

Генетические предикторы и патофизиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени

О.В. Смирнова✉, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

О.Л. Москаленко, <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Э.В. Каспаров, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

И.Э. Каспарова, impn@impn.ru

Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является ведущей причиной заболеваний печени в высокоразвитых странах. Риск развития НАЖБП и связанных с ней осложнений сильно варьирует среди людей различных национальностей и определяется экологическими и генетическими факторами. Полногеномные исследования выявили устойчивые и воспроизводимые ассоциации между вариациями генов, такими как *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *GCKR*, *HSD17B1* и НАЖБП. В данной статье мы рассматриваем влияние генов и факторов окружающей среды на патофизиологические особенности НАЖБП. Использование достаточной популяционной выборки с анализом массивов SNP и применением методов секвенирования (экзома и генома в целом) приведет к обнаружению дополнительных генетических вариантов, неизбежно улучшит понимание патогенеза НАЖБП и позволит разработать технологию персонализированного риска в оценке заболевания у пациента. Цель исследования – изучить по данным литературы генетические предикторы НАЖБП с интерпретацией проведенных исследований. В настоящее время имеются убедительные доказательства, что конкретные варианты генетического риска оказывают большое влияние на НАЖБП, причем размер их эффекта сопоставим с влиянием основных метаболических факторов риска, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Повышение риска распространяется на возникновение и прогрессирование всего спектра проявлений НАЖБП, включая общую смертность, обусловленную патологией печени.

В настоящее время отдельные генетические варианты не позволяют составить персонализированный профиль риска, в связи с этим наиболее целесообразным подходом является разработка полигенных оценок риска. Количество генетических локусов, связанных с распространенностью и исходами НАЖБП, остается ограниченным. Использование достаточной популяционной выборки с анализом массивов SNP и применением методов секвенирования (экзома и генома в целом) приведет к обнаружению дополнительных генетических вариантов и неизбежно улучшит понимание патогенеза НАЖБП и позволит разработать технологию персонализированного риска в оценке заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, SNP (однонуклеотидный полиморфизм), стратификация риска

Для цитирования: Смирнова О.В., Москаленко О.Л., Каспаров Э.В., Каспарова И.Э. Генетические предикторы и патофизиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский совет*. 2021;(15):78–87.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic predictors and pathophysiological features of non-alcoholic fat liver disease

Olga V. Smirnova✉, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Olga L. Moskalenko, <https://orcid.org/0000-0003-4268-6568>, gre-ll@mail.ru

Eduard V. Kasparov, <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>, impn@impn.ru

Irina E. Kasparova, impn@impn.ru

Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of liver disease in highly developed countries. The risk of developing NAFLD and associated complications varies greatly among people of different nationalities and is determined by environmental and genetic factors. Genome-wide studies have revealed strong and reproducible associations between gene variations such as *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *GCKR*, *HSD17B1*, and NAFLD. In this article, we consider the influence of genes and environmental factors on the pathophysiological features of NAFLD. The use of a sufficient population sample with the analysis of SNP arrays and the use of sequencing methods (exome and genome as a whole) will lead to the discovery of additional genetic variants, will inevitably improve the understanding of the pathogenesis of NAFLD, and will allow the development of a technology for personalized risk in assessing the disease in a patient. The aim of our study was to study the genetic predictors of NAFLD based on

literature data with the interpretation of the studies. There is now strong evidence that specific variants of genetic risk have a large effect on NAFLD, and their effect is comparable to that of major metabolic risk factors such as obesity and type 2 diabetes. The increased risk extends to the onset and progression of the entire spectrum of NAFLD manifestations, including overall mortality due to liver disease. Currently, individual genetic variants do not allow the creation of a personalized risk profile; therefore, the most expedient approach today is the development of polygenic risk assessments. The number of genetic loci associated with the prevalence and outcome of NAFLD remains limited. The use of a sufficient population sample with the analysis of SNP arrays and the use of sequencing methods (exome and genome as a whole) will lead to the discovery of additional genetic variants and will inevitably improve the understanding of the pathogenesis of NAFLD and will allow the development of a technology for personalized risk in the assessment of the disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, SNP (single nucleotide polymorphism), risk stratification

For citation: Smirnova O.V., Moskalenko O.L., Kasparov E.V., Kasparova I.E. Genetic predictors and pathophysiological features of non-alcoholic fat liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(15):78–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-78-87>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является ведущей причиной заболеваний печени в высокоразвитых странах, поражая более 25% населения [1, 2]. Воспалительная стадия этого состояния, а именно неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), является причиной увеличения доли случаев цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3, 4]. Риск развития НАЖБП и НАСГ варьирует у разных людей и зависит от комбинации различных факторов, таких как метаболические расстройства, ожирение, наличие сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистые нарушения и наследственные генетические вариации.

Исторически генетическая предрасположенность к НАЖБП оценивалась с помощью исследований генов-кандидатов при наличии ассоциации варианта в данном гене с соответствующим фенотипом. При этом большинство исследований генов-кандидатов выявили и подтвердили лишь несколько локусов, связанных с риском распространенности или прогрессирования НАЖБП [5]. При проведении исследований взаимодействий в масштабе всего генома беспристрастно проверяют ассоциацию миллионов вариантов генов по всему геному. Исследование может выполняться с использованием различных технологий, таких как изучение массивов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) с последующим анализом, статистический метод для определения генотипов, которые не измеряются напрямую с помощью больших эталонных панелей [6, 7]. Проводится секвенирование всего экзона или секвенирование всего генома. Подобные исследования выявляют устойчивые и воспроизводимые ассоциации, связанные с естественным течением НАЖБП: наиболее значимыми являются изменения в генах *PNPLA3*, *TM6SF2* и *HSD17B13* [8]. Подобные исследования обнаружили новые ассоциативные гены предрасположенности к НАЖБП, биологические пути реализации, что способствовало лучшему изучению патофизиологии НАЖБП.

Цель исследования – изучить по данным литературы генетические предикторы НАЖБП с интерпретацией проведенных исследований.

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Наследственность определяется как доля фенотипической изменчивости признака, обусловленная его генетической неустойчивостью [9]. В отличие от моногенных заболеваний наследственность сложных признаков включает тысячи общих генетических вариантов (с частотой минорных аллелей [MAF] $\geq 5\%$), распределенных по всему геному, которые обычно характеризуются незначительными эффекторными действиями [10].

Наследственными факторами объясняется большая часть вариативности от 25 до 75% жировой болезни печени (ЖБП) в популяции [11]. Данное утверждение доказывается исследованиями на близнецах, обнаруживающими 50%-ную наследуемость ЖБП по оценке аминотрансфераз, а в последнее время – по прямой оценке содержания жира в печени [12, 13]. Применение методов ядерного магнитного резонанса для измерения жира и фиброза печени с помощью эластометрии показало, что эти признаки наследуются вместе в популяции [13]. Данные результаты согласуются с гипотезой о том, что количественные и/или качественные изменения печеночного жира вызывают прогрессирование заболевания печени [14, 15]. Исследование многоэтнических когорт также выявило значительную межэтническую изменчивость предрасположенности к ЖБП: высокую у латиноамериканцев, промежуточную у европейцев и низкую у лиц африканского происхождения независимо от этиологических факторов [16]. В семейных исследованиях риск тяжелого фиброза печени был в 12,5 раза выше у родственников первой степени родства пациентов с циррозом, связанным с НАЖБП (18%), по сравнению с популяцией в целом (1%), независимо от метаболических расстройств [17]. При оценке семейного анамнеза более высокий риск НАЖБП, когда страдают оба родителя [18]. Таким образом, у больных с НАЖБП должны анализироваться этническая принадлежность и семейный анамнез, т. к. данные анамнестические факторы имеют клинически значимое влияние на развитие и прогрессирование ЖБП.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Результаты многоцентровых генетических исследований, проведенных на больших когортах хорошо фенотипированных людей, позволили идентифицировать генетические варианты риска ЖБП, распространенные в популяции [19–22]. Наиболее распространенными вариантами генетических полиморфизмов, связанных с НАЖБП и НАСГ, являются SNP (rs738409 C > G), кодирующий вариант *I148M* гена *PNPLA3* составляет наибольшую долю генетической предрасположенности к НАЖБП [19]. Для носителя варианта *I148M* характерно накопление жира в печени без серьезного прямого воздействия на ожирение и инсулинорезистентность [19]. Основные результаты заключались в том, что вариант *PNPLA3 I148M* увеличивает предрасположенность ко всему спектру повреждений печени, связанных с НАЖБП, от стеатоза до НАСГ, фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы, и является модификатором риска заболеваний печени [23–32]. Носительство варианта *I148M* ассоциировано с повышенным риском летальности (из-за печеночной недостаточности) у пациентов с НАЖБП и в общей популяции [33, 34].

SNP (rs58542926 C > T), который кодирует вариант *E167K* гена *TM6SF2*, способствует накоплению жира в гепатоцитах в виде липидных капель за счет снижения секреции липидов и, соответственно, увеличивает восприимчивость к повреждению печени, включая НАСГ и тяжелый фиброз. С другой стороны, вариант *E167K* защищает от сердечно-сосудистых заболеваний за счет снижения циркулирующих липидов [21, 35, 36]. Считается, что данный вариант предрасполагает людей к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [37]. Генетический вариант C > T rs641738, близкий к локусу 7, содержащему мембраносвязанный домен О-ацилтрансферазы (*MBOAT7*), был идентифицирован как фактор риска цирроза, связанного с алкоголем, и рассматривался в качестве причины предрасположенности к накоплению жира в печени и развития НАЖБП, воспаления, фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы из-за снижения экспрессии белка [27, 28, 38].

Вариации в локусе гена регулятора глюкокиназы (*GCKR*) также были связаны с НАЖБП [14, 20, 39]. Распространенный миссенс-вариант (rs1260326), кодирующий P446L, скорее всего, является причинным вариантом, лежащим в основе ассоциации с НАЖБП [40]. Вариант rs4841132 регуляторной субъединицы протеинфосфатазы-1 3В (*PPP1R3B*) также был предложен в качестве защитного фактора от накопления жира в печени путем модуляции синтеза липидов [20, 41, 42]. Однако в целом общее влияние представленных генов на развитие НАЖБП требует дальнейшего изучения [42].

Активация врожденного иммунитета способствует развитию фиброгенеза в печени и модулирует прогрессирование заболевания у пациентов с НАЖБП. Rs368234815 δ G > TT и связанные с этим варианты, кодирующие интерферон- λ 4 (*IFNL4*) вместо белка IFNL3, ассоциированы со сниженной экспрессией генов, стимулированных интерфероном, с более тяжелым воспалением и фибро-

зом [42, 43]. Вариации Мер-Т-киназы (*MERTK*) влияют на воспаление и фиброз, поскольку белок, рецептор мембранной тирозинкиназы, регулирует активацию фагоцитов и звездчатых клеток печени [42]. Вариант *MERTK* (rs4374383) защищает от развития фиброза за счет снижения экспрессии *MERTK* в печени [42, 44]. Другой вариант, возможно связанный с повреждением и воспалением печени, — это rs236918 в пропротеинконвертазе субтилизин/кексин типа 7 (*PCSK7*), которая модулирует множество путей, включая метаболизм липидов и железа, а также фиброгенез [45].

HFE-вариант C282Y наследственного гемохроматоза, кодируемый полиморфизмом rs1800562, является основным фактором риска, определяющим повреждения печени и цирроз у европейцев [46, 47]. Его влияние на повреждение печени у пациентов с НАЖБП/НАСГ все еще обсуждается, и, вероятно, повреждение печени зависит от воздействия данного гена на накопление железа [48, 49]. Данный генетический вариант вызывает повреждение печени, способствуя развитию окислительного стресса, который может модулироваться митохондриальными белками *SOD2*, *UCP2* и *MARC1*, кодируемыми ядерным геномом [46, 50, 51], влияние которых на риск заболевания печени требует дальнейшего подтверждения.

Генетические варианты с потерей функции в гене *HSD17B13*, который кодирует фермент, локализованный в липидных каплях в гепатоцитах, связывают с надежной защитой печени от воспаления, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы из-за метаболических расстройств и алкоголя [52, 53]. Биологический механизм, объединяющий варианты экспрессии гена *HSD17B13* с заболеванием печени, не связан с жировым гепатозом, а влияет на воспаление и фиброгенез [22, 54, 55].

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ С УЧЕТОМ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

Проведенные крупномасштабные генетические исследования выявили значение липидных капель в гепатоцитах, внутриклеточного синтеза и деградации липидов и секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в патогенезе НАЖБП и обнаружили новых участников, вовлеченных в эти патогенетические процессы.

Открытие гена *PNPLA3* изменило представления о жировой ткани печени, переключив внимание на ремоделирование липидов во внутриклеточных каплях как на общий путь, лежащий в основе прогрессирования заболевания, независимо от триггера окружающей среды. *PNPLA3* индуцируется инсулином в гепатоцитах, звездчатых клетках печени и адипоцитах во время инсулинорезистентности [56, 57]. *PNPLA3* дикого типа участвует в ремоделировании триглицеридов, фосфолипидов и в высвобождении ретиниловых эфиров, действуя как липаза в липидных каплях [57, 58]. В то время как белок дикого типа быстро разрушается, вариантный белок, не обладая липазной активностью, накапливается, нарушая ремоделирование и обмен липидов [58–61]. Эти изменения требуют секвестрации ABHD5/CGI-58, важного кофак-

тора ATGL/PNPLA2, ведущей липазы в липидных каплях гепатоцитов, нарушения секреции липопротеинов, аутофагии [62–64]. Увеличивается и изменяется качественный состав липидных капель, которые становятся липотоксичными. При данной модели происходит увеличение функции, включая трансрепрессию ATGL в качестве объяснения влияния варианта экспрессии гена *I148M* [58, 59, 62, 65], низкая экспрессия гена *PNPLA3* сдерживала фенотип варианта *I148M* [58–60], а варианты *PNPLA3* с потерей функции не сопровождалась развитием тяжелого заболевания печени [37]. Вариант *I148M* приводит к измененному ремоделированию липидов с накоплением полиненасыщенных жирных кислот в диацилглицерине и триглицеридах и параллельным истощением фосфолипидов, которое обусловлено измененной ферментативной активностью [59, 61]. Вариант *I148M* связан с негативным влиянием на функцию адипоцитов и секрецию адипонектина [63, 66].

Ключевая роль в развитии НАЖБП отводится нарушенной деградации липидных капель. Действительно, гетерозиготное носительство мутаций, вызывающих нарушение белковой активности абгидролазосодержащего домена 5 (*ABHD5*) – прямого партнера по связыванию *PNPLA3* и *ATGL*, приводит к тяжелой НАЖБП [67]. Кроме того, дефицит лизосомальной кислой липазы, вызванный мутациями гена *LIPA*, способствует проявлению тяжелой генетической формы НАЖБП. Механизм связан с накоплением сложных эфиров холестерина и триглицеридов в гепатоцитах из-за дефектного лизосомального гидролиза и липоаутофагии [68].

Значимость ремоделирования фосфолипидов при НАЖБП подтверждается ролью *MBOAT7* в предрасположенности к заболеванию печени. Действительно, *MBOAT7* участвует в ремоделировании фосфатидилинозитола и других фосфолипидов путем включения арахидоновой кислоты и других ненасыщенных жирных кислот в лизофосфолипиды. Распространенный вариант *rs641738 C > T*, который предрасполагает к заболеванию печени, приводит к подавлению активности гена *MBOAT7* [27] и снижению уровней арахидоновой кислоты, связанной с фосфатидилинозитолом [38, 69]. Насыщенный лизосомальный фосфатидилинозитол накапливается и направляется на синтез триглицеридов. Подавление печеночного гена *MBOAT7* способствует развитию НАЖБП при ожирении и инсулинорезистентности [70, 71]. Роль качественных изменений в ремоделировании липидных капель также подтверждается тем фактом, что экспрессия гена *HSD17B13* способствует метаболизму несколько видов липидов [54].

Регулирование потока липидов из внутриклеточных капель для синтеза и секреции ЛПОНП вызывает накопление жира в печени и, как результат, заболевание печени. Эта концепция обусловлена механизмом, лежащим в основе развития НАЖБП у носителей варианта *E167K* гена *TM6SF2*. У людей ген *TM6SF2* регулирует качественное обогащение триглицеридов, а также синтез липидов и количество секретируемых липопротеиновых частиц, в то время как *E167K* представляет собой вариант с потерей функции, способствующий компартментализа-

ции липидов в печени [72, 73]. Гомозиготная семейная гипобеталипопротеинемия, вызванная редкими мутациями аполипопротеина В (АПОВ), предрасполагает людей к тяжелому прогрессирующему заболеванию печени из-за неспособности гепатоцитов секретировать ЛПОНП [74]. Кроме того, носительство мутаций АПОВ при гетерозиготности недавно было связано с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с НАЖБП [37]. В отличие от абеталипопротеинемии, которая вызвана биаллельными мутациями потери функции в микросомальном белке – переносчике триглицеридов (МТТР), связанном с повреждением печени, такое состояние реже ассоциировалось с тяжелой мальабсорбцией, а чаще с развитием ожирения у взрослых пациентов [37]. Обнаружено, что генетический вариант *SERPINA1* – PiZ, ответственный за дефицит альфа-1-антитрипсина (*rs28929474*) при повреждении печени, может быть обусловлен изменением секреции липидов и ожирением печени из-за напряжения и стресса в эндоплазматическом ретикулуле [75]. Изменение скорости синтеза липидов также может иметь значение в патогенезе НАЖБП. Так, при варианте *P446L* гена *GCRK* нарушается отрицательная обратная связь ингибирования фруктозо-6-фосфата на глюкокиназу, уменьшается ингибирующее действие на синтез малонил-КоА и, следовательно, в ответ на циркулирующую глюкозу запускается липогенез *de novo* [40].

Кроме того, не исключена роль нарушения высвобождения ретинола из липидных капель звездчатых клеток печени с последующим его превращением в ретиноевую кислоту, оказывающую воздействие на воспаление, фиброгенез и канцерогенез, повышая предрасположенность к ЖБП у носителей гена *PNPLA3* варианта *I148M* [57, 76, 77]. При данном фенотипе имеется прямое провоспалительное и профибриногенное действие на липоциты печени [77, 78]. При генетических вариантах *HSD17B13* наблюдается защита от НАЖБП из-за сниженной активности или неправильной локализации фермента, участвующего в превращении ретинола в ретиноевую кислоту в липидных каплях гепатоцитов [54]. Ретиноевая кислота подавляет фиброгенез при НАЖБП благодаря своей способности индуцировать расщепление и инактивацию протоонкогенной тирозинпротеинкиназы MER (MERTK) в клетках Купфера, тем самым уменьшается высвобождение TGF- β 1, активация звездчатых клеток печени и фиброгенез [44]. Следовательно, модуляция доступности ретиноевой кислоты может представлять собой генетический механизм профилактики НАЖБП.

Таким образом, количественные и качественные изменения содержания липидов в гепатоцитах приводят к развитию и прогрессированию НАЖБП/НАСГ. Поскольку метаболизм нескольких видов липидов и ретинола у людей и грызунов сильно различается, а мышинные модели до сих пор не смогли полностью воспроизвести фенотип вариантов риска ЖБП, требуется дополнительный поиск подходов к изучению патофизиологии ЖБП, которые могут включать трехмерные модели многолинейных культур человеческих клеток и органоидов [79].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Взаимодействие генов с окружающей средой при НАЖБП было обнаружено на моделях мышей, где у генетически модифицированных мышей, экспрессирующих *PNPLA3* – *I148M*, не развивался стеатоз при кормлении пищей с низким содержанием жиров, но наблюдалось увеличение печеночного жира по сравнению с мышами дикого типа при повышенном содержании в диете глюкозы [80]. У людей была выявлена ассоциация между ожирением и *PNPLA3* – *I148M* в двух больших когортах из общей популяции [81]. Выявлено влияние варианта *I148M* на развитие стеатоза, воспаления и повышенный риск цирроза в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Наибольший эффект наблюдался у лиц, страдающих ожирением (ИМТ 30–35 кг/м²) или (ИМТ > 35 кг/м²)), что доказывает влияние вариации *PNPLA3* на естественное течение НАЖБП от уровней ИМТ [81]. Авторы также наблюдали корреляционное взаимодействие между ИМТ и геном *TM6SF2* варианта *E167K* и геном *GCKR* варианта *P446L* при развитии стеатоза. Однако для других фенотипов не было обнаружено никаких взаимодействий, связанных с ИМТ, что свидетельствует о специфическом взаимодействии между генами и средой, между вариантами риска ЖБП и ожирением [81]. Механизм, лежащий в основе развития ЖБП у лиц с ожирением и высоким генетическим риском, может быть обусловлен появлением инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [82].

Кроме того, 30 SNP, ранее связанных с ИМТ, были включены в оценку риска, связанного со стеатогепатозом, что указывает на то, что генетическая предрасположенность к НАЖБП выходит за рамки локусов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *GCKR* и также включает взаимодействия генов и окружающей среды [81]. В целом взаимодействия «ген – среда» и «ген – ген» (генетический эпистаз) модулируют возникновение и прогрессирование НАЖБП и, следовательно, могут объяснять некоторые наследственные особенности НАЖБП. Таким образом, чтобы увеличить возможности выявления новых генетических детерминант ЖБП, следует учитывать взаимодействие с экологическими и генетическими предикторами или оценивать людей с высоким экологическим или генетическим риском.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

В научных исследованиях обсуждается прогностическая ценность различных генов: прогностическая значимость гена *PNPLA3* варианта *I148M* часто превышает 2 для различных исходов (по коэффициенту отношения шансов (ОШ) > 2) независимо от факторов риска [11, 83]. Вклад гена *PNPLA3* варианта *I148M* в наследуемость НАЖБП варьирует от умеренного [13] до 5–10% от общей вариабельности стеатоза в популяции [81]. Данный показатель является незначительным в качестве клинического предик-

тора, и, согласно рекомендациям EASL, его не рекомендуют использовать в клинической практике для оценки риска поражения печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы при НАЖБП [84]. Действительно, носительство этого генетического варианта имело высокую специфичность в отношении гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с НАЖБП на популяционном уровне, но в последующем исследовании его специфичность снизилась [26, 37, 85].

Поскольку ни один отдельный SNP не может обеспечить адекватную стратификацию риска при сложных заболеваниях, прогностическая способность возрастает при использовании полигенных оценок риска (PRS) в качестве научного подхода [86]. PRS отражает совокупность рисков нескольких вариантов и может быть рассчитан как взвешенная сумма аллелей риска заболевания, переносимых индивидуумом [87].

Определяли PRS при ЖБП, где учитывались общие и редкие генетические варианты с риском прогрессирования НАЖБП независимо от клинических факторов риска, включая тяжесть фиброза печени [14, 22, 38], в настоящий момент их клиническая полезность до конца не определена. Комплексная PRS, учитывающая влияние гена *PNPLA3* варианта *I148M* и гена *TM6SF2* варианта *E167K*, привела к улучшению прогноза риска примерно у 20% пациентов с НАЖБП без учета факторов риска в поперечном исследовании [37]. В данное время PRS оценивают только краткосрочные результаты у пациентов европейского происхождения [88]. Невозможность включить пациентов различного происхождения в оценку состояния здоровья и генетические исследования затрудняет использование PRS в полиэтнических популяциях, наблюдаемых в клинической практике [89]. Кроме того, не исключена роль клеток иммунной системы в развитии полигенных патологий [90–93].

PRS в сочетании с факторами окружающей среды могут улучшить скрининг на цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, связанные с НАЖБП, и помогут осуществить профилактические мероприятия образа жизни людей из группы высокого риска. Применение этого комплексного подхода в оценке риска будет целесообразным для принятия клинических решений, когда станут доступны более эффективные терапевтические вмешательства при НАЖБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются убедительные доказательства, что конкретные варианты генетического риска оказывают большое влияние на НАЖБП, причем размер их эффекта сопоставим с влиянием основных метаболических факторов риска, таких как ожирение и сахарный диабет 2-го типа. Повышение риска распространяется на возникновение и прогрессирование всего спектра проявлений НАЖБП, включая общую смертность, обусловленную патологией печени. В зависимости от вариантов генетического риска можно выделить подгруппы пациентов с различной патофизиологией и ответом на лечение.

В настоящее время отдельные генетические варианты не позволяют составить персонализированный профиль

риска, в связи с этим наиболее целесообразным подходом на сегодняшний день является разработка полигенных оценок риска. Количество генетических локусов, связанных с распространенностью и исходами НАЖБП, остается ограниченным. Использование достаточной популяционной выборки с анализом массивов SNP и применением методов секвенирования (экзома и генома

в целом) приведет к обнаружению дополнительных генетических вариантов и неизбежно улучшит понимание патогенеза НАЖБП и позволит разработать технологию персонализированного риска в оценке заболевания. 

Поступила / Received 11.07.2021

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2021

Принята в печать / Accepted 23.08.2021

Список литературы

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
3. Younossi Z.M. Long-term outcomes of nonalcoholic fatty liver disease: from nonalcoholic steatohepatitis to nonalcoholic steatofibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1144–1147. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.029>.
4. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
5. Lohmueller K.E., Pearce C.L., Pike M., Lander E.S., Hirschhorn J.N. Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003;33:177–182. <https://doi.org/10.1038/ng1071>.
6. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526:68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>.
7. McCarthy S., Das S., Kretzschmar W., Delaneau O., Wood A.R., Teumer A. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet*. 2016;48:1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>.
8. Taliento A.E., Dallio M., Federico A., Prati D., Valenti L. Novel insights into the genetic landscape of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2755. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152755>.
9. Visscher P.M., Hill W.G., Wray N.R. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9:255–266. <https://doi.org/10.1038/nrg2322>.
10. Shi H., Kichaev G., Pasaniuc B. Contrasting the genetic architecture of 30 complex traits from summary association data. *Am J Hum Genet*. 2016;99(1):139–153. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.013>.
11. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol*. 2018;68(2):268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>.
12. Makkonen J., Pietiläinen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50(5):1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.12.025>.
13. Loomba R., Schork N., Chen C.H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784–1793. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.011>.
14. Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A., Mancina R.M., Cespiati A., Petta S. et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018;283(4):356–370. <https://doi.org/10.1111/joim.12719>.
15. Pelusi S., Valenti L. Hepatic fat as clinical outcome and therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(2):250–256. <https://doi.org/10.1111/liv.13972>.
16. Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009;49(3):791–801. <https://doi.org/10.1002/hep.22726>.
17. Caussy C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127:2697–2704. <https://doi.org/10.1172/jci93465>.
18. Long M.T., Guray E.B., Massaro J.M., Ma J., Hoffmann U., Chung R.T. et al. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring. *Liver Int*. 2019;39(4):740–747. <https://doi.org/10.1111/liv.13956>.
19. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemidis A., Cox D., Pennacchio L.A. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461–1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>.
20. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Haez R., Kim L.J., Palmer C.D. et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011;7:e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
21. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46:352–356. <https://doi.org/10.1038/ng.2901>.
22. Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H., Xin Y., Schurmann C., Stevis P. et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1096–1106. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712191>.
23. Dongiovanni P., Donati B., Fares R., Lombardi R., Mancina R.M., Romeo S., Valenti L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6969–6978. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.6969>.
24. Sookoian S., Pirola C.J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883–1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>.
25. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmuzzi E., Rametta R., Dongiovanni P. et al. Homozygosity for the PNPLA3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209–1217. <https://doi.org/10.1002/hep.23622>.
26. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piquet A.C., Burt A.D., Dufour J.F. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030>.
27. Donati B., Dongiovanni P., Romeo S., Meroni M., McCain M., Miele L. et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep*. 2017;7:4492. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04991-0>.
28. Buch S., Stickel F., Trépo E., Way M., Herrmann A., Nischalke H.D. et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015;47:1443–1448. <https://doi.org/10.1038/ng.3417>.
29. Valenti L., Rumi M., Galmuzzi E., Aghemo A., Del Menico B., De Nicola S. et al. Patatin-Like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53(3):791–799. <https://doi.org/10.1002/hep.24123>.
30. Viganò M., Valenti L., Lampertico P., Facchetti F., Motta B.M., D'Ambrosio R. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M affects liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2013;58(4):1245–1252. <https://doi.org/10.1002/hep.26445>.
31. Valenti L., Maggioni P., Piperno A., Rametta R., Pelucchi S., Mariani R. et al. Patatin-like phospholipase domain containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2813–2820. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i22.2813>.
32. Stattemayer A.F., Traussnigg S., Dienes H.P., Aigner E., Stauber R., Lackner K. et al. Hepatic steatosis in Wilson disease — role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol*. 2015;63(1):156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.034>.
33. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. PNPLA3 I148M and liver fat and fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology*. 2019;71(3):820–834. <https://doi.org/10.1002/hep.31032>.
34. Grimaudo S., Pipitone R.M., Pennisi G., Celsa C., Camma C., Di Marco V. et al. Association between PNPLA3 rs738409 C > G variant and liver-related outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):935–944.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.011>.
35. Dongiovanni P., Petta S., Maglio C., Fracanzani A.L., Pipitone R., Mozzì E. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. 2015;61(2):506–514. <https://doi.org/10.1002/hep.27490>.
36. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. <https://doi.org/10.1038/ncomms5309>.
37. Pelusi S., Baselli G., Pietrelli A., Dongiovanni P., Donati B., McCain M.V. et al. Rare pathogenic variants predispose to hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2019;9:3682. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39998-2>.

38. Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R. et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1219–1230.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.032>.
39. Chambers J.C., Zhang W., Sehmi J., Li X., Wass M.N., Van der Harst P. et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet*. 2011;43:1131–1138. <https://doi.org/10.1038/ng.970>.
40. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M. et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009;18(21):4081–4088. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp357>.
41. Dongiovanni P., Meroni M., Mancina R.M., Baselli G., Rametta R., Pelusi S. et al. Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B gene variation protects against hepatic fat accumulation and fibrosis in individuals at high risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):666–675. <https://doi.org/10.1002/hep4.1192>.
42. Stender S., Smagris E., Lauridsen B.K., Kofoed K.F., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. et al. Relationship between genetic variation at PPP1R3B and liver glycogen and triglyceride. *Hepatology*. 2018;67(6):2182–2195. <https://doi.org/10.1002/hep.29751>.
43. Eslam M., Hashem A.M., Leung R., Romero-Gomez M., Berg T., Dore G.J. et al. Interferon-lambda rs12979860 genotype and liver fibrosis in viral and non-viral chronic liver disease. *Nat Commun*. 2015;6:6422. <https://doi.org/10.1038/ncomms7422>.
44. Cai B., Dongiovanni P., Corey K.E., Wang X., Shmarakov I.O., Zheng Z. et al. Macrophage MerTK promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Metab*. 2020;31(2):406–421.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.013>.
45. Dongiovanni P., Meroni M., Baselli G.A., Mancina R.M., Ruscica M., Longo M. et al. PCSK7 gene variation bridges atherogenic dyslipidemia with hepatic inflammation in NAFLD patients. *J Lipid Res*. 2019;60(6):1144–1153. <https://doi.org/10.1194/jlr.P090449>.
46. Emdin C.A., Haas M., Khara A.V., Aragao K., Chaffin M., Jiang L. et al. A missense variant in Mitochondrial Amidoxime Reducing Component 1 gene and protection against liver disease. *PLOS Genetics*. 2021;17(4):e1009503. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008629>.
47. Chen V.L., Chen Y., Du X., Handelman S.K., Speliotes E.K. Genetic variants that associate with liver cirrhosis have pleiotropic effects on human traits. *Liver Int*. 2020;40(2):405–415. <https://doi.org/10.1111/liv.14321>.
48. Valenti L., Fracanzani A.L., Bugianesi E., Dongiovanni P., Galmozzi E., Vanni E. et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905–912. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.013>.
49. Valenti L., Canavesi E., Galmozzi E., Dongiovanni P., Rametta R., Maggioni P. et al. Beta-globin mutations are associated with parenchymal siderosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2010;53(5):927–933. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.023>.
50. Fares R., Petta S., Lombardi R., Grimaudo S., Dongiovanni P., Pipitone R. et al. The UCP2-866 G > A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2015;35(5):1574–1580. <https://doi.org/10.1111/liv.12707>.
51. Al-Serri A., Anstee Q.M., Valenti L., Nobili V., Leathart J.B., Dongiovanni P. et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2012;56(2):448–454. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.029>.
52. Yang J., Trépo E., Nahon P., Cao Q., Moreno C., Letouze E. et al. A 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13 variant protects from hepatocellular carcinoma development in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2019;70(1):231–240. <https://doi.org/10.1002/hep.30623>.
53. Stickel F., Lutz P., Buch S., Nischalke H.D., Silva I., Rausch V. et al. Genetic variation in HSD17B13 reduces the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma in alcohol misusers. *Hepatology*. 2020;72(1):88–102. <https://doi.org/10.1002/hep.30996>.
54. Ma Y., Belyaeva O.V., Brown P.M., Fujita K., Valles K., Karki S. et al. 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;69(4):1504–1519. <https://doi.org/10.1002/hep.30350>.
55. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E. et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(3):682–690. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.016>.
56. Huang Y., He S., Li J.Z., Seo Y.K., Osborne T.F., Cohen J.C., Hobbs H.H. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(17):7892–7897. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003585107>.
57. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K., Mancina R.M. et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014;23(15):4077–4085. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>.
58. BasuRay S., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology*. 2017;66(4):1111–1124. <https://doi.org/10.1002/hep.29273>.
59. Mitsche M.A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Patatin-like phospholipase domain containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6958–6968. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.002333>.
60. Donati B., Motta B.M., Pingitore P., Meroni M., Pietrelli A., Alisi A. et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain containing 3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63(3):787–798. <https://doi.org/10.1002/hep.28370>.
61. Luukkonen P.K., Nick A., Holtta-Vuori M., Thiele C., Isokuortti E., Lallukka-Bruck S. et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. *JCI Insight*. 2019;4(16):e127902. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127902>.
62. Wang Y., Kory N., Cohen J.C., Hobbs H.H. PNPLA3, CGI-58, and inhibition of hepatic triglyceride hydrolysis in mice. *Hepatology*. 2019;69(6):2427–2441. <https://doi.org/10.1002/hep.30583>.
63. Yang A., Mottillo E.P., Mladenovic-Lucas L., Zhou L., Granneman J.G. Dynamic interactions of ABHD5 with PNPLA3 regulate triacylglycerol metabolism in brown adipocytes. *Nat Metab*. 2019;1:560–569. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0066-3>.
64. Negoita F., Blomdahl J., Wasserstrom S., Winberg M.E., Osmark P., Larsson S. et al. PNPLA3 variantM148 causes resistance to starvation-mediated lipid droplet autophagy in human hepatocytes. *J Cell Biochem*. 2019;120(1):343–356. <https://doi.org/10.1002/jcb.27378>.
65. BasuRay S., Wang Y., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(19):9521–9526. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901974116>.
66. Valenti L., Rametta R., Ruscica M., Dongiovanni P., Steffani L., Motta B.M. et al. The I148M polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:111. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-12-111>.
67. Youssefian L., Vahidnezhad H., Saeidian A.H., Pajouhanfar S., Sotoudeh S., Mansouri P. et al. Inherited non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia due to monoallelic ABHD5 mutations. *J Hepatol*. 2019;71(2):366–370. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.026>.
68. Pericleous M., Kelly C., Wang T., Livingstone C., Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30052-3).
69. Luukkonen P.K., Zhou Y., Hyotylainen T., Leivonen M., Arola J., Orho-Melander M. et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol*. 2016;65(6):1263–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.045>.
70. Helsley R.N., Venkateshwari V., Brown A.L., Gromovsky A.D., Schugar R.C., Ramachandiran I. et al. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-Acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. *Elife*. 2019;17(8):e49882. <https://doi.org/10.7554/elifelife.49882>.
71. Meroni M., Dongiovanni P., Longo M., Rametta R., Badiali S., Fargion S. et al. Down-regulation of hepatic MBOAT7 by hyperinsulinemia favors steatosis development. *J Hepatol*. 2017;66(1):598–599. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31627-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31627-6).
72. Luukkonen P.K., Zhou Y., Nidhina Haridas P.A., Dwivedi O.P., Hyotylainen T., Ali A. et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(1):128–136. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.014>.
73. Kim D.S., Jackson A.U., Li Y.K., Stringham H.M., Kuusisto J., Kangas A.J. et al. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apolipoprotein B-100 particles in Finns. *J Lipid Res*. 2017;58(7):1471–1481. <https://doi.org/10.1194/jlr.P076034>.
74. Di Filippo M., Moulin P., Roy P., Samson-Bouma M.E., Collardeau-Franchon S., Chebel-Dumont S. et al. Homozygous MTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol*. 2014;61(4):891–902. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.023>.
75. Hamesch K., Mandorfer M., Pereira V.M., Moeller L.S., Pons M., Dolman G.E. et al. Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the Pi*ZZ mutation. *Gastroenterology*. 2019;157(3):705–719. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013>.
76. Mondul A., Mancina R.M., Merlo A., Dongiovanni P., Rametta R., Montalcini T. et al. PNPLA3 I148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr*. 2015;145(8):1687–1691. <https://doi.org/10.3945/jn.115.210633>.
77. Pingitore P., Dongiovanni P., Motta B.M., Meroni M., Lepore S.M., Mancina R.M. et al. PNPLA3 overexpression results in reduction of proteins predisposing to fibrosis. *Hum Mol Genet*. 2016;25(23):5212–5222. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw341>.
78. Bruschi F.V., Claudel T., Tardelli M., Caligiuri A., Stulnig T.M., Marra F., Trauner M. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):1875–1890. <https://doi.org/10.1002/hep.29041>.
79. Prill S., Caddeo A., Baselli G., Jamialahmadi O., Dongiovanni P., Rametta R. et al. The TM6SF2 E167K genetic variant induces lipid biosynthesis and reduces apolipoprotein B secretion in human hepatic 3D spheroids. *Sci Rep*. 2019;9:11585. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47737-w>.

80. Smagris E., BasuRay S., Li J., Huang Y., Lai K.M., Gromada J. et al. Pnpla3^{I148M} knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology*. 2015;61(1):108–118. <https://doi.org/10.1002/hep.27242>.
81. Stender S., Kozlitina J., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet*. 2017;49:842–847. <https://doi.org/10.1038/ng.3855>.
82. Barata L., Feitosa M.F., Bielak L.F., Halligan B., Baldridge A.S., Guo X. et al. Insulin resistance exacerbates genetic predisposition to nonalcoholic fatty liver disease in individuals without diabetes. *Hepatol Commun*. 2019;3(7):894–907. <https://doi.org/10.1002/hep4.1353>.
83. Trépo E., Romeo S., Zucman-Rossi J., Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol*. 2016;65(2):399–412. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.011>.
84. European Association for the Study of the Liver, European association for the study of Diabetes, European association for the study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
85. Anstee Q.M., Liu Y.L., Day C.P., Reeves H.L. Reply to: HCC and liver disease risk in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. *J Hepatol*. 2015;62(4):982–983. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.028>.
86. Torkamani A., Wineinger N.E., Topol E.J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018;19:581–590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>.
87. Chatterjee N., Shi J., Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet*. 2016;17:392–406. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.27>.
88. Sugrue L.P., Desikan R.S. What Are polygenic scores and why are they important? *JAMA*. 2019;321(18):1820–1821. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3893>.
89. Wojcik G.L., Graff M., Nishimura K.K., Tao R., Haessler J., Gignoux C.R. et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature*. 2019;570:514–518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1310-4>.
90. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Особенности клинических проявлений и характеристика иммунопатогенеза больных хроническим миелолейкозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2007;(3):16–22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9551378>.
91. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования геморрагических осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Патент на изобретение RU 2324190 C2, 10.05.2008. Заявка №2006104774/15 от 15.02.2006*. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37671553>.
92. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования инфекционных осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Патент на изобретение RU 2315305 C2, 20.01.2008. Заявка №2005134594/15 от 08.11.2005*. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37667292>.
93. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Хемилимфосцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи. *Медицинская иммунология*. 2016;18(3):269–278. Режим доступа: <https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/1040>.

References

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11–20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.
2. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
3. Younossi Z.M. Long-term outcomes of nonalcoholic fatty liver disease: from nonalcoholic steatohepatitis to nonalcoholic steatofibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1144–1147. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.029>.
4. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J. et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
5. Lettmueller K.E., Pearce C.L., Pike M., Lander E.S., Hirschhorn J.N. Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*. 2003;33:177–182. <https://doi.org/10.1038/ng1071>.
6. The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526:68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>.
7. McCarthy S., Das S., Kretschmar W., Delaneau O., Wood A.R., Teumer A. et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet*. 2016;48:1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>.
8. Taliento A.E., Dallio M., Federico A., Prati D., Valenti L. Novel insights into the genetic landscape of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2755. <https://doi.org/10.3390/ijerph16152755>.
9. Visscher P.M., Hill W.G., Wray N.R. Heritability in the genomics era—concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet*. 2008;9:255–266. <https://doi.org/10.1038/nrg2322>.
10. Shi H., Kichaev G., Pasaniuc B. Contrasting the genetic architecture of 30 complex traits from summary association data. *Am J Hum Genet*. 2016;99(1):139–153. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.05.013>.
11. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *J Hepatol*. 2018;68(2):268–279. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.003>.
12. Makkonen J., Pietiläinen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Jarvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: a study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol*. 2009;50(5):1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.12.025>.
13. Loomba R., Schork N., Chen C.H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1784–1793. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.011>.
14. Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A., Mancina R.M., Cespiati A., Petta S. et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018;283(4):356–370. <https://doi.org/10.1111/ijom.12719>.
15. Pelusi S., Valenti L. Hepatic fat as clinical outcome and therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2019;39(2):250–256. <https://doi.org/10.1111/liv.13972>.
16. Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009;49(3):791–801. <https://doi.org/10.1002/hep.22726>.
17. Caussy C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H. et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 2017;127:2697–2704. <https://doi.org/10.1172/jci93465>.
18. Long M.T., Gurary E.B., Massaro J.M., Ma J., Hoffmann U., Chung R.T. et al. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring. *Liver Int*. 2019;39(4):740–747. <https://doi.org/10.1111/liv.13956>.
19. Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008;40:1461–1465. <https://doi.org/10.1038/ng.257>.
20. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., Kim L.J., Palmer C.D. et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011;7:e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
21. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014;46:352–356. <https://doi.org/10.1038/ng.2901>.
22. Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H., Xin Y., Schurmann C., Stevis P. et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1096–1106. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712191>.
23. Dongiovanni P., Donati B., Fares R., Lombardi R., Mancina R.M., Romeo S., Valenti L. PNPLA3 I148M polymorphism and progressive liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(41):6969–6978. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i41.6969>.
24. Sookoian S., Pirola C.J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883–1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>.
25. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmozzi E., Rametta R., Dongiovanni P. et al. Homozygosity for the PNPLA3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(4):1209–1217. <https://doi.org/10.1002/hep.23622>.
26. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piquet A.C., Burt A.D., Dufour J.F. et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75–81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.02.030>.
27. Donati B., Dongiovanni P., Romeo S., Meroni M., McCain M., Miele L. et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci Rep*. 2017;7:4492. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04991-0>.
28. Buch S., Stickel F., Trépo E., Way M., Herrmann A., Nischalke H.D. et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015;47:1443–1448. <https://doi.org/10.1038/ng.3417>.
29. Valenti L., Rumi M., Galmozzi E., Aghemo A., Del Menico B., De Nicola S. et al. Patatin-Like phospholipase domain-containing 3 I148M polymor-

- phism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011;53(3):791–799. <https://doi.org/10.1002/hep.24123>.
30. Vignani M., Valenti L., Lampertico P., Facchetti F., Motta B.M., D'Ambrosio R. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M affects liver steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2013;58(4):1245–1252. <https://doi.org/10.1002/hep.26445>.
31. Valenti L., Maggioni P., Piperno A., Rametta R., Pelucchi S., Mariani R. et al. Patatin-like phospholipase domain containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(22):2813–2820. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i22.2813>.
32. Stattemayer A.F., Traussnigg S., Dienes H.P., Aigner E., Stauber R., Lackner K. et al. Hepatic steatosis in Wilson disease — role of copper and PNPLA3 mutations. *J Hepatol*. 2015;63(1):156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.01.034>.
33. Unalp-Arida A., Ruhl C.E. PNPLA3 I148M and liver fat and fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. *Hepatology*. 2019;71(3):820–834. <https://doi.org/10.1002/hep.31032>.
34. Grimaudo S., Pipitone R.M., Pennisi G., Celsa C., Camma C., Di Marco V. et al. Association between PNPLA3 rs738409 C > G variant and liver-related outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(4):935–944.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.011>.
35. Dongiovanni P., Petta S., Maglio C., Fracanzani A.L., Pipitone R., Mozzi E. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. 2015;61(2):506–514. <https://doi.org/10.1002/hep.27490>.
36. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014;5:4309. <https://doi.org/10.1038/ncomms5309>.
37. Pelusi S., Baselli G., Pietrelli A., Dongiovanni P., Donati B., McCain M.V. et al. Rare pathogenic variants predispose to hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2019;9:3682. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39998-2>.
38. Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R. et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of European descent. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1219–1230.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.032>.
39. Chambers J.C., Zhang W., Sehmi J., Li X., Wass M.N., Van der Harst P. et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet*. 2011;43:1131–1138. <https://doi.org/10.1038/ng.970>.
40. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M. et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009;18(21):4081–4088. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp357>.
41. Dongiovanni P., Meroni M., Mancina R.M., Baselli G., Rametta R., Pelusi S. et al. Protein phosphatase 1 regulatory subunit 3B gene variation protects against hepatic fat accumulation and fibrosis in individuals at high risk of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2018;2(6):666–675. <https://doi.org/10.1002/hep.41192>.
42. Stender S., Smagris E., Lauridsen B.K., Kofoed K.F., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. et al. Relationship between genetic variation at PPP1R3B and liver glycogen and triglyceride. *Hepatology*. 2018;67(6):2182–2195. <https://doi.org/10.1002/hep.29751>.
43. Eslam M., Hashem A.M., Leung R., Romero-Gomez M., Berg T., Dore G.J. et al. Interferon-lambda rs12979860 genotype and liver fibrosis in viral and non-viral chronic liver disease. *Nat Commun*. 2015;6:6422. <https://doi.org/10.1038/ncomms7422>.
44. Cai B., Dongiovanni P., Corey K.E., Wang X., Shmarakov I.O., Zheng Z. et al. Macrophage MerTK promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Metab*. 2020;31(2):406–421.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.11.013>.
45. Dongiovanni P., Meroni M., Baselli G.A., Mancina R.M., Ruscica M., Longo M. et al. PCSK7 gene variation bridges atherogenic dyslipidemia with hepatic inflammation in NAFLD patients. *J Lipid Res*. 2019;60(6):1144–1153. <https://doi.org/10.1194/jlr.P090449>.
46. Emdin C.A., Haas M., Khera A.V., Aragam K., Chaffin M., Jiang L. et al. A missense variant in Mitochondrial Amidoxime Reducing Component 1 gene and protection against liver disease. *PLOS Genetics*. 2021;17(4):e1009503. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008629>.
47. Chen V.L., Chen Y., Du X., Handelman S.K., Speliotes E.K. Genetic variants that associate with liver cirrhosis have pleiotropic effects on human traits. *Liver Int*. 2020;40(2):405–415. <https://doi.org/10.1111/liv.14321>.
48. Valenti L., Fracanzani A.L., Bugianesi E., Dongiovanni P., Galmozzi E., Vanni E. et al. HFE genotype, parenchymal iron accumulation, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2010;138(3):905–912. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.013>.
49. Valenti L., Canavesi E., Galmozzi E., Dongiovanni P., Rametta R., Maggioni P. et al. Beta-globin mutations are associated with parenchymal siderosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2010;53(5):927–933. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.023>.
50. Fares R., Petta S., Lombardi R., Grimaudo S., Dongiovanni P., Pipitone R. et al. The UCP2-866 G > A promoter region polymorphism is associated with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2015;35(5):1574–1580. <https://doi.org/10.1111/liv.12707>.
51. Al-Serri A., Anstee Q.M., Valenti L., Nobili V., Leathart J.B., Dongiovanni P. et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2012;56(2):448–454. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.05.029>.
52. Yang J., Trépo E., Nahon P., Cao Q., Moreno C., Letouze E. et al. A 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13 variant protects from hepatocellular carcinoma development in alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2019;70(1):231–240. <https://doi.org/10.1002/hep.30623>.
53. Stickel F., Lutz P., Buch S., Nischalke H.D., Silva I., Rausch V. et al. Genetic variation in HSD17B13 reduces the risk of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma in alcohol misusers. *Hepatology*. 2020;72(1):88–102. <https://doi.org/10.1002/hep.30996>.
54. Ma Y., Belyaeva O.V., Brown P.M., Fujita K., Valles K., Karki S. et al. 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019;69(4):1504–1519. <https://doi.org/10.1002/hep.30350>.
55. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E. et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(3):682–690. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.016>.
56. Huang Y., He S., Li J.Z., Seo Y.K., Osborne T.F., Cohen J.C., Hobbs H.H. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(17):7892–7897. <https://doi.org/10.1073/pnas.1003585107>.
57. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K., Mancina R.M. et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014;23(15):4077–4085. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>.
58. BasuRay S., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. The PNPLA3 variant associated with fatty liver disease (I148M) accumulates on lipid droplets by evading ubiquitylation. *Hepatology*. 2017;66(4):1111–1124. <https://doi.org/10.1002/hep.29273>.
59. Mitsche M.A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Patatin-like phospholipase domain containing protein 3 promotes transfer of essential fatty acids from triglycerides to phospholipids in hepatic lipid droplets. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6958–6968. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra118.002333>.
60. Donati B., Motta B.M., Pingitore P., Meroni M., Pietrelli A., Alisi A. et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain containing 3 expression and liver damage. *Hepatology*. 2016;63(3):787–798. <https://doi.org/10.1002/hep.28370>.
61. Luukkonen P.K., Nick A., Holtta-Vuori M., Thiele C., Isokurtti E., Lallukka-Bruck S. et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids. *JCI Insight*. 2019;4(16):e127902. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.127902>.
62. Wang Y., Kory N., Cohen J.C., Hobbs H.H. PNPLA3, CGI-58, and inhibition of hepatic triglyceride hydrolysis in mice. *Hepatology*. 2019;69(6):2427–2441. <https://doi.org/10.1002/hep.30583>.
63. Yang A., Mottillo E.P., Mladenovic-Lucas L., Zhou L., Granneman J.G. Dynamic interactions of ABHD5 with PNPLA3 regulate triacylglycerol metabolism in brown adipocytes. *Nat Metab*. 2019;1:560–569. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0066-3>.
64. Negoita F., Blomdahl J., Wasserstrom S., Winberg M.E., Osmark P., Larsson S. et al. PNPLA3 variant M148 causes resistance to starvation-mediated lipid droplet autophagy in human hepatocytes. *J Cell Biochem*. 2019;120(1):343–356. <https://doi.org/10.1002/jcb.27378>.
65. BasuRay S., Wang Y., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H. Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(19):9521–9526. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901974116>.
66. Valenti L., Rametta R., Ruscica M., Dongiovanni P., Steffani L., Motta B.M. et al. The I148M polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:111. <https://doi.org/10.1186/1471-230x-12-111>.
67. Youssefian L., Vahidnezhad H., Saeidian A.H., Pajouhanfar S., Sotoudeh S., Mansouri P. et al. Inherited non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia due to monoallelic ABHD5 mutations. *J Hepatol*. 2019;71(2):366–370. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.026>.
68. Pericleous M., Kelly C., Wang T., Livingstone C., Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30052-3).
69. Luukkonen P.K., Zhou Y., Hyötyläinen T., Leivonen M., Arola J., Orho-Melander M. et al. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylcholines and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol*. 2016;65(6):1263–1265. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.045>.
70. Helsley R.N., Venkateshwari V., Brown A.L., Gromovsky A.D., Schugar R.C., Ramachandran I. et al. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-Acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease. *Elife*. 2019;17(8):e49882. <https://doi.org/10.7554/elifelife.49882>.
71. Meroni M., Dongiovanni P., Longo M., Rametta R., Badiali S., Fargion S. et al. Down-regulation of hepatic MBOAT7 by hyperinsulinemia favors steatosis development. *J Hepatol*. 2017;66(1):598–599. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)31627-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)31627-6).
72. Luukkonen P.K., Zhou Y., Nidhina Haridas P.A., Dwivedi O.P., Hyötyläinen T., Ali A. et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty

- acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD. *J Hepatol*. 2017;67(1):128–136. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.014>.
73. Kim D.S., Jackson A.U., Li Y.K., Stringham H.M., Kuusisto J., Kangas A.J. et al. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apolipoprotein B-100 particles in Finns. *J Lipid Res*. 2017;58(7):1471–1481. <https://doi.org/10.1194/jlr.p076034>.
 74. Di Filippo M., Moulin P., Roy P., Samson-Bouma M.E., Collardeau-Frachon S., Chebel-Dumont S. et al. Homozygous MTP and APOB mutations may lead to hepatic steatosis and fibrosis despite metabolic differences in congenital hypocholesterolemia. *J Hepatol*. 2014;61(4):891–902. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.023>.
 75. Hamesch K., Mandorfer M., Pereira V.M., Moeller L.S., Pons M., Dolman G.E. et al. Liver fibrosis and metabolic alterations in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency caused by the Pi*ZZ mutation. *Gastroenterology*. 2019;157(3):705–719. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.013>.
 76. Mondul A., Mancina R.M., Merlo A., Dongiovanni P., Rametta R., Montalcini T. et al. PNPLA3 1148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr*. 2015;145(8):1687–1691. <https://doi.org/10.3945/jn.115.210633>.
 77. Pingitore P., Dongiovanni P., Motta B.M., Meroni M., Lepore S.M., Mancina R.M. et al. PNPLA3 overexpression results in reduction of proteins predisposing to fibrosis. *Hum Mol Genet*. 2016;25(23):5212–5222. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw341>.
 78. Bruschi F.V., Claudel T., Tardelli M., Caligiuri A., Stulnig T.M., Marra F., Trauner M. The PNPLA3 1148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017;65(6):1875–1890. <https://doi.org/10.1002/hep.29041>.
 79. Prill S., Caddeo A., Baselli G., Jamialahmadi O., Dongiovanni P., Rametta R. et al. The TM6SF2 E167K genetic variant induces lipid biosynthesis and reduces apolipoprotein B secretion in human hepatic 3D spheroids. *Sci Rep*. 2019;9:11585. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47737-w>.
 80. Smagris E., BasuRay S., Li J., Huang Y., Lai K.M., Gromada J. et al. Pnpla3^{1148M} knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology*. 2015;61(1):108–118. <https://doi.org/10.1002/hep.27242>.
 81. Stender S., Kozlitina J., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Hobbs H.H., Cohen J.C. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet*. 2017;49:842–847. <https://doi.org/10.1038/ng.3855>.
 82. Barata L., Feitosa M.F., Bielak L.F., Halligan B., Baldrige A.S., Guo X. et al. Insulin resistance exacerbates genetic predisposition to nonalcoholic fatty liver disease in individuals without diabetes. *Hepatol Commun*. 2019;3(7):894–907. <https://doi.org/10.1002/hep4.1353>.
 83. Trépo E., Romeo S., Zucman-Rossi J., Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol*. 2016;65(2):399–412. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.011>.
 84. European Association for the Study of the Liver, European association for the study of Diabetes, European association for the study of Obesity. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
 85. Anstee Q.M., Liu Y.L., Day C.P., Reeves H.L. Reply to: HCC and liver disease risk in homozygous PNPLA3 p.1148M carriers approach monogenic inheritance. *J Hepatol*. 2015;62(4):982–983. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.028>.
 86. Torkamani A., Wineinger N.E., Topol E.J. The personal and clinical utility of polygenic risk scores. *Nat Rev Genet*. 2018;19:581–590. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0018-x>.
 87. Chatterjee N., Shi J., Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet*. 2016;17:392–406. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.27>.
 88. Sugrue L.P., Desikan R.S. What Are polygenic scores and why are they important? *JAMA*. 2019;321(18):1820–1821. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3893>.
 89. Wojcik G.L., Graff M., Nishimura K.K., Tao R., Haessler J., Gignoux C.R. et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature*. 2019;570:514–518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1310-4>.
 90. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Features of clinical manifestations and characteristics of immunopathogenesis in patients with chronic myeloid leukemia. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2007;3(3):16–22. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9551378>.
 91. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moskov V.I. A method for predicting hemorrhagic complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. *Patent for invention RU 2324190 C2*, 10.05.2008. *Application No. 2006104774/15 dated 15.02.2006*. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37671553>.
 92. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moskov V.I. A method for predicting infectious complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. *Patent for invention RU 2315305 C2*, 20.01.2008. *Application No. 2005134594/15 dated 08.11.2005*. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37667292>.
 93. Smirnova O.V., Titova N.M., Kasparov E.V., Elmanova N.G. Chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in the progression of obstructive jaundice, depending on the level of bilirubin and the genesis of jaundice. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2016;18(3):269–278. (In Russ.) Available at: <https://www.mimn.ru/mimn/article/view/1040>.

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; ovsmirnova71@mail.ru

Москаленко Ольга Леонидовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; gre-ll@mail.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера; заместитель директора, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; imprn@imprn.ru

Каспарова Ирина Эдуардовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г; imprn@imprn.ru

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Olga L. Moskalenko, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; gre-ll@mail.ru

Eduard V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director Research Institute of Medical Problems of the North; Deputy Director, Krasnoyarsk Science Centre of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; imprn@imprn.ru

Irina E. Kasparova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research 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; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; imprn@imprn.ru