

Полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* как факторы развития неалкогольной жировой болезни печени и сопутствующих ее заболеваний

О.В. Смирнова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Д.В. Лагутинская^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>, dlagut1210@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»

² Сибирский федеральный университет; 660041, Россия, Красноярск, пр. Свободный, д. 79

Резюме

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хронических заболеваний печени. Данное состояние рассматривается как печеночная манифестация метаболического синдрома, который связан с избыточным весом и нарушением обмена глюкозы и жиров. Несмотря на очевидную роль образа жизни в появлении этой болезни, все больше высказывается предположений о том, что нарушения метаболизма жиров и углеводов имеют под собой генетическую основу, которая и определяет склонность к развитию НАЖБП. Показано, что мутантные полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* оказывают влияние на течение НАЖБП, однако эти эффекты требуют дополнительного изучения. Поэтому целью данной работы явились анализ и систематизация имеющихся данных об их влиянии на состояние пациентов с НАЖБП из преимущественно зарубежных источников за последние 10 лет. В ходе исследования было проанализировано 573 литературных источника, в работе были использованы наиболее важные 64 источника. Мутация гена *HSD17B13* связывается с более легким течением НАЖБП, тогда как полиморфизмы гена *GCKR*, напротив, связаны с более тяжелыми гистологическими проявлениями данного заболевания, например, стеатоз и фиброз. Гены *HFE* и *CP*, хоть и не связаны напрямую с обменом макронутриентов, тем не менее, способствуют развитию более тяжелых форм НАЖБП, что может быть связано с развитием воспаления и оксидативного стресса, вызванного избыточным накоплением железа в гепатоцитах.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, обмен железа

Благодарности: Работа написана в рамках госзадания № 0287-2021-0005 «Исследование молекулярно-генетических и регуляторно-метаболических механизмов функциональной активности клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях».

Для цитирования: Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* как факторы развития неалкогольной жировой болезни печени и сопутствующих ее заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(8):119–125. <https://doi.org/10.21518/ms2022-026>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polymorphisms of *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases

Olga V. Smirnova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>, ovsmirnova71@mail.ru

Darya V. Lagutinskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-1295-9262>, dlagut1210@gmail.com

¹ Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Siberian Federal University; 79, Svobodnyy Ave, Krasnoyarsk, 660041, Russia

Abstract

Currently, non-alcoholic fatty liver disease is one of the most common chronic liver diseases. In recent years, this condition has been considered as a hepatic manifestation of the metabolic syndrome, which is associated with overweight and impaired glucose and fat metabolism. Despite the obvious role of lifestyle in the development of this disease, it is increasingly being suggested that disorders in the metabolism of fats and carbohydrates have a genetic basis, which determines the tendency to develop NAFLD. Mutant polymorphisms of the *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* genes have been shown to affect the course of NAFLD, but these effects require further study. Therefore, the aim of this work was to analyze and systematize the available data from foreign articles over the past 10 years. In this study, 573 articles were analyzed, the most important 64 original research works were used here. Mutations in the *HSD17B13* gene are associated with a milder course of NAFLD, while *GCKR* gene polymorphisms, on the contrary, are associated with more severe histological manifestations of this disease, such as steatosis and fibrosis. The *HFE* and *CP* genes, although not directly related to macronutrient metabolism, nevertheless contribute to the development of more severe forms of NAFLD, which may be associated with the development of inflammation and oxidative stress caused by excessive accumulation of iron in hepatocytes.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, iron metabolism

Acknowledgements: The work was written within the framework of the state task No. 0287-2021-0005 “Study of molecular-genetic and regulatory-metabolic mechanisms of the functional activity of cells of the immune system in normal and immunopathological conditions”.

For citation: Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. Polymorphisms of *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(8):119–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-026>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это диагноз, который в мире, по разным оценкам, ставится в 26–86 случаях на 1 000 человек, и его распространенность в мире составляет от 17 до 46%. Данный диагноз верифицируется на основании избыточного накопления жира печенью, связанной с этим инсулинорезистентностью и нарушением биохимических показателей, позволяющих оценить степень изменения метаболизма глюкозы и жиров. Как правило, данное состояние рассматривается как предракое, приводящее к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. В последние годы внимание исследователей привлекают генетические факторы, ассоциированные с метаболизмом жирных кислот и их вклад в развитие НАЖБП [3–5]. Хорошо описаны полиморфизмы генов *PNPLA3*, *MBOAT7* и *TM6SF2*, которые экспрессируют белки, участвующие в метаболизме жиров. Происходящие в них мутации обладают патологическим эффектом и зачастую повышают риск развития НАЖБП и дальнейшей ее прогрессии в стеатогепатит и фиброз [6, 7]. Но они не единственные рассматриваемые гены-кандидаты на роль предикторов развития данного состояния. Многочисленные полногеномные исследования обнаружили и другие гены, например, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* [8–10]. Большинство из этих генов не связаны с метаболизмом жирных кислот (кроме *HSD17B13*, который, хоть и участвует в образовании липидных капель, тем не менее несет протективную роль), *GCKR* регулирует активность гексокиназы, а *HFE* и *CP* – обмен железа.

За исключением *HFE*, внимание которому уделяется и в отечественной, и в зарубежной литературе, остальные гены слабо описаны в российских исследованиях. Поэтому целью данного обзора стало уточнение имеющейся информации о генах *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* и их роли в развитии НАЖБП. Поиск производился в базах данных eLibrary и PubMed. В качестве поисковых запросов на русском языке использовались следующие словосочетания: «НАЖБП и *HSD17B13*», «НАЖБП и *GCKR*», «НАЖБП и *HFE*», «НАЖБП и *CP*». Для поиска англоязычных источников использовались следующие поисковые запросы: «NAFLD and *HSD17B13*», «NAFLD and *GCKR*», «NAFLD and *HFE*», «NAFLD and *CP*». Для данной работы были проанализированы 2 046 англоязычных источников в Pubmed за 2000–2022 гг., по теме были отобраны 573 литературных источника в целом. В работе представлены наиболее важные 64 источника.

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *HSD17B13* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

17β-гидроксистероид дегидрогеназа типа 13 – это белок, обладающий выраженной активностью по отношению к ретинолу и участвующий в образовании липидных капель. Он является продуктом гена *HSD17B13*, локализованном на длинном плече 4 хромосомы. Экспрессируемый белок в свою очередь проявляет свою функцию при избытке липидных капель в клетке. У него отмечаются N-концевой гидрофобный домен, PAT-подобный домен, участвующий в связывании необходимых кофакторов. Его димерную структуру обеспечивает участок, имеющий структуру: α-спираль / β-лист / α-спираль. За этим доменом следуют каталитический и субстрат-связывающий домены, непосредственно взаимодействующие с липидной каплей [11]. Следует отметить, что данный белок имеет 2 варианта, которые являются продуктом альтернативного сплайсинга: вариант А содержит все экзоны, вариант В же не содержит только второй экзон, что приводит к удалению участка в районе 71–106 а.к. Наиболее часто рассматриваемым полиморфизмом в контексте НАЖБП является indel мутация rs72613567:TA, приводящая к потере ретинол дегидрогеназной активности и снижению экспрессии белка, но не влияющая на процессы взаимодействия с липидными каплями [12]. При этом рядом исследований указывается тот факт, что использование модельных организмов (например, грызунов) для изучения функциональных особенностей и роли данного белка в метаболизме, должно происходить с осторожностью. В первую очередь это связано с тем, что данный полиморфизм не несет того же протективного эффекта у мышей, какой наблюдается у людей с НАЖБП. Кроме этого, отмечаемая ретинол дегидрогеназная активность у человеческой формы 17β-гидроксистероид дегидрогеназы типа 13 не наблюдается у мышей, что и является возможной причиной разницы в наблюдаемых эффектах работы данного белка [13].

Протективная роль данной мутации фенотипически выражается следующим образом: по всей видимости, она способна сдерживать развитие балонной дистрофии гепатоцитов и следующего за нею лобулярного воспаления и фиброза, что может приводить к отсутствию негативной динамики при оценке состояния печени методом эластографии [9, 14, 15]. Следует также отметить, что данный полиморфизм хоть и снижает риски развития цирроза и фиброза, однако не защищает от развития печеночной

декомпенсации. Кроме этого наблюдается снижение этого эффекта у пациентов старше 45 лет, у женщин с ожирением или диабетом 2-го типа, а также у носителей аллеля СС полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* [16, 17].

Отмечаются и особенности влияния данного полиморфизма на течение НАЖБП в зависимости от этнической принадлежности. В европеоидной популяции носительство аллеля ТА связано с менее выраженным воспалением и фиброзом печени, меньшими показателями АСТ (аспартатаминотрансфераза), а также повышенным количеством фосфотидилхолина в клетках печени [18]. В азиатской популяции сообщения об эффекте полиморфизма rs72613567:ТА имеют несколько противоречивый характер, для них отмечены склонность к развитию фиброза и повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются компонентом метаболического синдрома, с развитием которого в свою очередь и связана НАЖБП [19, 20].

Наконец, сочетанный эффект данного протективного полиморфизма и полиморфизмов-маркеров развития НАЖБП изучен недостаточно хорошо. Так, клинический случай указал на то, что наличие мутаций генов *PNPLA3* и *APOV* приводит к тяжелому течению НАЖБП (с быстрым исходом в фиброз и цирроз печени), а носительство rs72613567:ТА не смогло сгладить эти проявления, которые к тому же передались по наследству. В некоторое противоречие с ним вступают результаты исследования, проведенного на выборке в 9 342 человека, показавшего, что наличие одновременно полиморфизмов *PNPLA3* rs738409:G и *HSD17B13* rs72613567:ТА связывается с меньшими рисками развития НАЖБП [21, 22].

ВЛИЯНИЕ ГЕНА *GSKR* НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Ген *GSKR* экспрессирует в печени глюкокиназа-регуляторный белок, который не только регулирует активность глюкокиназы путем ее связывания, но и перемещает ее из цитоплазмы к ядру, когда уровень глюкозы низок. При его повышении глюкокиназа высвобождается и перемещается обратно в цитоплазму для фосфорилирования поступающей в клетку глюкозы. У данного белка выделяются 2 SIS-домена, выполняющих роль изомеразы углеводов, их прикрывает С-концевой Lid-домен, который охватывается N-концевым участком. Взаимодействие глюкокиназа-регуляторного белка и собственно самой глюкокиназы происходит на гидрофобных участках SIS-домена и шарнирной области глюкокиназы таким образом, что один из ее малых доменов блокируется регуляторным белком [23, 24]. Ряд полиморфизмов данного гена (rs780094 и rs1260326) связывается с развитием НАЖБП, хоть предположительный механизм пока не установлен [25–27].

Тем не менее, фенотипические проявления активно изучаются и показано, например, негативное влияние полиморфизма rs780094 на гистологические признаки НАЖБП, например, на большую выраженность фиброза у данной группы пациентов, несущих мутантную

гомозиготу ТТ [28, 29]. Также на тяжелый и стремительный исход НАЖБП в стеатогепатит в течение 5 лет может указывать и носительство редких мутаций, например, rs149847328 С/Т, р.Arg227Ter, которые способствуют развитию значительного поражения печени по гистологическим признакам [30].

Также у пациентов с диабетом 2-го типа носительство данной мутации ассоциировано с выраженным стеатозом печени, что может служить предиктором развития НАЖБП у этой группы пациентов [31]. Носители данной мутации также чаще имеют повышенные уровни триглицеридов и холестерина в крови [22, 32]. При этом редкие мутации гена *GSKR* зачастую не влияют на изменение уровня триглицеридов [33]. Другим же его проявлением является влияние на уровень глюкозы и СРБ (С-реактивный белок) в крови, полиморфизм rs780094 способствует снижению показателей глюкозы, но приводит к повышению провоспалительного маркера СРБ у всех носителей аллеля ТТ вне зависимости от наличия НАЖБП [34, 35]. При этом носительство мутантного полиморфизма rs1260326 способствует повышению уровня глюкозы в крови, который, однако, лучше корректируется диетой [36].

В педиатрической популяции наблюдаются сходные эффекты, как и у взрослых пациентов. Так, показано, что полиморфизмы rs780094 и rs1260326 у детей с НАЖБП также связаны с риском развития фиброза и повышенным накоплением жира в печени, кроме того могут повышать риск развития НАЖБП до 8 раз [37, 38].

Наконец и тут сложно не отметить важность учета этнической принадлежности пациента, равно как и большой необходимости в исследованиях на однородных этнических когортах, поскольку в ряде популяций данный полиморфизм может обладать противоположным протективным эффектом [39].

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *HSD17B13*, *GSKR*, *PNPLA3* И *TM6SF2* В РАЗВИТИИ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Связь вышеописанных полиморфизмов, а также ряда других, например *PNPLA3*, с развитием НАЖБП достаточно широко изучена. Однако данное состояние способно оказывать влияние на остальные системы органов, вызывая такие заболевания, как например диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания [40–42]. Другие заболевания, например хроническая болезнь почек, в данном контексте изучены куда меньше. Механизм развития хронической болезни почек при НАЖБП до конца не ясен, но связывается с имеющимся у пациента ожирением (являющимся фактором риска для возникновения в том числе и данного заболевания) [43, 44]. При этом отмечается и роль полиморфизмов генов, связанных с НАЖБП, что будет описано далее.

Так, например, влияние вышеописанных генов *HSD17B13* и *GSKR* проявляется следующим образом.

Полиморфизм rs72613567:ТА гена *HSD17B13* связан с менее выраженной недостаточностью почек, что

выражается, в свою очередь, в меньших значениях альбумина в моче и отношения альбумин / креатинин. В педиатрической популяции с НАЖБП носители данного аллеля показывают куда более высокую скорость клубочковой фильтрации, нежели пациенты с диким типом, что также может говорить в пользу защитного влияния на функцию почек при НАЖБП [45, 46].

Для гена *GSKR* такой связи обнаружено не было, равно как и влияния на показатели работы почек, например скорость клубочковой фильтрации и уровень альбумина в моче [47, 48]. Но вклад в развитие почечной недостаточности могут вносить и другие негативные предикторы развития НАЖБП. Так, полиморфизм гена *PNPLA3* rs738409 способствует разрушению почечных канальцев, а полиморфизм rs58542926 гена *TM6SF2*, напротив, обладает протективным свойством [49, 50]. В целом данная проблема разработана недостаточно, не до конца изучен патогенез развития хронической болезни почек на фоне НАЖБП, однозначно и достоверно не установлены факторы риска возникновения данного коморбидного состояния, и не до конца изучена роль генетических факторов риска, исключительно связанных не только с развитием почечной недостаточности при данном заболевании, но и сопутствующих развитию НАЖБП в первую очередь.

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ *HFE* И *СР* БЕЛКОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ОБМЕНЕ ЖЕЛЕЗА НА РАЗВИТИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Другим, не менее важным коморбидным состоянием при НАЖБП является гемохроматоз. [51]. Считается, что наличие ожирения является фактором риска для пациентов с гемохроматозом, поскольку усиливает повреждающий эффект отложений железа в печени [52, 53]. Обратная же ситуация, когда гемохроматоз является сопутствующим заболеванием при метаболических нарушениях, например НАЖБП, изучена меньше, равно как и роль полиморфизмов генов, связанных с развитием гемохроматоза. Одним из таких генов является *HFE*.

Данный ген расположен на коротком плече 6 и кодирует одноименный белок, который является МНС (major histocompatibility complex) I-подобным белком. Его основная функция – контроль абсорбции железа. Он способен связывать рецептор трансферрина, таким образом уменьшая его сродство к трансферрину, который несет на себе ионы железа. Поскольку он относится к классу МНС I-подобных белков, то имеет много сходных черт в строении с белками данного класса МНС. В нем выделяют $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -домены, состоящие из 8 антипараллельных β -листов, которые находятся на 2 антипараллельных α -спиралях. Следом за ними расположены два иммуноглобулиновых домена ($\alpha 3$ и $\beta 2m$). Именно домен $\alpha 3$ и оказывается пораженным мутацией, в ходе которой происходит замена цистеина в положении 260 на тирозин (rs1800562, C282Y), что не дает образоваться дисульфидному мостику с цистеином в положении 203, что нарушает фолдинг белка, и, как следствие,

его функциональность [54, 55]. Эта мутация (rs1800562) ассоциирована со сниженным уровнем гепсидина в сыворотке, что приводит к нарушению регуляции абсорбции железа и его повышенному накоплению в гепатоцитах. Другой полиморфизм – rs1799945 (H63D) так же принимает участие в прогрессии НАЖБП, что, впрочем, не связано с отложением железа в гепатоцитах [56]. На модельных организмах отмечались следующие эффекты данных полиморфизмов на течение НАЖБП. Так, исследование, проведенное на нокаутных мышах по гену *HFE*, показало, что употребление ими корма с большим количеством жиров вызывает более выраженное ожирение, нежели в контрольной группе. Также наблюдался повышенный уровень АЛТ (аланинаминотрансфераза) и холестерина и ярко выраженный фиброз и стеатоз. Кроме того, было обнаружено изменение экспрессии генов, связанных с обменом жирных кислот и железа (повышение и понижение экспрессии соответственно), а также повышенный уровень оксидативного стресса гепатоцитов. С другой стороны, мыши, которые были нокаутированы по генам *HFE* и *HJV*, не имели выраженного фиброза и стеатоза, при развитии гемохроматоза. При этом частично нокаутные по гену *HFE* мыши не имели нарушения метаболизма жирных кислот, гетерозиготная аллель была связана только с нарушениями обмена глюкозы [57–59].

У пациентов с НАЖБП мутации *C282Y* и *H63D* оказывают следующие эффекты: определяют предрасположенность к инсулинорезистентности и возможному развитию сахарного диабета 2-го типа, а также к возможным нарушениям порфиринового обмена. Кроме того, метаанализ 5 758 случаев и 14 741 контроля показывает влияние данных мутаций на развитие гепатоцеллюлярной карциномы (*C282Y* повышает риск ее развития в общей популяции в целом) и НАЖБП, однако их как одиночное, так и совокупное влияние не связано с развитием цирроза [60, 61].

Последние исследования, использующие полногеномное секвенирование, показали, что помимо уже известных полиморфизмов гена *HFE*, у пациентов с НАЖБП отмечаются также мутации гена церулоплазмينا. Церулоплазмин также участвует в обмене железа. Сам белок состоит из 6 купредоксиновых доменов, домены 2, 4 и 6 содержат центры связывания ионов меди 1-го и 3-го типа, между 1-м и 6-м доменом расположен сайт связывания. У домена 1 также отмечен сайт связывания ионов Ca^{2+} с наружной стороны, который предположительно участвует в стабилизации конформации белка, а также одного из гликановых участков. Сходную структурную функцию несут и ионы калия и магния.

Показано, что у пациентов с НАЖБП, несущих мутации церулоплазмينا, наблюдался повышенный уровень ферритина и сидероз печени, также в этой группе пациентов отмечался более выраженный фиброз. У детей с тяжелой НАЖБП ($NAS > 5$) отмечалось снижение активности церулоплазмينا и соотношения церулоплазмин / трансферрин, как и общей концентрации церулоплазмينا в плазме, дети с менее выраженной НАЖБП ($NAS < 5$) не имели

как сниженной концентрации данного белка в плазме, так и какого-либо нарушения его функции. Эти данные позволяют рассмотреть *CP* как один из генов-кандидатов, связанных с негативным прогнозом НАЖБП [62–64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом понимание того, как прогрессирует НАЖБП, как избыточное накопление жиров в печени оказывает влияние на функционирование гепатоцитов, их клеточный цикл и на окружающие их клетки, приводя к развитию гепатоцеллюлярной карциномы, делает область превентивной диагностики для этого заболевания невероятно актуальной.

Рассмотренные гены *HSD17B13* (rs72613567:TA), *GCKR* (rs780094 и rs1260326), *HFE* (rs1800562 и rs1799945), *CP* позволяют говорить о том, что их вклад в течение и возможную прогрессию НАЖБП достаточно значительный. *HSD17B13*, несмотря на частичную потерю функциональности, способен оказывать протективный эффект за счет сохранения адекватного метаболизма ретинола. *GCKR* оказывает влияние на снижение уровня глюкозы в крови, но, тем не менее, несет негативное влияние на состояние печени пациентов с НАЖБП. Механизмы данного явления изучены довольно плохо. Мутации в генах *HFE* и *CP*, связанных с обменом железа

в организме, предположительно приводят к его избыточному накоплению в гепатоцитах. Это в совокупности с избыточным запасанием жиров может приводить к более усугубленному воспалительному процессу и повышенному уровню оксидативного стресса. Оба этих процесса вносят негативный вклад в развитие фиброза и его возможную прогрессию в цирроз. Но, безусловно, данная проблема изучена недостаточно, чтобы говорить об однозначных патогенетических механизмах. Кроме того, вызывает интерес вопрос фенотипического проявления описанных в статье полиморфизмов (равно как и других изучаемых в контексте НАЖБП) в зависимости от этнической принадлежности. Давно известные особенности метаболизма макронутриентов у представителей разных рас и их влияние на протекание НАЖБП могут получить новое прочтение благодаря лучшему пониманию того, как полиморфизмы генов, связанных с обменом жиров и углеводов влияют на эти процессы как в позитивном, так и в негативном ключе.

Несмотря на значительный прогресс в вопросе исследования генетических основ неалкогольной жировой болезни печени, до рутинной клинической практики так и не дошла оценка генетических маркеров.

Поступила / Received 16.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.01.2023

Принята в печать / Accepted 23.01.2023



Список литературы / References

- Vernon G., Baranova A., Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x>.
- Marchesini G., Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: Only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol.* 2015;62(1):15–17. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.023>.
- Kitamoto T., Kitamoto A., Yoneda M., Hyogo H., Ochi H., Nakamura T. et al. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum Genet.* 2013;132(7):783–792. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1294-3>.
- Speliotes E., Yerges-Armstrong L., Wu J., Hernaez R., Kim L., Palmer C. 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(3):e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
- Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B., Zhou H., Tybaerg-Hansen A. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver diseases. *Nat Genet.* 2014;46(4):352–356. <https://doi.org/10.1038/ng.2901>.
- Basyte-Bacevice V., Skieceviciene J., Valentiene I., Sumsiene J., Petrenkiene V., Kondrackiene J. et al. TM6SF2 and MBOAT7 Gene Variants in Liver Fibrosis and Cirrhosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1277. <https://doi.org/10.3390/ijms20061277>.
- Krawczyk M., Rau M., Schattenberg J., Bantel H., Pathil A., Demir M. et al. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res.* 2017;58(1):247–255. <https://doi.org/10.1194/jlr.P067454>.
- Chambers J., Zhang W., Sehmi J., Li X., Wass M., Van der Harst P. et al. Genome-wide association study identifies loci influencing concentrations of liver enzymes in plasma. *Nat Genet.* 2011;43(11):1131–1138. <https://doi.org/10.1038/ng.970>.
- Abul-Husn N., Cheng X., Li A., 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(12):1096–1106. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712191>.
- Nelson J., Bhattacharya R., Lindor K., Chalasani N., Raaka S., Heathcote E. et al. HFE C282Y mutations are associated with advanced hepatic fibrosis in Caucasians with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2007;46(3):723–729. <https://doi.org/10.1002/hep.21742>.
- Ma Y., Karki S., Brown P., Lin D.D., Podszun M.C., Zhou W. et al. Characterization of essential domains in HSD17B13 for cellular localization and enzymatic activity. *J Lipid Res.* 2020;61(11):1400–1409. <https://doi.org/10.1194/jlr.RA120000907>.
- Ma Y., Belyaeva O., Brown P., Fujita K., Valles K., Karki S. et al. HSD17B13 is a Hepatic Retinol Dehydrogenase Associated with Histological Features of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2019;69(4):1504–1519. <https://doi.org/10.1002/hep.30350>.
- Ma Y., Brown P., Lin D., Ma J., Feng D., Belyaeva O. et al. 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Deficiency Does Not Protect Mice From Obesogenic Diet Injury. *Hepatology.* 2021;73(5):1701–1716. <https://doi.org/10.1002/hep.31517>.
- Pirola C., Garaycochea M., Flichman D., Arrese M., Martino J., Gazzi C. et al. Splice variant rs72613567 prevents worst histologic outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res.* 2019;60(1):176–185. <https://doi.org/10.1194/jlr.P089953>.
- Bellan M., Coletta C., Barbaglia M., Salmi L., Clerici R., Mallela V. et al. Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Relationship between Nongenetic Factors and PNPLA3/HSD17B13 Polymorphisms. *Diabetes Metab J.* 2019;43(5):700–710. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0201>.
- Scheiner B., Stattermayer A., Schwabl P., Bucsis T., Paternostro R., Bauer D. et al. Impact of HSD17B13 rs72613567 genotype on hepatic decompensation and mortality in patients with portal hypertension. *Liver Int.* 2020;40(2):393–404. <https://doi.org/10.1111/liv.14304>.
- Vilar-Gomez E., Pirola C., Sookoian S., Wilson L., Liang T., Chalasani N. The Protection Conferred by HSD17B13 rs72613567 Polymorphism on Risk of Steatohepatitis and Fibrosis May Be Limited to Selected Subgroups of Patients With NAFLD. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021;12(9):e00400. <https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000400>.
- Luukkonen P., Tukiainen T., Juuti A., Sammalkorpi H., Haridas N., Niemela O. et al. Hydroxysteroid 17-β dehydrogenase 13 variant increases phospholipids and protects against fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *JCI Insight.* 2020;5(5):e132158. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.132158>.
- Ting Y., Kong A., Zain S., Chan W., Tan H., Mohamed Z. et al. Loss-of-function HSD17B13 variants, non-alcoholic steatohepatitis and adverse liver outcomes: Results from a multi-ethnic Asian cohort. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(3):486–498. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0162>.

20. Liu W, Eslam M, Zheng K, Ma H, Rios R, Lv M. et al. Associations of Hydroxysteroid 17-beta Dehydrogenase 13 Variants with Liver Histology in Chinese Patients with Metabolic-associated Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(2):194–202. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00151>.
21. Jansson-Knodell C, Gawrieh S, McIntyre A, Liang T, Hegele R, Chalasani N. APOB and PNPLA3 Double Heterozygosity in a Father-Son Pair with Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2020;71(1):383–385. <https://doi.org/10.1002/hep.30874>.
22. Kallwitz E, Tayo B, Kuniholm M, Daviglus M, Zeng D, Isasi C, Cotler S. Association of HSD17B13 rs72613567:TA with non-alcoholic fatty liver disease in Hispanics/Latinos. *Liver Int.* 2020;40(4):889–983. <https://doi.org/10.1111/liv.14387>.
23. Pautsch A, Stadler N, Lohle A, Rist W, Berg A, Glocker L. et al. Crystal Structure of Glucokinase Regulatory Protein. *Biochemistry.* 2013;52(20):3523–3531. <https://doi.org/10.1021/bi4000782>.
24. Choi J, Seo M, Kyeong H, Kim E, Kim H. Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(25):10171–10176. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300457110>.
25. Costanzo A, Belardinelli F, Ballelli D, Sponziello M, D'Erasmo L, Polimeni L. et al. Evaluation of Polygenic Determinants of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) By a Candidate Genes Resequencing Strategy. *Sci Rep.* 2018;8(1):3702. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21939-0>.
26. Xu L, Yin L, Qi Y, Tan X, Gao M, Peng J. 3D disorganization and rearrangement of genome provide insights into pathogenesis of NAFLD by integrated Hi-C, Nanopore, and RNA sequencing. *Acta Pharm Sin B.* 2021;11(10):3150–3164. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.022>.
27. Kawaguchi T, Shima T, Mizuno M, Mitsumoto Y, Umemura A, Kanbara Y. et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0185490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185490>.
28. Speliotes E, Yerges-Armstrong L, Wu J, Hernaez R, Kim L, Palmer C. 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(5):e1001324. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001324>.
29. Petta S, Miele L, Bugianesi E, Camma C, Rosso C, Boccia S. et al. Glucokinase Regulatory Protein Gene Polymorphism Affects Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e87523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087523>.
30. Pirola C, Flichman D, Dopazo H, Gianotti T, Martino J, Rohr C. et al. A Rare Nonsense Mutation in the Glucokinase Regulator Gene Is Associated With a Rapidly Progressive Clinical Form of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatal Commun.* 2018;2(9):1030–1036. <https://doi.org/10.1002/hep4.1235>.
31. Petit J, Masson D, Guiu B, Rollot F, Duvillard L, Bouillet B. et al. GCKR polymorphism influences liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016;53(2):237–242. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0766-4>.
32. Lin Y, Chang P, Chang M, Ni Y. Genetic variants in GCKR and PNPLA3 confer susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in obese individuals. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):869–874. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.079749>.
33. Rees M, Raimondo A, Wang J, Ban M, Davis M, Barret A. et al. Inheritance of rare functional GCKR variants and their contribution to triglyceride levels in families. *Hum Mol Genet.* 2014;23(20):5570–5578. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu269>.
34. Kitamoto A, Kitamoto T, Nakamura T, Ogawa Y, Yoneda M, Hyogo H. et al. Association of polymorphisms in GCKR and TRIB1 with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome traits. *Endocr J.* 2014;61(7):683–689. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej14-0052>.
35. Yang Z, Wen J, Tao X, Lu B, Du Y, Wang M. et al. Genetic variation in the GCKR gene is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people. *Mol Biol Rep.* 2011;38(2):1145–1150. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0212-1>.
36. Kaliora A, Kalafati I, Gioxari A, Diolintzi A, Kokkinos A, Dedoussis G. A modified response of NAFLD patients with non-significant fibrosis in nutritional counseling according to GCKR rs1260326. *Eur J Nutr.* 2018;57(6):2227–2235. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1499-7>.
37. Costanzo A, Pacifico L, Chiesa C, Perla F, Ceci F, Angeloni A. et al. Genetic and metabolic predictors of hepatic fat content in a cohort of Italian children with obesity. *Pediatr Res.* 2019;85(5):671–677. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0303-1>.
38. Hudert C, Selinski S, Rudolph B, Blaker H, Lodenkemper C, Thielhorn R. et al. Genetic determinants of steatosis and fibrosis progression in paediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(3):540–556. <https://doi.org/10.1111/liv.14006>.
39. Cid-Soto M, Martinez-Hernandez A, Garcia-Ortiz H, Cordova E, Barajas-Olmos F., Centeno-Cruz F. et al. Gene variants in AKT1, GCKR and SOCS3 are differentially associated with metabolic traits in Mexican Amerindians and Mestizos. *Gene.* 2018;679:160–171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.076>.
40. Fallo F., Pozza A., Sonino N., Lupia M., Tona F., Federspil G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(9):646–653. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2008.12.007>.
41. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J., Bi J., Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:33386. <https://doi.org/10.1038/srep33386>.
42. Sung K., Wild S., Byrne C. Resolution of Fatty Liver and Risk of Incident Diabetes. *Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3637–3643. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1519>.
43. Sun D., Jin Y., Wang T., Zheng K., Rios R., Zhang H. et al. MAFLD and risk of CKD. *Metabolism.* 2021;115:154433. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154433>.
44. Paik J., Golbali P., Younoszai Z., Mishra A., Trimble G., Younoszi Z. Chronic kidney disease is independently associated with increased mortality in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(2):342–352. <https://doi.org/10.1111/liv.13992>.
45. Sun D., Wang T., Zheng K., Zhang H., Wang X., Targher G. et al. The HSD17B13 rs72613567 variant is associated with lower levels of albuminuria in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(6):1822–1831. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.018>.
46. Sessa A., Umano G., Cirilo G., Passaro A., Verde V., Cozzolino D. et al. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease and kidney function: Effect of HSD17B13 variant. *World J Gastroenterol.* 2020;26(36):5474–5483. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i36.5474>.
47. Dekkers I., Vries A., Smit R., Rosendaal F., Rabelink T., Lamb H., de Mutser R. The Separate Contributions of Visceral Fat and Liver Fat to Chronic Kidney Disease-Related Renal Outcomes. *J Ren Nutr.* 2020;30(4):286–295. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.09.002>.
48. Costanzo A., Pacifico L., D'Erasmo L., Polito L., Di Martino M., Perla F. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), But not Its Susceptibility Gene Variants, Influences the Decrease of Kidney Function in Overweight/Obese Children. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4444. <https://doi.org/10.3390/ijms20184444>.
49. Sun D., Zheng K., Xu G., Ma H., Zhang H., Pan X. et al. PNPLA3 rs738409 is associated with renal glomerular and tubular injury in NAFLD patients with persistently normal ALT levels. *Liver Int.* 2020;40(1):107–119. <https://doi.org/10.1111/liv.14251>.
50. Musso G., Cassader M., Gambino R. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 Gene Variants Affect Renal Disease and Function in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology.* 2015;62(2):658–659. <https://doi.org/10.1002/hep.27643>.
51. Ryan E., Ryan J., Russell J., Coughlan B., Tjalsma H., Swinkels D. et al. Correlates of Hepcidin and NTBI according to HFE Status in Patients Referred to a Liver Centre. *Acta Haematol.* 2015;133(2):155–161. <https://doi.org/10.1159/000363490>.
52. Powell E., Ali A., Clouston A., Dixon J., Lincoln D., Purdie D. et al. Steatosis Is a Cofactor in Liver Injury in Hemochromatosis. *Gastroenterology.* 2006;129(6):1937–1943. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.015>.
53. Walsh A., Dixon J., Ramm G., Hewett D., Lincoln D., Anderson G. et al. The Clinical Relevance of Compound Heterozygosity for the C282Y and H63D Substitutions in Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(11):1403–1410. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.07.009>.
54. Lebron J., Bennett M., Vaughn D., Chirino A., Snow P., Minter G. et al. Crystal Structure of the Hemochromatosis Protein HFE and Characterization of Its Interaction with Transferrin Receptor. *Cell.* 1998;93(1):111–123. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81151-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81151-4).
55. Traeger L., Schnitker J., Dogan D., Oguama D., Kuhlmann T., Muckenthaler M. et al. HFE and ALK3 act in the same signaling pathway. *Free Radic Biol Med.* 2020;160:501–505. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.023>.
56. Nelson J., Brunt E., Kowdley K. Lower serum hepcidin and greater parenchymal iron in nonalcoholic fatty liver disease patients with C282Y HFE mutations. *Hepatology.* 2012;56(5):1730–1740. <https://doi.org/10.1002/hep.25856>.
57. Tan T., Crawford D., Jaskowski L., Murphy T., Heritage M., Subramaniam N. et al. Altered lipid metabolism in Hfe-knockout mice promotes severe NAFLD and early fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;301(5):G865–G876. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00150.2011>.
58. Wagner J., Fillebeen C., Haliotis T., Charlebois E., Katsarou A., Mui J. et al. Mouse models of hereditary hemochromatosis do not develop early liver fibrosis in response to a high fat diet. *PLoS ONE.* 2019;14(8):e0221455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221455>.
59. Britton L., Jaskowski L., Bridle K., Santrampurwala N., Reiling J., Musgrave N. et al. Heterozygous Hfe gene deletion leads to impaired glucose homeostasis, but not liver injury in mice fed a high-calorie diet. *Physiol Rep.* 2016;4(12):e12837. <https://doi.org/10.14814/phy2.12837>.
60. Кривошеев А.Б., Максимов В.Н., Воевода М.И., Кумов А.Д., Кондратова М.А., Тугулева Т.А. и др. Аллели C282Y и H63D гена HFE, инсулинорезистентность и предрасположенность к нарушению порфиринового обмена при

- неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(3):39–44. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/alleli-s282y-i-n63d-gena-hfe-insulinorezistentnost-i-predraspolozhennost-k-narusheniyu-porfirinovogo-obmena-pri-nealkogolnoy-zhirovoy/viewer>. Krivosheev A.B., Maximov V.N., Voevoda M.I., Kuimov A.D., Kondratova M.A. Tuguleva T.A. et. al. Alleles C282Y and H63D HFE gene, insulin resistance and susceptibility to disturbance of porphyrin metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(3):39–44. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/alleli-s282y-i-n63d-gena-hfe-insulinorezistentnost-i-predraspolozhennost-k-narusheniyu-porfirinovogo-obmena-pri-nealkogolnoy-zhirovoy/viewer>.
61. Ye Q, Qian B, Yin W, Wang F, Han T. Association between the HFE C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0163423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163423>.
62. Corridani E., Buzzetti E., Dongiovanni P., Scarlini S., Caleffi A., Pelusi S. et. al. Ceruloplasmin gene variants are associated with hyperferritinemia and increased liver iron in patients with NAFLD. *J Hepatol*. 2021;75(3):506–513. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.03.014>.
63. Bento I., Peixoto C., Zaitsev V., Lindley P. Ceruloplasmin revisited: structural and functional roles of various metal cation-binding sites. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2007;D63:240–248. <https://doi.org/10.1107/S090744490604947X>.
64. Nobili V., Siotto M., Bedogni G., Rava L., Pietrobattista A., Panera N. et al. Levels of Serum Ceruloplasmin Associate With Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):370–375. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31827aced41>.

Информация об авторах:

Смирнова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; профессор, Сибирский федеральный университет; 660041, Россия, Красноярск, пр. Свободный, д. 79; ovsmirnova71@mail.ru

Лагутинская Дарья Владимировна, младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «Г»; аспирант, Сибирский федеральный университет; 660041, Россия, Красноярск, пр. Свободный, д. 79; dlagut1210@gmail.com

Information about the authors:

Olga V. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Professor, Siberian Federal University; 79, Svobodnyy Ave, Krasnoyarsk, 660041, Russia; ovsmirnova71@mail.ru

Darya V. Lagutinskaya, Junior Research Associate, Scientific Research Institute of medical problems of the North; 3G, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; Postgraduate Student, Siberian Federal University; 79, Svobodnyy Ave, Krasnoyarsk, 660041, Russia; dlagut1210@gmail.com