

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2024-4-124-20-26>  
УДК 616.34; 616.36-003.826  
МРНТИ 76.29.34; 76.29.36

Оригинальная статья

## Полиморфизм гена TM6SF2 и особенности лабораторных данных и микробиома толстого кишечника у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (Промежуточные результаты пилотного проекта)

[Дербисалина Г.А.](#)<sup>1</sup>, [Умбетжанова А.Т.](#)<sup>2</sup>, [Амиркулова А.А.](#)<sup>3</sup>, [Шаназаров Н.А.](#)<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Заведующая кафедрой общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: [derbissalina.g@amu.kz](mailto:derbissalina.g@amu.kz)

<sup>2</sup> Доцент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан. E-mail: [umbetzhapova.a@amu.kz](mailto:umbetzhapova.a@amu.kz)

<sup>3</sup> Врач гастроэнтеролог, Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Астана, Казахстан. E-mail: [amirkulova.ainura@gmail.com](mailto:amirkulova.ainura@gmail.com)

<sup>4</sup> Заместитель директора по стратегическому развитию науки и образования, Больницы медицинского центра Управления делами Президента РК, Астана, Казахстан. E-mail: [nasrulla@inbox.ru](mailto:nasrulla@inbox.ru)

### Резюме

В настоящее время во всем мире распространённость неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в том числе продвинутой ее вариантов в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), цирроза печени (ЦП) и в некоторых случаях гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) ежегодно растёт, однако патогенез и лечение данного заболевания остается недостаточно изученным. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет собой одно из наиболее прогрессирующих заболеваний печени, характеризующееся воспалением и повреждением гепатоцитов на фоне жировой инфильтрации печени. В последние годы уделяется особое внимание генетическим факторам, влияющим на развитие и прогрессирование НАСГ. Одним из таких факторов является полиморфизм гена TM6SF2, который был связан с липидным обменом и функцией печени у пациентов с НАСГ. Важным аспектом изучения является также взаимосвязь полиморфизма TM6SF2 с изменениями микробиома кишечника и лабораторными показателями, что может оказать влияние на развитие заболевания.

Целью данного исследования является изучение особенностей микробиома толстого кишечника у пациентов с установленным диагнозом НАСГ, с полиморфизмом в гене TM6SF2, а также у пациентов без полиморфизма в ранее описанном гене. Предпосылкой для проведения такого рода исследования явился современный взгляд на влияния генетических аспектов и состава микрофлоры кишечника на степень прогрессирования и прогноз НАЖБП.

**Методы.** Всего нами было набрано 14 пациентов с установленным диагнозом НАСГ. У пациентов были исключены другие возможные этиологические причины развития гепатита, такие как вирусное, аутоиммунное, алкогольное и пр. поражение печени. Стеатоз был классифицирован на аппарате FibroScan touch 502 последней модели как легкий, умеренный и тяжелый. Были оценены особенности микробиома толстого кишечника методом полупроводникового секвенирования, определен полиморфизм в гене TM6SF2, а также клинические параметры.

**Результаты.** По результатам нашего исследования статистически достоверных данных по взаимосвязи микробиома толстого кишечника и полиморфизма в гене TM6SF2, к сожалению, не выявлено.

**Выводы.** Мы понимаем, что для такого рода генетических исследований у нас не большой объём выборки. Для получения более достоверных данных планируется продолжить набор пациентов по данному исследованию.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, ген TM6SF2, микробиом толстого кишечника.

Corresponding author: Derbissalina Gulmira, Head of the department of General practice with a course of evidence-based medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan  
Postal code: Z10K8Y7  
Address: Kazakhstan, Astana, Beibitshilik str, 49A  
Phone: +77013469331  
E-mail: [derbissalina.g@amu.kz](mailto:derbissalina.g@amu.kz)

2024; 4 (124): 20-26  
Received: 21-08-2024  
Accepted: 04-10-2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Введение

Полиморфизм гена TM6SF2 и НАСГ. Полиморфизм в гене TM6SF2 (особенно вариант rs58542926C/T) связан с изменениями в метаболизме липидов и повышенным риском развития стеатоза печени и НАСГ. Исследования показали, что пациенты с полиморфизмом \*\*С/Т\*\* чаще имеют нарушения в липидном обмене, такие как повышение уровней триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, что может способствовать развитию НАСГ [1, 2, 3]. Полиморфизм TM6SF2 влияет на транспорт липидов в печени и может способствовать как накоплению липидов в гепатоцитах, так и их переработке, что увеличивает риск воспалительных процессов и фиброза [4, 5]. Эти генетические изменения могут также усугублять проявления синдрома цитолиза, приводя к повышению уровней АЛТ и АСТ в лабораторных анализах [6].

*Микробиом толстого кишечника и НАСГ.* В последние годы активно изучается взаимосвязь между изменениями в микробиоме кишечника и развитием заболеваний печени, включая НАСГ. Пациенты с НАСГ, как правило, имеют измененный микробиом кишечника, характеризующийся снижением разнообразия микробиоты и увеличением числа определенных бактерий, таких как род Firmicutes и Bacteroidetes [7, 8]. Эти изменения связаны с повышенной проницаемостью кишечника и транслокацией бактериальных метаболитов в печень, что усугубляет воспалительные процессы [9]. Полиморфизм гена TM6SF2 может также влиять на состав микробиома. В одном из исследований было показано, что у пациентов с полиморфизмом С/Т наблюдается значительное изменение микробиоты кишечника по сравнению с пациентами без данного полиморфизма [10]. Это подтверждает гипотезу о том, что генетические факторы могут оказывать влияние на микробиом, что в свою очередь влияет на течение НАСГ [11].

## Материалы и методы

В исследовании участвовали две группы пациентов с диагнозом неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Средний возраст пациентов составил  $48,3 \pm 10$  лет. В обеих группах было равное количество мужчин и женщин: 7 мужчин (50%) и 7 женщин (50%).

### *Характеристика пациентов.*

*Первая группа:* Включала 8 пациентов (4 мужчин и 4 женщин) с диагнозом НАСГ, у которых не был подтвержден полиморфизм гена TM6SF2 (генотип С/С).

*Вторая группа:* Включала 6 пациентов (3 мужчин и 3 женщин) с диагнозом НАСГ и выявленным полиморфизмом гена TM6SF2 (генотип С/Т).

*Диагностика:* Диагноз был установлен на основе клинических и лабораторно-инструментальных обследований. Степень стеатоза и фиброза печени определялась методом фибросканирования с использованием аппарата Fibrosan touch 502. Молекулярно-генетическая диагностика полиморфизма TM6SF2 проводилась методом ПЦР. Микробиом толстого кишечника анализировался методом полупроводникового секвенирования на системе Ion Gene Studio S5 plus Torrent.

*Статистический анализ.* Для статистической обработки данных использовалось программное

*Лабораторные данные и клинические проявления.* Пациенты с полиморфизмом TM6SF2 чаще демонстрируют повышенные уровни АЛТ и АСТ, что указывает на наличие цитолиза. Однако в некоторых исследованиях значительных различий между группами с и без полиморфизма не выявлено [12]. Это может объясняться как размером выборки, так и различиями в степени выраженности стеатоза и фиброза у пациентов [13]. Также было показано, что наличие полиморфизма TM6SF2 может влиять на уровни липидов в сыворотке крови. У пациентов с полиморфизмом наблюдается повышение уровней общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15].

Таким образом, полиморфизм гена TM6SF2 оказывает значительное влияние на развитие и прогрессирование НАСГ через механизмы нарушения липидного обмена и изменения микробиома кишечника. Хотя лабораторные данные не всегда указывают на существенные различия между пациентами с и без полиморфизма, важно учитывать генетические факторы при прогнозировании течения заболевания и разработке стратегий лечения.

Целью данного исследования является изучение особенностей микробиома толстого кишечника у пациентов с установленным диагнозом НАСГ, с полиморфизмом в гене TM6SF2, а также у пациентов без полиморфизма в ранее описанном гене. Предпосылкой для проведения такого рода исследования явился современный взгляд на влияния генетических аспектов и состава микрофлоры кишечника на степень прогрессирования и прогноз НАЖБП.

обеспечение Microsoft Excel 2019 и IBM SPSS Statistics Version 23.0. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения данных использовались как параметрические (Student's t-test, ANOVA), так и непараметрические методы (Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis H-test). Результаты представлялись как средние значения и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении, и в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q1; Q3]$ ) при ненормальном распределении. В зависимости от распределения для оценки значимости различий между количественными показателями применяли Student's t-test, ANOVA ("analysis of variance"), Mann-Whitney U-test и Kruskal-Wallis H-test. Результаты анализа представляли в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении и в виде медианы и межквартильного размаха ( $Me [Q1; Q3]$ ) при распределении отличного от нормального.

### Результаты

Средний возраст пациентов в группе без полиморфизмом 49,5 (Q1-Q3; 45,5-59). полиморфизмом составил 41,5 (Q1-Q3; 37,5-56,5), с

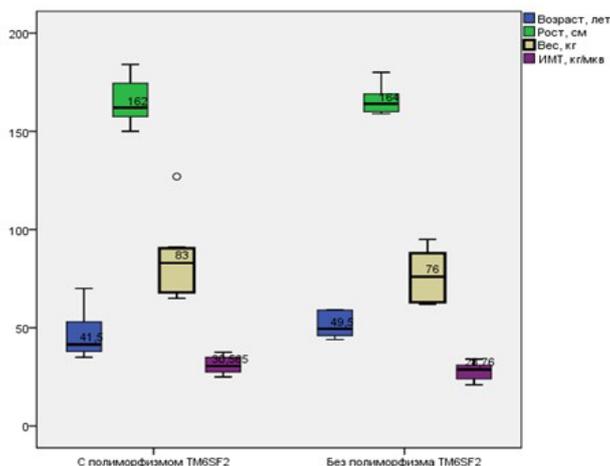


Рисунок 1 - Сравнение возраста роста веса и ИМТ в зависимости от нуклеотида TM6SF2

На основе лабораторных данных проведен непараметрический сравнительный анализ показателей синдрома цитолиза и холестаза в исследуемых группах (Рисунок 2).

При сравнении лабораторных показателей синдрома цитолиза и холестаза в группах без полиморфизма С/С и с полиморфизмом С/Т в гене TM6SF2 статистический значимых различий не выявлено (Таблица 1).

Таблица 1 - Сравнение функциональных показателей печени

№	Изучаемые параметры	Группа без полиморфизма С/С	Группа с полиморфизмом С/Т	Значение р
1	АЛТ	Me = 88 (Q1-Q3: 53,0–103,5)	Me = 51 (Q1-Q3: 22,2–84,4)	0,121
2	АСТ	Me = 60 (Q-Q3: 42,1–75,7)	Me = 35 (Q-Q3: 17,3–55,9)	0,093
3	ГГТП	Me = 80 (Q1-Q3: 18,7–119,8)	Me 71 (Q1-Q3: 31,2–96,2)	0,897
4	Общий билирубин	Me = 13 (Q1-Q3: 9,8–15,6)	Me = 15 (Q1-Q3: 9,3–23,8)	0,796
5	Прямой билирубин	Me = 5 (Q1-Q3: 3,4–4,5)	Me = 5 (Q1-Q3: 3,5–7,3)	0,567
6	ЩФ	Me = 80 (Q1-Q3: 62,0–89,7)	Me = 91 (Q1-Q3: 84,0–94,0)	0,662

У пациентов без полиморфизма С/С в гене TM6SF2 АЛТ Me=88 (Q1-Q3:53,0-103,5), с полиморфизмом С/Т Me= 51 (Q1-Q3:22,2-84,4), p=0,121; АСТ у пациентов без полиморфизма С/С в гене TM6SF2 Me=60 (Q-Q3:42,1-75,7) и с полиморфизмом С/Т Me=35 (Q-Q3:17,3-55,9), p=0,093; ГГТП у пациентов с полиморфизмом Me=71 (Q1-Q3:31,2-96,2), без полиморфизма Me=80 (Q1-Q3:18,7-119,8), p=0,897.

Общий билирубин у пациентов без полиморфизма Me=13 (Q1-Q3: 9,8-15,6), с полиморфизмом Me=13 (Q1-Q3: 9,8-15,6), Me=15 (Q1-Q3: 9,3-23,8), p=0,796; Прямой билирубин у пациентов без полиморфизма Me=5 (Q1.Q3: 3,4 - 4,5) с полиморфизмом Me=5 (Q1.Q3: 3,5-7,3),p=0,567; ЩФ у пациентов без полиморфизма Me=80 (Q1Q3:62,0-89,7) Me=91 (Q1-Q3:84-94), p=0,662.

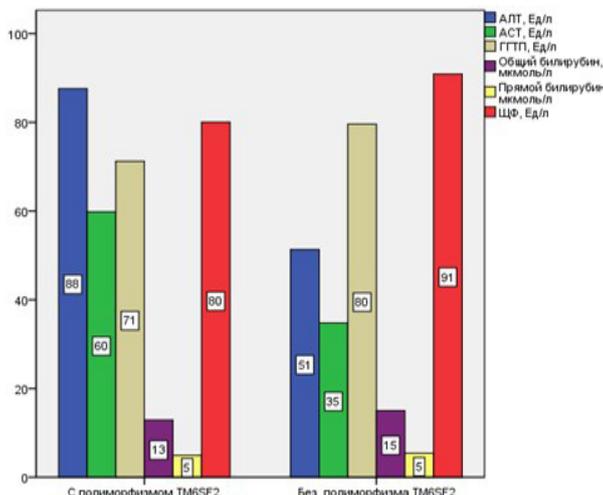


Рисунок 2 - Функциональный пробы печени исследуемых пациентов с наличием и без полиморфизма TM6SF2

На основе лабораторных данных проведен и глюкозы в исследуемых группах (Таблица 2). сравнительный анализ показателей липидного обмена

Таблица 2 - Сравнение углеводно-липидного обмена пациентов

№	Исследуемые параметры	Группа без полиморфизма TM6SF2	Группа с полиморфизмом TM6SF2
1	Общий холестерин	M = 5,27 ± 0,69 (95% ДИ: 4,69–5,85)	M = 5,3 ± 0,79 (95% ДИ: 4,5–6,2)
2	ЛПНП	M = 6,3 ± 0,99 (95% ДИ: 5,5–7,2)	M = 5,02 ± 0,36 (95% ДИ: 5,54–7,2)
3	ЛПВП	M = 6,2 ± 0,89 (95% ДИ: 5,52–7,1)	M = 5,03 ± 0,39 (95% ДИ: 4,5–5,7)
4	Глюкоза	M = 6,3 ± 0,99 (95% ДИ: 5,54–7,20)	M = 5,02 ± 0,36 (95% ДИ: 4,64–5,41)

У пациентов без полиморфизма TM6SF2 ± 0,39, 95%ДИ: 4,5-5,7; Коэффициент атерогенности у пациентов без полиморфизма M= 6,3 ± 0,99, 95%ДИ: 5,6-7,3, с полиморфизмом M= 5,07 ± 0,38, 95%ДИ: 4,67-5,49; Глюкоза у пациентов без полиморфизма M= 6,3±0,99, 95%ДИ: 5,54-7,20, с полиморфизмом M= 5,02±0,36, 95%ДИ: 4,64-5,41.

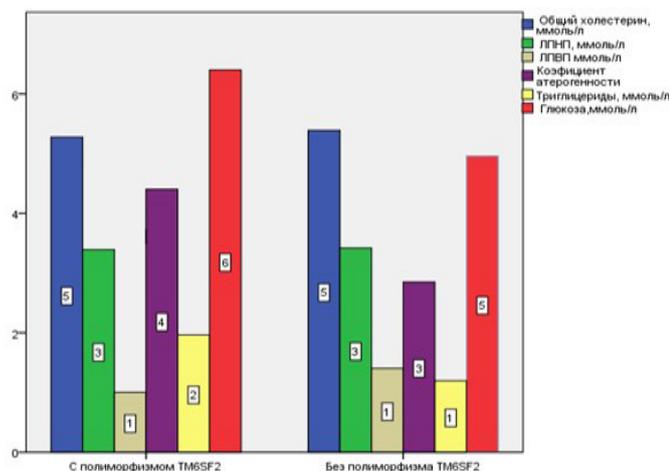


Рисунок 3 - Липидный и углеводный обмен у исследуемых пациентов

При анализе показателей в группах с и без полиморфизма в гене TM6SF2 статистически значимых различий не выявлено.

При анализе данных фибросканирования печени выявлена у пациентов без полиморфизма TM6SF2

частота наличия фиброза 25%, отсутствие фиброза 75%; с полиморфизмом наличие фиброза всего у 33,3 % и отсутствие фиброза 66,7%.

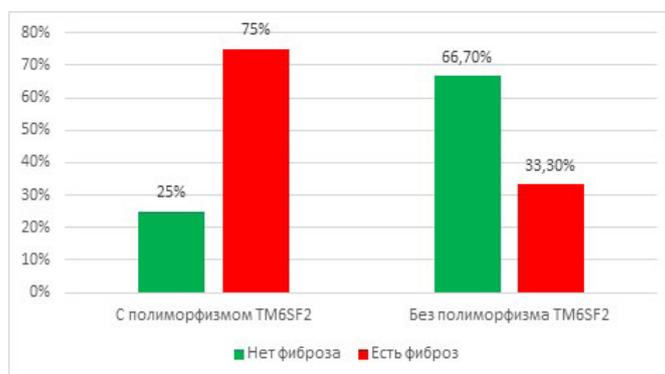


Рисунок 4 - Результаты фибросканирования печени у исследуемых пациентов

Таким образом, фиброз печени встречался у 25% пациентов без полиморфизма TM6SF2, тогда как в группе с полиморфизмом С/Т частота фиброза составила 33,3%.

Нами проведен анализ энтеротипов в группах исследования.

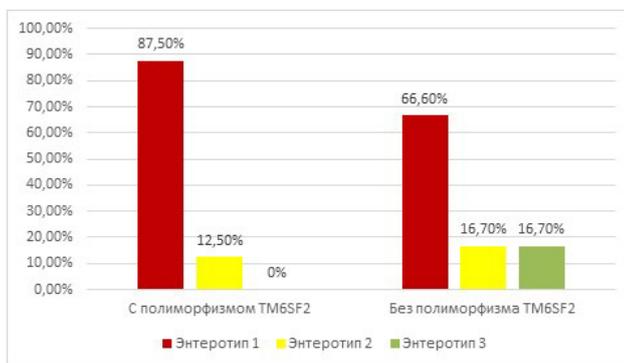


Рисунок 5 - Энтеротипы в группах исследования

При сравнении данных результата микробиома толстого кишечника микробиом толстого кишечника показал преобладание I энтеротипа у пациентов без полиморфизма (87,5%), тогда как у пациентов с

полиморфизмом распределение по энтеротипам было следующим: I энтеротип — 66,6%, II энтеротип — 16,7%, III энтеротип — 16,7%.

## Обсуждение

Исследование, проведенное на двух группах пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), позволило проанализировать влияние полиморфизма гена TM6SF2 на клинические, лабораторные и микробиологические параметры. Основное внимание было уделено сравнению пациентов с генотипами \*\*С/С\*\* и \*\*С/Т\*\*, что дало возможность лучше понять связь между генетическим полиморфизмом и состоянием здоровья пациентов с НАСГ.

*Влияние полиморфизма TM6SF2 на клинико-лабораторные показатели.* Один из ключевых выводов исследования заключается в отсутствии статистически значимых различий в показателях синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ), холестаза (ГГТП, общий и прямой билирубин, ЩФ) и липидного обмена между группами с и без полиморфизма TM6SF2. Эти результаты противоречат некоторым предыдущим данным, указывающим на возможное влияние полиморфизма TM6SF2 на показатели печени и липидного обмена у пациентов с НАСГ [2,6].

Тем не менее, наши данные подтверждают, что полиморфизм TM6SF2 не всегда приводит к выраженным изменениям в метаболизме и показателях функции печени у всех пациентов с НАСГ. Это может объясняться индивидуальными особенностями пациентов и вариабельностью факторов, влияющих на прогрессию заболевания. Таким образом, генетический полиморфизм может играть роль лишь в сочетании с другими предрасполагающими факторами, такими как ожирение, диабет и факторы окружающей среды [16].

*Микробиом толстого кишечника.* Еще одним важным аспектом исследования стало изучение микробиома толстого кишечника у пациентов с НАСГ. В группе пациентов с полиморфизмом TM6SF2 было обнаружено разнообразие в распределении энтеротипов, включая наличие III энтеротипа, который не наблюдался в группе без полиморфизма. Этот результат может свидетельствовать о возможной роли генетического полиморфизма в формировании

кишечного микробиома у пациентов с НАСГ. В литературе существуют данные о влиянии микробиома на развитие метаболических заболеваний, включая НАСГ, что подтверждает необходимость дальнейших исследований в этой области [7,17].

*Фиброз печени.* Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в частоте фиброза между группами, тенденция к более высокому уровню фиброза у пациентов с полиморфизмом TM6SF2 требует внимания. В литературе есть сведения о том, что полиморфизм TM6SF2 ассоциируется с повышенным риском фиброза и прогрессирования НАСГ, что согласуется с нашими результатами [4,15]. Это подтверждает гипотезу о том, что полиморфизм TM6SF2 может быть фактором риска для более тяжелого течения заболевания, особенно в контексте фиброза.

*Ограничения исследования.* Несмотря на полученные результаты, наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, небольшой размер выборки ограничивает возможность проведения более детализированного анализа и выявления мелких различий между группами. Во-вторых, отсутствие долгосрочного наблюдения затрудняет оценку прогрессии заболевания и влияния полиморфизма на клинические исходы. Вместе с тем, эти ограничения позволяют авторам планировать перспективы будущих исследований. Будущие исследования должны быть направлены на расширение выборки пациентов и проведение более длительного наблюдения за их состоянием. Это позволит уточнить роль полиморфизма TM6SF2 в прогрессии НАСГ и его связь с микробиомом кишечника. Также важно изучить взаимодействие между генетическими и эпигенетическими факторами, а также влияние окружающей среды на клинические проявления заболевания.

## Выводы

Наше исследование продемонстрировало отсутствие значимых различий в клинико-лабораторных показателях у пациентов с полиморфизмом и без полиморфизма TM6SF2 при

НАСГ. Однако выявленные различия в микробиоме и тенденция к более высокому уровню фиброза у пациентов с полиморфизмом требуют дальнейшего изучения.

Эти данные подчеркивают важность комплексного подхода к изучению НАСГ, учитывающего генетические, микробиологические и клинические факторы.

#### Выводы из проведенного исследования:

1. *Отсутствие значимых различий в клинических и лабораторных показателях между группами.* Между группами пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), имеющих и не имеющих полиморфизм в гене TM6SF2 (генотипы С/С и С/Т), не было выявлено статистически значимых различий по ключевым лабораторным показателям, включая уровень АЛТ, АСТ, ГГТП, общего и прямого билирубина, ЩФ, а также показатели липидного обмена и уровня глюкозы. Это указывает на то, что наличие или отсутствие полиморфизма гена TM6SF2 не оказывает значимого влияния на данные параметры у пациентов с НАСГ.

2. *Микробиом толстого кишечника.* В группе пациентов без полиморфизма TM6SF2 наблюдалось преобладание I энтеротипа (87,5%), тогда как в группе с полиморфизмом в гене наблюдалось распределение

#### Выводы

На основании данного исследования можно сделать вывод о том, что наличие полиморфизма в гене TM6SF2 не оказывает значимого влияния на большинство клинико-лабораторных показателей у пациентов с НАСГ. Однако, некоторые различия в частоте фиброза и составе микробиома толстого кишечника требуют дальнейшего изучения для более точного понимания роли данного полиморфизма в патогенезе НАСГ.

#### Литература

- Lahnsteiner A., Ellmer V., Oberlercher A., Liutkeviciute Z. et al. G-quadruplex forming regions in GCK and TM6SF2 are targets for differential DNA methylation in metabolic disease and hepatocellular carcinoma patients. *bioRxiv*, 2024; 03. [[Crossref](#)]
- Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014; 46(4): 352-356. [[Crossref](#)]
- Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics.* 2008; 40(12): 1461-1465. [[Crossref](#)]
- Teo K., Abeyskera K.W., Adams L., Aigner E. et al. rs641738C> T near MBOAT7 promotes steatosis, NASH, fibrosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *medRxiv*, 2019. [[Google Scholar](#)]
- Zhang X., Liu S., Dong Q., Xin Y. et al. The genetics of clinical liver diseases: insight into the TM6SF2 E167K variant. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2018; 6(3): 326. [[Google Scholar](#)]
- Basyte-Bacevice V., Skieceviciene J., Valantiene I., Sumskiene J. et al. TM6SF2 and MBOAT7 gene variants in liver fibrosis and cirrhosis. *International journal of molecular sciences*, 2019; 20(6): 1277. [[Google Scholar](#)]
- Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M. et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016; 63(3): 764-775. [[Crossref](#)]
- Tilg H., Cani P.D., Mayer E.A. Gut microbiome and liver diseases. *Gut.* 2016; 65(12): 2035-2044. [[Crossref](#)]
- Manzoor R., Ahmed W., Afify N., Memon M. et al. Trust your gut: the association of gut microbiota and liver disease. *Microorganisms*, 2022; 10(5): 1045. [[Google Scholar](#)]
- Caussy C., Loomba R. Gut microbiome, microbial metabolites and the development of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(12): 719-720. [[Crossref](#)]
- Caussy C., Loomba R. Gut microbiome, microbial metabolites and the development of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(12): 719-720. [[Crossref](#)]
- Yu H.B., Tang S., Zhang J., Mei T.T. et al. Association of TM6SF2 rs58542926 T/C gene polymorphism with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC cancer.* 2019; 19: 1-9. [[Crossref](#)]
- Bisaccia G., Ricci F., Mantini C., Tana C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease phenotypes. *SAGE Open Medicine*, 2020; 8. [[Google Scholar](#)]
- Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014; 30(5): 4309. [[Crossref](#)]
- Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013; 62(12): 1787-1794. [[Crossref](#)]
- Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014; 30(5): 4309. [[Crossref](#)]
- Le Roy T., Llopis M., Lepage P., Bruneau A. et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013; 62(12): 1787-1794. [[Crossref](#)]

между тремя энтеротипами (I — 66,6%, II — 16,7%, III — 16,7%). Эти данные могут свидетельствовать о потенциальной связи между полиморфизмом гена TM6SF2 и составом микробиома кишечника, что требует дальнейшего изучения.

3. *Фиброз печени.* Наличие фиброза было выше у пациентов с полиморфизмом С/Т (33,3%) по сравнению с пациентами без полиморфизма С/С (25%). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, эта тенденция может указывать на то, что наличие полиморфизма гена TM6SF2 потенциально связано с более высоким риском фиброза печени у пациентов с НАСГ.

4. *Отсутствие различий в уровнях липидного обмена.* Липидные показатели, такие как общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП и коэффициент атерогенности, не продемонстрировали значимых различий между группами, что может свидетельствовать о том, что полиморфизм TM6SF2 не оказывает прямого влияния на липидный обмен у пациентов с НАСГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Источников финансирования данной работы нет.

Вклад авторов. Концептуализация: Д.Г.А.; написание черновой версии - У.А.Т.; написание и редактирование - Д.Г.А., У.А.Т., Ш.Н.А.; сбор и анализ данных - А.А.А., Ш.Н.А.

## TM6SF2 генінің полиморфизмі және зертханалық деректердің ерекшеліктері мен тоқ ішек микробиомасының алкогольсіз стеатогепатиті бар науқастарда (Пилоттық жобаның аралық нәтижелері)

Дербісалина Г.Ә.<sup>1</sup>, Умбетжанова А.Т.<sup>2</sup>, Әмірқұлова А.А.<sup>3</sup>, Шаназаров Н.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Дәлелді медицина курсымен жалпы медициналық практика кафедрасының меңгерушісі, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: derbissalina.g@amu.kz

<sup>2</sup> Дәлелді медицина курсымен жалпы медициналық практика кафедрасының доценті, Астана медицина университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: umbetzhanova.a@amu.kz

<sup>3</sup> Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасы дәрігер гастроэнтерологы, Астана, Қазақстан. E-mail: amirkulova.ainura@gmail.com

<sup>4</sup> ҚР Президентінің Іс басқармасы медициналық орталығы ауруханасы директорының орынбасары, Астана, Қазақстан. E-mail: nasrulla@inbox.ru

### Түйіндеме

Қазіргі уақытта алкогольсіз стеатогепатит (NASH), бауыр циррозы (ЛК) және кейбір жағдайларда гепатоцеллюлярлық карцинома (HCC) түріндегі оның озық нұсқаларын қоса алғанда, алкогольсіз майлы бауыр ауруларының (НБҚА) дүние жүзінде таралуы жыл сайын артып келеді. Бірақ бұл аурудың патогенезі мен емі әлі де аз зерттелген. Алкогольді емес стеатогепатит (NASH) - майлы бауырдың қатысуымен гепатоциттердің қабынуымен және зақымдануымен сипатталатын бауыр ауруларының бірі. Соңғы жылдары NASH дамуы мен прогрессіне әсер ететін генетикалық факторларға ерекше назар аударылды. Осындай факторлардың бірі NASH бар емделушілерде липидтер алмасуымен және бауыр қызметімен байланысты TM6SF2 генінің полиморфизмі болып табылады. Зерттеудің маңызды аспектісі TM6SF2 полиморфизмі мен ішек микробиомасы мен зертханалық параметрлердегі өзгерістер арасындағы байланыс болып табылады, бұл аурудың дамуына әсер етуі мүмкін.

Бұл зерттеудің мақсаты NASH анықталған диагнозы бар, TM6SF2 генінде полиморфизмі бар науқастарда, сондай-ақ бұрын сипатталған генде полиморфизмі жоқ науқастарда тоқ ішек микробиомасының сипаттамаларын зерттеу болып табылады. Зерттеудің бұл түрін жүргізудің алғы шарты генетикалық аспектілердің және ішек микрофлорасының құрамының NAFLD прогрессия дәрежесіне және болжамына әсер етуінің заманауи көрінісі болды.

Әдістері. Біз барлығы NASH диагнозы бар 14 науқасты қабылдадық. Пациенттерде гепатит дамуының басқа ықтимал этиологиялық себептері, мысалы, вирустық, аутоиммундық, алкогольдік және т.б. бауырдың зақымдануы алынып тасталды. Стеатоз FibroScan touch 502 соңғы үлгісінде жеңіл, орташа және ауыр деп жіктелген. Тоқ ішек микробиомасының ерекшеліктері жартылай өткізгіш секвенірлеу, TM6SF2 геніндегі полиморфизм, сонымен қатар клиникалық параметрлері арқылы бағаланды.

Нәтижелері. Біздің зерттеуіміздің нәтижелері бойынша, өкінішке орай, TM6SF2 геніндегі тоқ ішек микробиомасы мен полиморфизм арасындағы байланыс туралы статистикалық сенімді деректер анықталмады.

Қорытынды. Біз генетикалық зерттеулердің бұл түрі үшін үлкен үлгі өлшемі жоқ екенін түсінеміз. Неғұрлым сенімді деректерді алу үшін пациенттерді осы зерттеуге тартуды жалғастыру жоспарлануда.

Түйін сөздер: бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, алкогольсіз стеатогепатит, TM6SF2 гені, тоқ ішек микробиомасы.

### TM6SF2 gene polymorphism and laboratory data and colon microbiome features in patients with non-alcoholic steatohepatitis (Interim results of a pilot project)

Gulmira Derbissalina<sup>1</sup>, Ayagyozy Umbetzhanova<sup>2</sup>, Ainura Amirkulova<sup>3</sup>, Nasrulla Shanazarov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Head of the department of General practice with a course of evidence-based medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: Derbissalina.g@amu.kz

<sup>2</sup> Associate Professor of the department of General practice with a course of evidence-based medicine, Astana Medical University, Astana, Kazakhstan. E-mail: umbetzhanova.a@amu.kz

<sup>3</sup> Gastroenterologist of the Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of The Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. E-mail: amirkulova.ainura@gmail.com

<sup>4</sup> Deputy Director for strategic Development, Science and education Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Astana, Kazakhstan. E-mail: nasrulla@inbox.ru

### Abstract

Currently, the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) worldwide, including its advanced variants such as non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver cirrhosis (LC) and, in some cases, hepatocellular carcinoma (HCC), is growing annually, but the pathogenesis and treatment of this disease remain poorly understood. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is one of the most progressive liver diseases characterized by inflammation and damage to hepatocytes against the background of fatty infiltration of the liver. In recent years, special attention has been paid to genetic factors affecting the development and progression of NASH. One of these factors is the TM6SF2 gene polymorphism, which has been associated with lipid metabolism and liver function in patients with NASH. An important aspect of the study is also the relationship of TM6SF2 polymorphism with changes in the intestinal microbiome and laboratory parameters, which may affect the development of the disease.

The aim of this study is to study the features of the colon microbiome in patients with an established diagnosis of NASH, with polymorphism in the TM6SF2 gene, as well as in patients without polymorphism in the previously described gene. The prerequisite for this kind of study was a modern view on the influence of genetic aspects and the composition of the intestinal microflora on the degree of progression and prognosis of NAFLD.

Methods: a total of 14 patients with an established diagnosis of NASH were recruited. Other possible etiological causes of hepatitis, such as viral, autoimmune, alcoholic, etc. liver damage, were excluded from the patients. Steatosis was classified as mild, moderate, and severe using the latest FibroScan touch 502. The colon microbiome features were assessed using semiconductor sequencing, polymorphism in the TM6SF2 gene, and clinical parameters were determined.

Results. According to the results of our study, statistically reliable data on the relationship between the colon microbiome and polymorphism in the TM6SF2 gene, unfortunately, were not found.

Conclusions. We understand that for this type of genetic study, we do not have a large sample size. To obtain more reliable data, we plan to continue recruiting patients for this study.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, TM6SF2 gene, colon microbiome.