

ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

ВЗАИМОСВЯЗЬ НОСИТЕЛЬСТВА ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) И *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) С НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Смирнова О.В.^{1,2},
Каспаров Э. В.¹,
Каспарова И.Э.¹,
Лагутинская Д.В.¹

¹ ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, Россия)
² ФГАОУ ВО «Сибирский Федеральный Университет» (660041, Красноярский край, г. Красноярск, просп. Свободный, д. 79, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Смирнова Ольга Валентиновна,
e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — это заболевание, принимающее в настоящее время размах эпидемии среди населения трудоспособного возраста. Патогенез НАЖБП обусловлен сочетанным воздействием экзогенных факторов и генетической предрасположенности, что приводит к комплексным нарушениям липидного и углеводного обмена, а также дисфункции системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Влияние полиморфизмов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE* на указанные процессы остается малоизученным.

Целью исследования. Изучение взаимосвязи некоторых показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в плазме в зависимости от носительства отдельных полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*.

Материалы и методы. В исследование включены 216 участников, из которых 116 пациентов с верифицированным диагнозом НАЖБП (65 – со стеатозом, 51 – со стеатогепатитом) и 100 условно здоровых лиц контрольной группы. У всех участников проводился забор периферической венозной крови для последующего молекулярно-генетического и биохимического анализа.

Результаты. Выявлена зависимость между генетическими вариантами и активностью ферментов антиоксидантной системы у пациентов с различными формами НАЖБП. В группе со стеатозом было установлено статистически значимое повышение каталазной активности у носителей гомозиготного генотипа *TT* (rs660339), тогда как у пациентов с вариантом *GG* (rs738409) наблюдалось снижение активности супероксиддисмутазы (СОД). У больных стеатогепатитом зафиксированы разнонаправленные изменения концентрации церулоплазмина. Носители гомозиготы *TT* (rs1800730) демонстрировали снижение уровня данного показателя, в то время как у пациентов с генотипом *TT* полиморфизма rs660339 отмечалось его достоверное повышение.

Заключение: Полиморфизмы rs738409 гена *PNPLA3*, rs1800730 гена *HFE* и rs660339 гена *UCP2* связаны с дисбалансом в системе «ПОЛ-АОЗ», что может быть вызвано нарушением уровня железа и изменением антиоксидантной активности белка *UCP2*, а также повышением выработки прооксидантов.

Ключевые слова: стеатоз, стеатогепатит, *PNPLA3*, *HFE*, *UCP2*, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита

Статья поступила: 16.09.2025
Статья принята: 01.11.2025
Статья опубликована: 26.11.2025

Для цитирования: Смирнова О. В., Каспаров Э. В., Каспарова И.Э., Лагутинская Д.В. Взаимосвязь носительства вариантов генов *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) и *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) с некоторыми показателями системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.8

ASSOCIATION BETWEEN VARIANTS OF *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) AND *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) GENES AND CHANGES IN THE FUNCTIONING OF THE LIPID PEROXIDATION – ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN PLASMA IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE PATIENTS

**Smirnova O.V.^{1,2},
Kasparov E.V.¹,
Kasparova I.E.¹,
Lagutinskaya D.V.¹**

¹ Krasnoyarsk Science Centre
of the Siberian Branch of Russian
Academy of Science, Scientific Research
Institute of Medical Problems of the North
(Partizan Zheleznyak Str., 3G,
Krasnoyarskiy krai, Krasnoyarsk 660022,
Russian Federation)

² Siberian Federal University
(Svobodny Ave., 79, Krasnoyarskiy krai,
Krasnoyarsk 660041, Russian Federation)

Corresponding author:

Olga V. Smirnova,
e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

RESUME

Currently reaching epidemic proportions, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) particularly affects individuals of employable age. The pathogenesis of NAFLD involves a combination of hereditary factors and external influences that collectively disrupt lipid and carbohydrate metabolic pathways and impair the balance between lipid peroxidation and antioxidant protection mechanisms. To date, there has been limited exploration of the possible relationship between these pathological changes and specific variants of the *PNPLA3*, *UCP2*, and *HFE* genes.

The aim. To examine the association between some markers of the LPO-AOD system in plasma depending on polymorphic variants of the *PNPLA3*, *UCP2* and *HFE* genes.

Materials and methods. For this study, we collected whole blood samples from 116 patients with NAFLD (65 with steatosis and 51 with steatohepatitis) and 100 healthy volunteers. All participants had peripheral venous blood collected for subsequent molecular genetic and biochemical analysis.

Results. Our findings indicate that in steatosis, catalase activity was elevated in carriers of the rs660339 TT genotype, while SOD activity was reduced in those with the rs738409 GG variant.

For steatohepatitis patients, ceruloplasmin levels were altered in opposite directions based on genotype: the rs1800730 TT variant was associated with lower levels, whereas the rs660339 TT genotype was linked to higher levels.

Conclusions. Polymorphisms rs738409 of the *PNPLA3* gene, rs1800730 of the *HFE* gene and rs660339 of the *UCP2* gene are associated with an imbalance in the LPO-AOD system, which may be caused by an increase of the iron level and a change in the antioxidant activity of the *UCP2* protein, as well as an increase in the production of prooxidants.

Key words: steatosis, steatohepatitis, *PNPLA3*, *HFE*, *UCP2*, lipid peroxidation, antioxidant defense

Received: 16.09.2025
Accepted: 01.11.2025
Published: 26.11.2025

For citation: Smirnova O.V., Kasparov E.V., Kasparova I.E., Lagutinskaya D.V. Association between variants of *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) and *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) genes and changes in the functioning of the lipid peroxidation – antioxidant defense system in plasma in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(5): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2025-10.5.8

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ожирения, являющаяся следствием малоподвижного образа жизни и приверженности высококалорийной диете, с каждым годом глобально поражает все большее количество населения всех возрастных групп [1]. Абдоминальное ожирение и возникающие на его фоне инсулинорезистентность и дислипидемия являются факторами риска возникновения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Это заболевание связано с развитием жировой инфильтрации печени и постепенным повреждением гепатоцитов с риском исхода в стеатогепатит, далее в фиброз и цирроз, а также гепатоцеллюлярную карциному [2, 3].

По данным, представленным в различных источниках, число больных НАЖБП составляет от 17 % до 35 % по всему миру, чаще всего данное заболевание поражает трудоспособное население среднего возраста.

Развитие неалкогольной жировой болезни печени обусловлено комплексным воздействием внешних условий, таких как характер питания и уровень физической активности, а также наследственной предрасположенности [4, 5]. Как демонстрируют масштабные исследования, ключевую роль в возникновении и прогрессировании этой патологии играют определенные генетические вариации. Они затрагивают гены, регулирующие не только обмен липидов и углеводов, но и метаболизм микроэлементов, в частности, железа [6, 7, 8]. Наиболее значимым в контексте НАЖБП признан полиморфизм rs738409 в гене *PNPLA3*. Продукт этого гена, белок адипонутрин, играет важную роль в печеночном липидном обмене, участвуя в образовании липидных капель и проявляя ацетилтрансферазную и ретинолэстеразную активность. Наличие генотипа GG ассоциировано с повышенной вероятностью развития заболевания и его более тяжелым клиническим течением [9, 10, 11].

Ген *UCP2* и влияние его вариантов на НАЖБП изучались в меньшей степени. Известно, что кодируемый им одноименный белок UCP2, относящийся к семейству разобщающих белков, участвует в регуляции секреции инсулина и работы антиоксидантной системы, а также в метаболизме липидов. Полиморфизм rs660339 (Val55Ala) может стать кандидатом на роль предиктора развития НАЖБП, поскольку косвенно может быть вовлечен в отдельные звенья патогенеза [12].

Как было ранее упомянуто, прогрессирование НАЖБП может быть связано с вариантами генов, не ассоциированными с метаболизмом липидов и углеводов, например, *HFE*. Его полиморфные локусы (rs1800562, rs1800730 и rs1799945) связаны с невозможностью одноименного белка HFE взаимодействовать с рецептором трансферрина. Это вызывает нарушение сигнального каскада и приводит к избыточному захвату железа клеткой. Это связывается исследователями с более негативным прогнозом при НАЖБП, а также повышением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [13, 14]. Кроме того, увеличение уровня железа в клетках печени может являться одной из причин развития окислительного стресса. Усиление липопероксидации

в гепатоцитах, несбалансированная активность антиоксидантной системы, развитие ферроптоза влияют на патогенез НАЖБП.

Избыток железа в гепатоцитах может выступать триггером окислительного стресса, что играет важную роль в развитии НАЖБП. Дисбаланс в работе отдельных звеньев антиоксидантной защиты усиливает поражающее действие внутриклеточного железа на гепатоцит и приводит к ферроптозу.

Процессы липопероксидации у пациентов с НАЖБП изучались и ранее, выявлено, что у пациентов со стеатогепатитом проявления окислительного стресса выше, чем у пациентов со стеатозом. Перекисное окисление липидов мембран в первую очередь объясняется избыточным накоплением жиров в гепатоцитах и развитием митохондриальной дисфункции при попытке их утилизировать, а также образованием большого количества активных свободных радикалов [15, 16]. Однако последние исследования показывают влияние ферроптоза на дисбаланс прооксидантов – антиоксидантов в клетках и плазме с развитием НАЖБП. Ферроптоз — это одна из форм клеточной смерти, тесно связанная с повышением внутриклеточной концентрации железа и нарушением работы глутатион пероксидазы. Увеличение концентрации железа в гепатоцитах приводит к росту количества спонтанных реакций Фентона с внутриклеточными липидами. Происходящие процессы липопероксидации подавляют отдельные звенья антиоксидантной системы гепатоцитов, что вызывает разрушение клеток и прогрессирование НАЖБП [17, 18]. Данный аспект изучен недостаточно полно, однако известно, что высокая концентрация плазменного железа и развитие процессов ферроптоза у пациентов с НАЖБП связаны с более неблагоприятным прогнозом [19].

Предполагаем, что поиск взаимосвязей между вариантами генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE* и показателями системы «ПОЛ-АОЗ» в плазме у пациентов со стеатогепатитом и стеатозом при НАЖБП может быть связан с вызванными ими нарушениями обмена железа и липидов. Это опосредованно несет вклад в развитие процессов перекисного окисления липидов, что может глубже раскрыть влияние данных вариантов генов на патогенез заболевания.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение взаимосвязи некоторых показателей системы «ПОЛ-АОЗ» в плазме в зависимости от носительства отдельных полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Когорта исследования была составлена из 116 пациентов с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени (43 мужчины и 73 женщины), проходивших лечение в терапевтическом

отделении клиники НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (г. Красноярск) в 2021–2022 гг. Возрастной диапазон участников составлял от 21 до 88 лет при медиане возраста $62,3 \pm 2$ года.

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени и включение в исследовательскую группу базировались на выявлении метаболических нарушений (ИМТ > 30 кг/м², изменения показателей углеводного и липидного обмена), цитолитического синдрома (повышение АЛТ, АСТ со снижением коэффициента де Ритиса) и характерных ультразвуковых изменений печеночной ткани в виде повышенной эхогенности и феномена «белой печени» [20].

Критерии исключения из исследования: наличие вирусных гепатитов в анамнезе, употребление алкоголя в значительных количествах (подтвержденное по опроснику CAGE), паразитарные инвазии, а также отказ от участия.

На основании клинической картины все пациенты с НАЖБП были распределены врачом-гастроэнтерологом на две подгруппы: группа со стеатозом ($n = 65$, средний возраст $47,4 \pm 4$ года) и группа со стеатогепатитом ($n = 51$, средний возраст $47,4 \pm 4$ года).

Для оценки вариантов *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) и *HFE* (rs1800562, rs1799945, rs1800730) в изучаемой выборке были применены генетические методы. Геномная ДНК экстрагировалась из лейкоцитов крови с использованием набора «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Генотипирование осуществлялось методом ПЦР-RT с гидролизными зондами на амплификаторе LightCycler 96 (Roche, Швейцария) с применением коммерческих наборов ООО «ТестГен» (Россия).

Далее производилось измерение показателей системы «перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты» в плазме крови с использованием спектрофотометра Genesys 10s UV-Vis (Thermo Fisher Scientific, США). Концентрация малонового диальдегида измерялась по окрашенному продукту реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой при длине волны 532/600 нм [21]. Активность супероксиддисмутазы (СОД) оценивалась при помощи реакции аутоокисления с адреналином по нарастанию концентрации продукта в пробе при длине волны 347 нм [22]. Активность каталазы оценивалась при помощи реакции с молибдатом аммония, образующей хромоген, с максимумом поглощения при 410 нм [23]. Концентрация церулоплазмина определялась по количеству вступившего с ним в реакцию *p*-фенилендиамина в сравнении с холостой пробой при длине волны 530 нм [24].

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики и одобрены локальным этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск (протокол № 4 от 12.04.2021 г.).

Обработка данных проводилась в программах STATISTICA и SPSS v.26. После проверки выборки на нормальность (тест Шапиро – Уилка) и отклонения гипотезы о ее нормальности, применялся непараметрический критерий Манна – Уитни для сравнения

групп. Для проверки соответствия наблюдаемой частоты генотипов, ожидаемой согласно уравнению Харди – Вайнберга использовался метод χ^2 . Данные представлены как медиана с интерквартильным интервалом [Q25–Q75].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе наших предыдущих исследований у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом был выявлен дисбаланс в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты («ПОЛ-АОЗ») в плазме крови, а также установлены особенности распределения отдельных полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*, ассоциированных с развитием определенных клинических форм НАЖБП. Проверка соответствия закону генетического равновесия Харди – Вайнберга показала отсутствие различий между полученными значениями и ожидаемыми ($p > 0,05$).

Следует отметить, что во всех исследуемых нами группах отсутствовали гомозиготы по варианту *TT* полиморфизма rs1800562, а также не было выявлено статистически значимых различий во встречаемости полиморфизма rs1799945 [25, 26]. Влияние факторов наследственности на работу антиоксидантной системы и выработку липопероксидов может происходить двумя путями. Напрямую, за счет изменения функциональной активности самих белков, связанной с носительством полиморфных вариантов генов, кодирующих белки антиоксидантной системы. Опосредованно, за счет изменения работы сигнальных путей и нарушений метаболизма клетки, которые могут приводить к смещению равновесия в сторону окислительного стресса.

В связи с этим, дальнейший анализ был сосредоточен на изучении влияния полиморфных вариантов rs738409 (*PNPLA3*), rs660339 (*UCP2*) и rs1800730 (*HFE*) на параметры системы «ПОЛ-АОЗ» у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом (табл. 1).

Малоновый диальдегид (МДА) — это один из продуктов липопероксидации, в норме образующийся в процессе синтеза простагландинов, а также выполняющий функцию вторичного мессенджера. При патологическом перекисном окислении липидов, он, как стабильный продукт реакции, позволяет оценить выраженность этого процесса при различных заболеваниях [16].

Супероксиддисмутаза (СОД) — это фермент, являющийся частью антиоксидантной системы организма и элиминирующий супероксид анион радикалы. Понижение активности СОД может быть одним из факторов влияния НАЖБП на работу системы «ПОЛ-АОЗ».

Каталаза также является частью антиоксидантной системы и катализирует разложение перекиси водорода на воду и кислород. Снижение активности каталазы может быть одним из факторов риска развития инсулинорезистентности [27].

Церулоплазмин — это плазменный медь-содержащий белок, который участвует в транспорте железа,

а также обладает оксидазной и глутатионпероксидазной активностью, что делает его одним из плазменных антиоксидантов [28].

Статистический анализ выявил значимые изменения активности антиоксидантных ферментов у носителей определенных генотипов. У пациентов со стеатозом, имеющих гомозиготный генотип GG (rs738409), было зарегистрировано снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) в 1,2 раза при одновременном шестикратном увеличении активности каталазы. Анализ методом отношения шансов подтвердил ассоциацию аллельных вариантов CC+CG с противоположной тенденцией – повышением активности СОД и снижением уровня каталазы.

У пациентов со стеатозом – носителей гомозиготного варианта TT полиморфизма rs660339 гена UCP2 – наблюдалось снижение активности каталазы в 3 раза. Расчет отношения шансов показал, что наличие данного генотипа достоверно повышает вероятность увеличения активности этого фермента.

У пациентов, имеющих генотип TT полиморфизма rs1800730 гена HFE, отмечается разнонаправленное изменение показателей антиоксидантных ферментов – снижение активности СОД в 1,5 раза, при этом, уровень активности каталазы был в 6 раз выше в сравнении с пациентами, имевшими варианты AA и AT. Расчет отношения шансов не выявил зависимости изменения данных показателей от носительства полиморфного локуса rs1800730.

Проведенный анализ выявил значимое снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) у пациентов со стеатозом, являющихся носителями генотипа GG

по полиморфному локусу rs738409 гена PNPLA3. Повышенные показатели каталазы были зафиксированы у носителей генотипа TT полиморфизма rs1800730, гомозиготы GG (rs738409), а также с вариантом TT полиморфизма rs660339. Статистически значимых изменений в концентрации малонового диальдегида (МДА) и церулоплазмينا в плазме в зависимости от исследуемых генетических вариантов обнаружено не было.

На следующем этапе работы был выполнен анализ параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты организма в плазме, включая показатели МДА, СОД, каталазы и церулоплазмينا крови пациентов со стеатогепатитом. Исследовалась зависимость этих показателей от носительства вариантов полиморфных локусов генов HFE, UCP2 и PNPLA3 (табл. 2).

Носители варианта GG полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 со стеатогепатитом имели повышенный уровень церулоплазмينا в 1,3 раза, однако отношение шансов не показало значимой взаимосвязи между уровнем церулоплазмينا и носительством определенного варианта полиморфного локуса rs738409.

Согласно полученным результатам, у носителей генотипа TT (rs660339 гена UCP2) выявлены нарушения в активности ключевых антиоксидантных ферментов. По сравнению с группой CC и CT, у них зафиксировано падение активности СОД в 4 раза и двукратный рост уровня церулоплазмينا. Наряду с этим, концентрация МДА у этих пациентов снизилась в полтора раза. Статистический анализ методом отношения шансов показал, что генотип TT связан с повышенной концентрацией церулоплазмينا.

ТАБЛИЦА 1

ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ «ПОЛ-АОЗ» В ПЛАЗМЕ У НОСИТЕЛЕЙ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ PNPLA3 (rs738409), UCP2 (rs660339) И HFE (rs1800830) ПРИ СТЕАТОЗЕ

TABLE 1

MARKERS OF THE LPO-AOD SYSTEM IN PLASMA IN STEATOSIS PATIENTS-CARRIERS OF VARIANTS OF THE PNPLA3 (rs738409), UCP2 (rs660339) AND HFE (rs1800830) GENES

Ген	Генотипы	МДА мкмоль/г белка		СОД ед/мин*мл		Каталаза мкмоль/с* мг белка		Церулоплазмин мг/л	
		Me	[Q25-Q75]	Me	[Q25-Q75]	Me	[Q25-Q75]	Me	[Q25-Q75]
PNPLA3 (rs738409)	CC+CG	1	0,5-1,7	186	63-321	0,01	0,002-0,03	233	140-317
	GG	0,9	0,6-1,3	155	70-204	0,06	0,01-0,1	229	120-352
	OR (CI 95%)	0,04 (0,01-0,32)		0,02 (0,001-0,14)		0,1 (0,01-0,86)		0,8 (0,44-1,46)	
	p	0,51		0,01		0,01		0,77	
UCP2 (rs660339)	CC+CT	0,8	0,5-1,6	185	66-320	0,01	0,002-0,02	238	139-315
	TT	1	0,5-2,4	163	35-394	0,03	0,01-0,1	229	130-340
	OR (CI 95%)	0,47 (0,19-1,15)		2,28 (1,07-4,85)		6,8 (1,84-25,1)		0,84 (0,42-1,68)	
	p	0,73		0,62		0,003		0,70	
HFE (rs1800730)	AA+AT	0,95	0,48-1,73	188,4	63,4-335,2	0,01	0,002-0,03	231	138-310
	TT	0,8	0,6-1,3	123	35-204	0,04	0,01-0,05	212	144-352
	OR (CI 95%)	0,05 (0,01-0,36)		0,71 (0,04-11,65)		1,79 (0,65-4,92)		1,71 (0,92-3,18)	
	p	0,36		>0,001		>0,001		0,79	

ТАБЛИЦА 2

ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ «ПОЛ-АОЗ» В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ СТЕАТОГЕПАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) И *HFE* (rs1800830)

Ген	Генотипы	МДА мкмоль/г белка		СОД ед/мин*мл		Каталаза мкмоль/с* мг белка		Церулоплазмин мг/л	
		Me	[Q25-Q75]	Me	[Q25-Q75]	Me	[Q25-Q75]	Me	[Q25-Q75]
<i>PNPLA3</i> (rs738409)	CC+CG	1,1	0,7-2,2	200	24-371	0,04	0,02-0,06	210	99-309
	GG	1	0,8-1,2	266	245-288	0,07	0,01-0,1	269	207-330
	OR (CI 95%)	0,33 (0,03-3,51)		1,17 (0,28-4,87)		6,5 (1,13-37,4)		1,29 (0,33-4,97)	
	<i>p</i>	0,05		0,14		0,87		0,03	
<i>UCP2</i> (rs660339)	CC+CT	1,1	0,8-2,36	245	138-386	0,04	0,01-0,05	175	94-277
	TT	0,7	0,1-1,2	60	54-160	0,05	0,04-0,07	321	290-330
	OR (CI 95%)	1,13 (0,21-6,05)		0,5 (0,07-3,85)		0,9 (0,1-7,78)		15 (2,02-111,18)	
	<i>p</i>	0,04		0,005		0,07		0,001	
<i>HFE</i> (rs1800730)	AA+AT	1,1	0,7-2,3	181	11,1-344	0,04	0,02-0,6	249	114-318
	TT	0,8	0,3-1,5	349	203-393	0,03	0,01-0,04	156	88-223
	OR (CI 95%)	36 (3,67-352,66)		2,8 (0,62-12,6)		0,33 (0,03-3,68)		0,08 (0,01-0,8)	
	<i>p</i>	0,154		0,02		0,074		0,04	

TABLE 2

MARKERS OF THE LPO-AOD SYSTEM IN PLASMA IN STEATONEPATITS PATIENTS-CARRIERS OF VARIANTS OF THE *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) AND *HFE* (rs1800830) GENES

У пациентов с гомозиготным вариантом TT (rs1800730) отмечалось увеличение активности СОД в 2 раза по сравнению с носителями генотипов AA и AT, при одновременном снижении уровня церулоплазмина в 1,5 раза. Отношение шансов показало значимую ассоциацию только между наличием генотипа TT (rs1800730) и снижением концентрации церулоплазмина.

При анализе маркеров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у пациентов со стеатогепатитом, была обнаружена статистически значимая взаимосвязь только с изменениями уровня церулоплазмина в плазме крови в зависимости от носительства определенных генетических вариантов. У носителей генотипа TT полиморфизма rs1800730 гена *HFE* наблюдалось снижение данного показателя, в то время как у пациентов с генотипом TT по полиморфизму rs660339 гена *UCP2* отмечалось его повышение. Для других исследуемых параметров (МДА, СОД, каталаза) не было выявлено достоверных ассоциаций с носительством полиморфных вариантов генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дисбаланс системы «ПОЛ-АОЗ» при НАЖБП вызывается несколькими причинами. В первую очередь, это избыточное накопление липидов клетками, и как следствие, нарушение работы митохондрий и повышение количества АФК в клетке. С другой стороны, избыток жиров является индуктором хронического воспаления,

которое усугубляет дисбаланс в работе системы антиоксидантной защиты в сторону прооксидации. Также одним из факторов развития прооксидантного статуса может выступать перегрузка гепатоцитов железом. Развитие этого каскада могут обуславливать, в том числе, факторы наследственности.

Согласно полученным данным, носители генотипа GG по полиморфизму rs738409 со стеатозом демонстрируют уменьшение активности СОД. Однако у пациентов со стеатогепатитом данный генетический вариант не ассоциировался с какими-либо значимыми изменениями в функционировании системы «ПОЛ-АОЗ».

При этом, генотип TT полиморфизма rs660339 у пациентов со стеатозом был связан с ростом активности каталазы. У носителей генотипа TT со стеатогепатитом уровень церулоплазмина повышался.

Была установлена четкая зависимость: у носителей варианта TT полиморфизма rs1800730, страдающих стеатогепатитом, регистрировалось снижение концентрации церулоплазмина. Напротив, для случаев стеатоза корреляций между изучаемым генетическим маркером и параметрами системы «ПОЛ-АОЗ» обнаружено не было.

Адипонутрин, являющийся продуктом гена *PNPLA3*, влияет на разные аспекты обмена липидов в печени. Нарушение его функциональной активности приводит к избыточному накоплению липидов гепатоцитами, а затем – к развитию жирового гепатоза и далее к стеатогепатиту. Жировая инфильтрация клеток, обусловленная дисфункцией адипонутрина, вероятно, приводит

к интенсификации процессов β -окисления. Усиление окисления, в свою очередь, повышает выработку АФК, в частности, супероксид-анион радикала. Избыток супероксид-анион радикала способен ингибировать активность СОД, что может являться причиной понижения ее активности у пациентов со стеатозом с генотипом GG полиморфизма rs738409.

Влияние полиморфизма rs738409 на развитие окислительного стресса у пациентов со стеатозом не изучалось ранее. Нами впервые показано снижение активности СОД у данной группы больных, связанное с носительством определенного варианта гена *PNPLA3*, что может быть причиной снижения активности СОД у пациентов с НАЖБП, также обнаруженной Javed A. и коллегами [16].

Влияние полиморфизма rs660339 гена *UCP2* на развитие стеатогепатита при НАЖБП может быть связано с тем, что замена аланина на валин в 55 положении нарушает функциональную активность белка *UCP2*. Это может влиять на его разобщающую функцию, которая опосредованно вовлечена в регуляцию АФК, секреции инсулина и обмена липидов. Взаимосвязь варианта rs660339 гена *UCP2* с изменениями в работе в системе «ПОЛ-АОЗ» в плазме у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом не изучалась. Предположительно, эти изменения могут быть вызваны активной ролью *UCP2* в контроле выработки АФК и нарушением ее регуляции при замене Ala55Val. Это нарушение может быть скомпенсировано повышением активности каталазы у пациентов со стеатозом-носителей варианта ТТ (rs660339), что и было продемонстрировано в нашей работе. При этом у пациентов со стеатогепатитом с генотипом ТТ нами обнаружено повышение концентрации церулоплазмينا, что может быть связано с выраженным окислительным стрессом и работой церулоплазмينا как антиоксиданта плазмы с ферроксидазной и глутатионпероксидазной активностью.

Роль полиморфизма rs1800730 в возникновении и прогрессировании НАЖБП изучалась меньше всего. Однако показан вклад полиморфных вариантов гена *HFE* и повышенного уровня железа в развитие окислительного стресса при других патологиях, например, фиброзе легких, а также влияние на снижение активности церулоплазмينا, как показано в работах Sangiulio F., Laine F. и Stevens R. [29, 30, 31].

Наше исследование подчеркивает важность изменений в структуре домена $\alpha 1$, ассоциируемых с этим полиморфным локусом и их влиянием на развитие определенной клинической формы НАЖБП. Обнаруженное у пациентов со стеатогепатитом-носителей генотипа ТТ снижение концентрации церулоплазмينا в плазме может быть связано с нарушением обмена железа и вероятным субстратным ингибированием экспрессии этого белка. Хотя связь полиморфизма rs1800730 с изменением показателей антиоксидантной защиты у пациентов со стеатогепатитом не изучалась, Xia Z. и соавторы показали, что снижение концентрации церулоплазмينا у пациентов с НАЖБП связано с более неблагоприятным прогнозом, что дополнительно подчеркивает

наша работа, расширяя представление о возможном механизме этого явления [32].

Таким образом, варианты генов *PNPLA3*, *UCP2* и *HFE* связаны с разнонаправленными изменениями в работе системы «ПОЛ-АОЗ», а именно ее антиоксидантного звена в зависимости от клинической формы.

ВЫВОД

Для пациентов со стеатозом характерна связь между полиморфизмами и изменением ферментативной активности: rs660339 (ТТ) ассоциирован с изменением активности каталазы, а rs738409 (GG) – с подавлением активности СОД. В отличие от этого, при стеатогепатите полиморфизмы оказывали разнонаправленное влияние на уровень церулоплазмينا: вариант rs1800730 (ТТ) коррелировал с его снижением, а rs660339 (ТТ) – с повышением.

Полиморфизмы rs1800730 гена *HFE* и rs660339 гена *UCP2* связаны с дисбалансом в системе «ПОЛ-АОЗ», что может быть связано с нарушением уровня железа и изменением антиоксидантной активности белка *UCP2*.

Финансирование

Статья написана в рамках госзадания «Исследование молекулярно-клеточных механизмов регуляции иммунного ответа и взаимодействия иммунной системы с другими системами организма у жителей Восточной Сибири» ЕГИСУ № 124020100065-3.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thorkild I. A. Sørensen, Martinez AR, Høj Jørgensen TS. Epidemiology of Obesity. From Obesity to Diabetes. Handbook of Experimental Pharmacology. Springer Nature Link. 2022; 3-27. doi: 10.1007/164_2022_581
2. Riaz K, Azhari H, Charette J, Underwood F, King J, Ashfar E, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2022; 7(9): 851-861. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
3. EASL-EASD-EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Journal of Hepatology*. 2024; 81(3): 492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
4. Juanola O, Martinez-Lopez S, Frances R, Gomez-Hurtado I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(10): 5227. doi: 10.3390/ijerph18105227
5. Teng M, Cheng H, Huang D, Chan K, Tan D, Lim W, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fat-

- ty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2023; 29(Suppl): S32-S42. doi: 10.3350/cmh.2022.0365
6. Mann J, Pietzner M, Wittemans L, Rolfe E, Kerrison N, Imamura F, et al. Insights into genetic variants associated with NASH-fibrosis from metabolite profiling. *Human Molecular Genetics*. 2020; 29(20): 3451-3463. doi: 10.1093/hmg/ddaa162
7. Chen Y, Xiaomeng D, Kuppa A, Feitosa M, Bielak L, O'Connell J, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 17 loci associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2023; 55(10): 1640-1650. doi: 10.1038/s41588-023-01497-6
8. Corradini E, Buzzetti E, Dongiovanni P, Scarlini S, Caleffi A, Pelusi S, et al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD. *Journal of Hepatology*. 2021; 75(3): 506-513. doi: 10.1016/j.jhep.2021.03.014
9. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennachio L, et al. Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics*. 2008; 40(12): 1461-1465. doi: 10.1038/ng.257
10. Sookoian S, Castano G, Burgueno A, Gianotti T, Rosselli M, Pirola C. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50(10): 2111-2116. doi: 10.1093/hmg/ddaa162
11. Kienesberg P, Oberer M, Lass A, Zencher R. Mamalian patatin domain containing proteins: a family with diverse lipolytic activities involved in multiple biological functions. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50(Suppl): S63-S68. doi: 10.1194/jlr.R800082-JLR200
12. de Souza B, Brondani L, Boucas A, Sortica D, Kramer C, Canani L, et al. Associations between UCP1-3826A/G, UCP2-866G/A, Ala55Val and Ins/Del, and UCP3-55C/T Polymorphisms and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: Case-Control Study and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54259. doi: 10.1371/journal.pone.0054259
13. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. *HFE* gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene*. 2015; 574(2): 179-192. doi: 10.1016/j.gene.2015.10.009
14. Ye Q, Qian X, Yin W, Wang F, Han T. *HFE* gene: Association between the *HFE* C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163423. doi: 10.1371/journal.pone.0163423
15. Hong T, Chen Y, Li X, Lu Y. The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021: 6889533. doi: 10.1155/2021/6889533
16. Javed A, Mehboob K, Rashid A, Majid A, Khan S, Baig Z. Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in NAFLD with and without Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2023; 33(11): 1254-1258. doi: 10.29271/jcpsp.2023.11.1254
17. Chen J, Xiaopeng L, Ge C, Min J, Wang F. The multifaceted role of ferroptosis in liver disease. *Cell Death and Differentiation*. 2022; 29(3): 467-480. doi: 10.1038/s41418-022-00941-0
18. Qian Y, Lixing S. Unveiling the role of ferroptosis in the progression from NAFLD to NASH: recent advances in mechanistic understanding. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2024; 4(15): 1431652. doi: 10.3389/fendo.2024.1431652
19. Cenqin L, Chen Y, Zhang Z, Xie J, Yu C, Xu L, et al. Iron Status and NAFLD among European Populations: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022; 14(24): 5237. doi: 10.3390/nu14245237
20. Рубрикатор клинических рекомендаций. Неалкогольная жировая болезнь печени, (2024). [Clinical Guidelines Index. *Nealkogolnaya zhirovaya bolezni*. (2024). (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2. [date of access: June 25, 2025].
21. Asakava T, Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980; 15: 137-140. doi: 10.1007/BF02540959
22. Чумаков В.Н., Осинская Л.Ф. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале. *Вопросы медицинской химии*. 1977; 23(5): 712-715. [Chumakov VN, Osinskaya LF. Quantitative method for determining the activity of zinc-, copper-dependent superoxide dismutase in biological material. *Voprosy meditsinskoi himii*. 1977; 23(5): 712-715. (In Russ.)].
23. Мамонтова Н.С., Белобородова Э.Н., Тюкалова Л.Н. Активность каталазы при хроническом алкоголизме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994; 1: 27-28. [Mamontova NS, Beloborodova EN, Tyukalova LN. Catalase activity in chronic alcoholism. *Clinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1994; 1: 27-28. (In Russ.)].
24. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1961; 58: 161-168.
25. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В., Каспарова И.Э. Особенности системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2024; 18(8): 116-123. [Smirnova OV, Lagutinskaya DV, Kasparova IE. Traits of the lipid peroxidation – antioxidant defense system in non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy sovet*. 2024; 18(8): 116-123. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2024-197
26. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В., Каспаров Э.В. Влияние маркеров полиморфизма генов *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) и *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) на метаболические показатели пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Генетика*. 2025; 61(4): 66-75. [Smirnova OV, Lagutinskaya DV, Kasparov EV. Effect of *PNPLA3* (rs738409), *UCP2* (rs660339) and *HFE* (rs1800562, rs1800730, rs1799945) gene polymorphisms on metabolic parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Genetika*. 2025; 61(4): 66-75. (In Russ.)]. doi: 10.21518/10.31857/S0016675825040076
27. Shin S, Cho H, Song S, Song D. Catalase and nonalcoholic fatty liver disease. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2018; 470: 1721-1737. doi: 10.1007/s00424-018-2195-z

28. Liu Z, Wang M, Zhang C, Zhou S, Ji G. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2022; 15: 695-711. doi: 10.2147/DMSO.S346648
29. Sangiuolo F, Puxeddu E, Pezzuto G, Cavalli F, Longo G, Comandini A, et al. HFE gene variants and iron-induced oxygen radical generation in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2015; 45(2): 483-490. doi: 10.1183/09031936.00104814
30. Lanie F, Ropert M, Le Lan C, Loreal O, Bellissant E, Jard C, et al. Serum ceruloplasmin and ferroxidase activity are decreased in HFE C282Y homozygote male iron-overloaded patients. *Journal of Hepatology*. 2002; 36(1): 60-65. doi: 10.1016/s0168-8278(01)00254-9
31. Stevens R, Morris J, Cordis G, Anderson L, Rosenberg D, Sasser L. Oxidative damage in colon and mammary tissue of the HFE-knockout mouse. *Human Molecular Genetics*. 2003; 34(9): 1212-1216. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00072-8
32. Xia Z, Hu M, Zheng L, Zheng E, Deng M, Wu J, et al. Assessing whether serum ceruloplasmin promotes non-alcoholic steatohepatitis via regulating iron metabolism. *Journal of Medical Biochemistry*. 2023; 42(1): 113-121. doi: 10.5937/jomb0-37597

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; заведующий кафедрой медицинской биологии Сибирского Федерального Университета; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Каспаров Эдуард Вильямович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; e-mail: impn@impn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Каспарова Ирина Эдуардовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; e-mail: impn@impn.ru

Лагутинская Дарья Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН; e-mail: dlagut1210@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>

Information about the authors

Olga V. Smirnova – Dr. Sc. (Med), professor, head of the laboratory of clinical pathophysiology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; head of the medical biology department of Siberian Federal University, e-mail: ovsmirnova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Eduard V. Kasparov – Dr. Sc. (Med), professor, director of Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: impn@impn.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Irina E. Kasparova – Cand. Sc. (Med), senior researcher of the laboratory of clinical pathophysiology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: impn@impn.ru

Darya V. Lagutinskaya – junior researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; e-mail: dlagut1210@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>