИ. Связь цирроза печени в исходе алкогольной болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409. *Проблемы здоровья и экологии*. 2024;21(3):17-23. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>
- Pershenkova OS, Mikhailova EI. Connection of cirrhosis in the outcome of alcoholic liver disease with the *PNPLA3* gene polymorphism rs738409. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):17-23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>
- Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, et al. *PNPLA3* has retinylpalmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014;23(15):4077-4085. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>
- Shao X. The Risk of Cirrhosis and Its Complications Based on *PNPLA3* rs738409 G Allele Frequency. *Dig Dis*.

2022;40:625-634.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000521062>

16. Burza A, Molinaro A, Attilia ML, et al. *PNPLA3* I148M (rs738409) genetic variant and age at onset of at-risk alcohol consumption are independent risk factors for alcoholic cirrhosis. *Liver Int.* 2014;34:514-520.

DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.12310>

17. Emma Scott A, Anstee QM. Genetics of alcoholic liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Med.*

2018;18(2):54-59.

DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s54>

18. Li Z, Wu G, Qiu C, et al. Mechanism and therapeutic strategy of hepatic *TM6SF2*-deficient non-alcoholic fatty liver diseases via in vivo and in vitro experiments. *World J Gastroenterol.* 2022;28(25):2937-2954.

DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i25.2937>

Информация об авторе / Information about the author

Першенкова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: 70bssr@tut.by

Olga S. Pershenkova, Senior Lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: 70bssr@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Першенкова Ольга Сергеевна

e-mail: 70bssr@tut.by

Olga S. Pershenkova

e-mail: 70bssr@tut.by

Поступила в редакцию / Received 16.07.2026

Поступила после рецензирования / Accepted 22.07.2026

Принята к публикации / Revised 03.09.2026