

Получена: 10 июля 2022 / Принята: 10 января 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.025

УДК 616.36-004.2-092:575

ОСОБЕННОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Сауле А. Алиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

Игорь Г. Никитин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Евгений И. Дедов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Ольга А. Эттингер¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Лаура Т. Касым³, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Куанткан А. Жабагин⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Айнур С. Крыкпаева², <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Асем Р. Махатова², <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

Ақжан Б. Жұматай², <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

Асель Э. Какытаева², <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

¹ Кафедра госпитальной терапии № 2 им. акад. Г.И. Сторожакова, Лечебный факультет ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

² НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

³ НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Центр ядерной медицины и онкологии, г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также ее неуклонный рост в последние десятилетия является одной из важных проблем медицинских исследований. Изучение генетической предрасположенности к заболеванию является одной из важных задач по ранней диагностике и профилактике неблагоприятных исходов и смертности.

Цель: Объединить современные сведения о наиболее изученных генетических ассоциациях НАЖБП, которые связаны с восприимчивостью и прогрессированием заболевания.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций (мета-анализы, когортные исследования) в поисковых системах E-Library, PubMed, Google Scholar за 2010-2022 г.г. Также проанализированы несколько публикаций, связанных с данной патологией и содержащих первые сведения о генетических аспектах НАЖБП, опубликованные до 2010 года. Ключевые слова для поиска включали «неалкогольная жировая болезнь печени», «эпидемиология», «генетика», «тяжесть течения». В соответствии с алгоритмом отбора литературы анализу подверглись 145 публикации.

Результаты и выводы: В данном обзоре рассматривается вопрос распространенности НАЖБП, ее генетических предикторов, влияющих на восприимчивость и прогрессирование заболевания. По данным мета-анализов выявлены несколько генов-кандидатов, напрямую коррелирующие с агрессивным течением и неблагоприятным исходом НАЖБП. Необходимы дальнейшие исследования, которые помогут в поисках стратегических направлений с целью снижения заболеваемости среди всех категорий пациентов с данной патологией. Соответственно, избранное направление является одним из трендов мировых медицинских исследований.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, эпидемиология, генетика, тяжесть течения.

Abstract

FEATURES OF GENETIC POLYMORPHISM OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Saule A. Alieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

Evgeny I. Dedov¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Igor G. Nikitin¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Olga A. Ettinger¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Laura A. Pak², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Laura T. Kassym³, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Kuantkan Zhabagin⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Ainur S. Krykpayeva², <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Assem R. Makhatova², <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

Akzhan B. Zhumatay², <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

Assel E. Какытаева², <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

¹ Department of Hospital Therapy N2 named after N.I. academician Storozhakov G.I, MF, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

² NCJSC «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

³ NCJSC «Astana Medical University», Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ Center of Nuclear Medicine and Oncology, Semey c., Republic of Kazakhstan.

Relevance: The global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as its steady increase in recent decades, is one of the important problems of medical research. The study of genetic predisposition to the disease is one of the important tasks for early diagnosis and prevention of adverse outcomes and mortality.

Objective: To bring together current knowledge of the most studied genetic associations of NAFLD that are associated with disease susceptibility and progression.

Search strategy: Research publications (meta-analyses, cohort studies) were searched in search engines E-Library, PubMed, Google Scholar for 2010-2022. Articles of an earlier publication related to this pathology and containing the first information about the genetic aspects of NAFLD published before 2010 were also analyzed. Search keywords included "non-alcoholic fatty liver disease", "epidemiology" "genetics" "severity of course". By sorting similar articles, over 145 publications were included in the analysis.

Results and Conclusions: This review examines the prevalence of NAFLD, its genetic predictors that affect the susceptibility and progression of the disease. Meta-analyses have identified several candidate genes that are directly correlated with the aggressive course and poor outcome of NAFLD. Further studies are needed to help in the search for strategic directions to reduce the incidence among all categories of patients with this pathology. Accordingly, the chosen direction is one of the trends in world medical research.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, epidemiology, genetics, severity of course.

Түйіндеме

БАУЫРДЫҢ АЛКОГОЛЬСІЗ МАЙЛЫ АУРУЛАРЫНЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Сауле А. Алиева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5098-9206>

Игорь Г. Никитин¹, <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Евгений И. Дедов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9118-3708>

Ольга А. Эттингер¹, <https://orcid.org/0000-0002-1237-3731>

Лаура А. Пак², <https://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Лаура Т. Касым³, <https://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Куанткан А. Жабагин⁴, <https://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Айнур С. Крыкпаева², <http://orcid.org/0000-0001-7701-9832>

Асем Р. Махатова², <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

Ақжан Б. Жұматай², <https://orcid.org/0000-0003-4558-5316>

Асель Э. Какытаева², <https://orcid.org/0000-0003-1943-5859>

Академик Г.И. Сторожаков атындағы №2 госпитальдық терапия кафедрасы, Н.И. Пирогов атындағы Ресей Ұлттық Ғылыми-зерттеу медицина университеті, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы;

² «Семей Медицина Университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

³ КеАҚ «Астана медицина университеті», Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Ядролық медицина және онкология орталығы, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының жаһандық таралуы, сондай-ақ оның соңғы онжылдықтардағы тұрақты өсуі медициналық зерттеулердің маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Аурудың генетикалық бейімділігін зерттеу ерте диагностикалау және қолайсыз нәтижелер мен өлімнің алдын алудың маңызды міндеттерінің бірі болып табылады.

Мақсаты: Ауруға бейімділік пен прогрессиямен байланысты генетикалық бірлестіктері туралы қазіргі білімдерді біріктіру.

Іздеу стратегиясы: 2010-2022 жылдарға арналған E-Library, PubMed, Google Scholar іздеу жүйелерінде бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының зерттеу жарияланымдары (мета-талдаулар, когорттық зерттеулер) іздестірілді. Осы патологияға қатысты және 2010 жылға дейін жарияланған генетикалық аспектілері туралы алғашқы ақпаратты қамтитын бұрынғы жарияланымдар талданды. Іздеу кілт сөздері «алкогольсіз майлы бауыр ауруы», «эпидемиология» «генетика» «ауырлығы» Әдебиеттерді іріктеу алгоритміне сәйкес 145 басылым талдаудан өтті.

Нәтижелер мен қорытындылар: Бұл шолу бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының таралуын, оның

аурудың бейімділігі мен прогрессіне әсер ететін генетикалық предикторларын зерттейді. Мета-талдаулар агрессивті ағылуымен және бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының нашар нәтижесімен тікелей байланысты бірнеше кандидат гендерін анықтады. Осы патологиясы бар науқастардың барлық санаттары арасында ауруды азайту үшін стратегиялық бағыттарды іздеуге көмектесу үшін қосымша зерттеулер қажет. Сәйкесінше, таңдалған бағыт әлемдік медициналық зерттеулердегі тенденциялардың бірі болып табылады.

Түйінді сөздер: алкогольсіз майлы бауыр ауруы, эпидемиология, генетика, әрине ауырлығы.

Библиографическая ссылка:

Алиева С.А., Никитин И.Г., Дедов Е.И., Эттингер О.А., Пак Л.А., Касым Л.Т., Жабагин К.Т., Крыкпаева А.С., Махатова А.Р., Жұматай А.Б., Какытаева А.Э. Особенности генетического полиморфизма неалкогольной жировой болезни печени // Наука и Здоровье. 2023. 1(Т.25). С. 209-222. doi 10.34689/SH.2023.25.1.025

Alieva S.A., Nikitin I.G., Dedov E.I., Ettinger O.A., Pak L.A., Kassym L.T., Zhabagin K., Krykpayeva A.S., Makhatova A.R., Zhumatay A.B., Kakytaeva A.E. Features of genetic polymorphism of non-alcoholic fatty liver disease // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 209-222. doi 10.34689/SH.2023.25.1.025

Алиева С.А., Никитин И.Г., Дедов Е.И., Эттингер О.А., Пак Л.А., Касым Л.Т., Жабагин К.Т., Крыкпаева А.С., Махатова А.Р., Жұматай А.Б., Какытаева А.Э. Бауырдың алкогольсіз майлы ауруларының генетикалық полиморфизмінің ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 209-222. doi 10.34689/SH.2023.25.1.025

Актуальность

В течение последних десятилетий в мире наблюдается неуклонный рост заболеваний метаболического генеза, среди которых особое место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Мета-анализ недавних эпидемиологических исследований показывает, что общая распространенность НАЖБП в мире составляет 32,4% (95%ДИ 29,9-34,9)[65].

Тенденция к увеличению распространенности прослеживается на протяжении последних 7 лет: с 25,24% (95% ДИ: 22,10-28,65) в 2016г [143] до 29,8% (95% ДИ 28,6-31,1) в 2019г. [86].

Согласно исследованиям российских ученых, распространенность НАЖБП продолжает неуклонно расти. [4]

В России, по данным клинико-эпидемиологического исследования DIREG 2 (регистр заболевания НАЖБП), проводившегося в разные годы, ученые указывают на рост распространенности НАЖБП: с 27,0% в 2007г до 37,3% в 2014г. [1, 2].

Актуальность данной проблемы возрастает по мере роста распространенности НАЖБП среди пациентов всех возрастов. Многие исследования доказывают, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являются артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и гиперхолестеринемия. [143, 112]. В исследовании Mariana Lazo et al., отмечено, что печень с жировой дистрофией особенно предрасположена к экзогенным повреждениям (вирусным, токсическим и др.) [88].

Наряду с глобальным ростом распространенности НАЖБП, пандемия COVID-19-инфекции существенно усугубила ситуацию.

Коронавирусная инфекция стала важным фактором, определяющим течение и исходы хронических заболеваний [36, 27]. Именно пациенты, имеющие

тяжелую соматическую патологию, имели наиболее высокий риск негативных исходов в течение пандемии [40]. При заболевании печени наблюдалось превышение риска заболевания, госпитализации и смерти, связанных с COVID-19 [41, 90].

Цель: Объединить современные сведения о наиболее изученных генетических ассоциациях НАЖБП, которые связаны с восприимчивостью и прогрессированием заболевания.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций (мета-анализы, когортные исследования) в поисковых системах e-Library, PubMed, Google Scholar за 2010-2022 г.г. Также проанализированы несколько публикаций, связанных с данной патологией и содержащих первые сведения о генетических аспектах НАЖБП, опубликованные до 2010 года. Ключевые слова для поиска включали «неалкогольная жировая болезнь печени «эпидемиология» «генетика»» «тяжесть течения». В соответствии с алгоритмом отбора, анализу подверглись 145 публикаций. **Критерии включения:** статьи по вопросу эпидемиологии и генах кандидатах неалкогольной жировой болезни печени за последние 10 лет. **Исключены** схожие статьи, также публикации о других патологиях печени.

Алгоритм отбора: Поиск и отбор публикаций – (n-167), из них исключены дублирующиеся (n-22) статьи, включены в анализ 145 публикаций.

Результаты поиска

Согласно многочисленным исследованиям предиктором более высокого риска неблагоприятных исходов была и остается неалкогольная жировая болезнь печени [4,16,20,60]. Данные мета анализа многих исследований подтверждают вывод о наличии генетических полиморфизмов и связью к восприимчивости и прогрессированию жирового гепатоза [59, 60].

Распространенность НАЖБП, как известно, разнообразна в различных регионах и зависит от этнической принадлежности. Так, по данным

зарубежного исследования в США самая высокая распространенность НАЖБП отмечена среди латиноамериканцев, затем у американцев европейского происхождения и более низкая характерна для афроамериканцев [113]. За последние 17 лет заболеваемость в США среди взрослого населения выросла в 5 раз, а среди молодых американцев в возрасте 18-39 лет заболеваемость выросла в 7 раз. Наряду с этим, НАЖБП была независимым фактором риска возникновения метаболического синдрома (МС) и смерти. [113, 85, 128]

Высокая распространенность НАЖБП фиксировалась на Ближнем Востоке и в Южной Америке, самая низкая в Африке. [59].

Во время общих медицинских осмотров 1948 взрослых в Китае выявлена распространенность НАЖБП в 35,5%. [99]. По данным гистологических исследований печени [56], а также повышенному стеатозу печени и распространенности ИР [20] по сравнению с европеоидами у азиатов выявлена повышенная частота стеатоза печени, что позволяет предположить, что эта этническая принадлежность может быть подвержена риску НАЖБП [66].

Согласно прогнозам Всемирного атласа ожирения 2022 года, к 2030 г. во всем мире, число людей, страдающих ожирением и избыточным весом, возрастет до более чем 1 миллиарда, поэтому ожидается, что заболеваемость НАЖБП будет увеличиваться с ростом уровня ожирения среди населения. К тому же прогнозируется, что НАЖБП станет наиболее частым показанием к трансплантации печени в западных странах [99, 56, 20, 66, 129].

Клинические особенности течения НАЖБП варьируют в широких пределах: от малосимптомных проявлений (стеатоз) до более тяжелого течения заболевания с развитием фиброза (стеатогепатит), а в дальнейшем и цирроза печени (ЦП). [1][2] Таким образом, более агрессивному течению НАЖБП способствует наличие воспаления по результатам биопсии, ожирение, сахарный диабет 2 типа и генетическая предрасположенность. [8, 100, 127, 60, 37, 132, 28, 139].

В настоящее время в литературе представлены данные по наиболее изученным генным ассоциациям и эпигенетическим факторам, способствующим повышению восприимчивости и прогрессированию НАЖБП.

Среди генов - кандидатов наиболее изученными генами, которые регулируют метаболизм липидов в печени, являются PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7 и GCKR. [60, 37, 132].

Тяжесть течения неалкогольной жировой болезни печени во многом обусловлена проявлением фенотипа, как результат взаимодействия факторов окружающей среды и генетического статуса. Исследования показывают, что как генетические факторы, так и факторы окружающей среды имеют важное значение для возникновения и развития НАЖБП, поскольку ее прогрессирование представляет собой многофакторный и многоэтапный процесс.

Многочисленные генетические и эпидемиологические исследования убедительно

доказывают наследуемость характерных признаков НАЖБП и идентифицируют генные локусы, связанные с прогрессированием заболевания. [1, 2, 68, 85, 86, 88, 99].

Наследуемость

Недавние клинические исследования с участием членов семьи показывают, что родственники первой линии подвержены более высокому риску развития НАЖБП, что свидетельствует о генетической предрасположенности к заболеванию [126, 75]. Семейный анамнез считается фактором риска развития стеатоза печени даже у метаболически здоровых людей [76]. Проведенные близнецовые исследования доказывают, что генетический фон и наличие факторов риска метаболического синдрома определяет предрасположенность к НАЖБП и прогрессированию фиброза [91, 30]. Генетические факторы стеатоза печени, фиброза и показателей активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови были сильнее у монозиготных, чем у бизиготных близнецов, что подтверждает значимость генотипа в проявлении признаков НАЖБП [76, 21].

Первое полногеномное ассоциативное исследование (GWAS), проведенное при НАЖБП, показало, что наблюдаемые различия в накоплении содержания жира в печени и предрасположенности к НАЖБП может быть частично объяснено генетическим статусом индивидуумов [114]. С тех пор многочисленные эпигенетические и генетические исследования, включая GWAS и исследования генов-кандидатов, убедительно доказывают вывод о наличии индивидуальной предрасположенности к НАЖБП в соответствии с генетическими особенностями [37, 132, 68].

Генные локусы

Различные варианты генов, участвующих в клеточном метаболизме липидов в печени, определяют генетические факторы риска НАЖБП. Наиболее значимыми локусами, влияющими на НАЖБП, являются PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 и HSD17B13 (таблица 1).

Пататин-подобный фосфолипазный домен (PNPLA3)

Этот ген кодирует фермент, который экспрессируется, в основном, в жировой ткани, сетчатке и печени [61, 142]. В печени PNPLA3 экспрессируется в гепатоцитах и звездчатых клетках печени в мембранах липидных капель, где он регулирует метаболизм липидов и ретинола соответственно [108, 48]. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) (rs738409) в пататин-подобном фосфолипазном домене, содержащем белок 3 (PNPLA3) был впервые идентифицирован в 2008 году в ходе двух независимых исследований независимого генома.

PNPLA3 rs738409 C > G SNP представляет собой миссенс-вариант, который приводит к замене цитозина на гуанозин и, в конечном итоге, к неправильному кодированию метионина, а не изолейцина в положении 148. Ген PNPLA3 расположен на хромосоме 22 человека (chr22q13.31).

PNPLA3 кодирует белок, известный как адипонутрин (ADPN). Этот белок экспрессируется в адипоцитах и гепатоцитах. Кодированный белок обладает активностью ретинолэстеразы и обеспечивает секрецию ретинола из

гепатоцитов, в то время как мутация индуцирует внутриклеточную задержку этого соединения.

Со времени своего первого обнаружения в 2008 г. GWAS, данный вариант PNPLA3 I148M объясняет генетическую предрасположенность к накоплению триглицеридов в печени и тенденцию к НАЖБП у пациентов разной национальности [114]. С тех пор вариант PNPLA3 I148M тщательно изучался при заболеваниях печени [142,131,130,134,136,125]. При

НАЖБП аллель I148M доказано ассоциирован с тяжестью заболевания и предсказывает смертность [119,115,79,133,16].

Член 2 трансмембранного суперсемейства 6 (TM6SF2)

TM6F2 — это белок, который в основном экспрессируется в печени и тонком кишечнике, где он регулирует внутриклеточный транспорт и секрецию ЛПОНП и холестерина [92,103].

Таблица 1.

Гены, ассоциированные с патогенезом и прогрессированием НАЖБП.

(Table 1. Genes associated with the pathogenesis and progression of NAFLD).

Ген	Экспрессия в тканях	Функция	Основные мутации/ варианты	Эффект
PNPLA3	Печень, жировая ткань и сетчатка	Ремоделирование липидных капель. Липидный обмен [61,142]	Нонсенс-мутации: rs738409 C>G/ pI 148M [114]	↑ частоты НАЖБП, НАСГ, фиброз, ГЦК [131,130,134,136,125]
TM6SF2	Печень и тонкий кишечник	Перенос и секреция ЛОНП и холестерина [92,103]	Мутации потери функции: rs58542926 C>T/ pE 167K [67]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз [93,105,42]
GCKR	В основном печень	Регуляция липогенеза de novo. Гомеостаз глюкозы в крови [9]	Нонсенс-мутации: rs1260326 C>T/ pP 446L и rs780094 C>T/intronic [124]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз [124,62,105,69]
MBOAT7	Во всех тканях, более в печени	Ремоделирование фосфатидилинозитола [22]	Мутации с потерей функции: rs641738 (C>T)/? [94]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз [94,31]
HSD17B13	Во всех тканях, более в печени	Ремоделирование липидных капель. Метаболизм ретинола [117]	Мутации с потерей функции: rs72613567 A>T/интрон и rs143404524/сдвиг рамки [95,7,63,107,42]	Защитный эффект. ↓ НАЖБП, НАСГ, фиброз, ГЦК [95,7,63,107,42]
IGFBP2	Преимущественно печень и почки	Транспорт факторов ИФР [10]	Гиперметилирование. Сниженная экспрессия. [77]	↑ НАЖБП [10]
PGC1α	Мышцы, печень, жировая ткань и почки	Энергетический обмен и митохондриальный биогенез [123]	Гиперметилирование. Гистоновое гипометилирование. Уменьшенное выражение [123]	↑ НАЖБП, НАСГ [123]
SIRT1	Во всех тканях	Гистондеацетилаза. Регулирует несколько генов, участвующих в контроле метаболизма [32]	Уменьшенное выражение [34]	↑ НАЖБП [34,87]
miR-122	Во всех тканях, более в печени	Регуляция липидного обмена и фиброгенеза [47,38,73]	Снижение экспрессии в печени [29]	↑ НАЖБП, НАСГ, фиброз, ГЦК [106,12]
miR-34	Во всех тканях	Регулирует липофагию. Отрицательно регулирует SIRT1 [33]	Сверхэкспрессия в печени [33]	↑ НАЖБП [33]

Точная молекулярная функция этого белка требует дополнительных исследований, но данные *in silico* предполагают его каталитическую активность в качестве стеролизомеразы [94]. В печени этот белок экспрессируется гепатоцитами, где локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи.

Актуальность этого локуса при НАЖБП была подтверждена в 2014 г. исследованием ассоциаций по всему экзому, в ходе которого был идентифицирован миссенс-вариант rs58542926 C>T, который кодирует мутант TM6FS2 E167K [67]. В этом исследовании авторы показали, что носители этого SNP имели

повышенное содержание жира в печени и АЛТ в сыворотке, но сниженные уровни циркулирующего холестерина ЛПНП и триглицеридов независимо от этнической принадлежности. Они ясно показали, что вариант TM6FS2 E167K связан с потерей функции, поскольку уровни экспрессии белка в гепатоцитах были ниже *in vitro*. В том же направлении сверхэкспрессия TM6SF2 уменьшала стеатоз клеток печени [92]. Вариант TM6SFS2 E167K связан с измененным синтезом основных липидов ЛПОНП из полиненасыщенных жирных кислот [81] и нарушением секреции крупных ЛПОНП, богатых триглицеридами [17, 64]. Нарушение

производства и секреции ЛПОНП и холестерина гепатоцитами приводит к повышенному накоплению жира в печени и приводит к уже известному повреждению печени и прогрессированию заболевания при НАЖБП [120]. TM6SF2 E167K был связан с широким спектром заболеваний печени [93,78,104,42]. Однако, в отличие от большинства пациентов с НАЖБП, носители мутантной версии TM6SF2 защищены от риска сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку у них снижен уровень циркулирующего холестерина и липидов, поскольку они накапливаются в печени [35].

Регулятор глюкокиназы (GCKR)

Этот ген экспрессируется в печени позвоночных и кодирует белок, который действует как аллостерический ингибитор глюкокиназы (GCK), фермента, ответственного за гомеостаз глюкозы в крови. GCK активируется повышением уровня глюкозы в воротной вене и катализирует начало гликолитического пути путем фосфорилирования поступающей в клетку глюкозы [9]. GCK выполняет двойную функцию, стимулируя секрецию инсулина в островковых β -клетках поджелудочной железы и индуцируя синтез гликогена гепатоцитами [96]. Гепатоциты помогают регулировать уровень глюкозы в крови, потребляя ее после еды или производя и высвобождая эндогенную глюкозу во время периода голодания [25]. Следовательно, необходима строгая регуляция активности GCK в гепатоцитах для обеспечения гомеостаза глюкозо-системы, что является основной функцией GCKR. В то же время активность GCKR повышается фруктозо-6-фосфатом (F6P), но подавляется F1P.

Вариант потери функции rs1260326 C>T SNP, который кодирует белок P446L GCKR, связан со стеатозом печени и риском НАЖБП даже у детей и подростков с ожирением [124] и НАСГ-ГЦК [69]. Другой вариант GCKR (rs780094 C>T, вариант интрона) был связан с высокими уровнями триглицеридов, развитием НАЖБП и тяжестью фиброза печени, что подтверждает значимость статуса гена GCKR в заболевании [62,105]. Совокупные варианты генов в GCKR и других генах приводят к повышенной восприимчивости и прогрессированию НАЖБП и метаболического синдрома [135,51].

Связанный с мембраной домен О-ацетилтрансферазы, содержащий 7 (MBOAT7)

Экспрессия гена MBOAT7 дает фермент лизофосфатидилинозитол (LPI) ацилтрансферазный белок эндомембраны, участвующий в метаболизме липидов в печени [22] который катализирует выработку фосфатидилинозитола (PI), компонента клеточных мембран. GWAS впервые идентифицировал вариант MBOAT7 rs641738 C>T как локус риска в патогенезе цирроза, вызванного алкоголем [94]. Более поздние исследования связали этот вариант гена с предрасположенностью к развитию НАЖБП и тяжестью заболевания во всем спектре [94,31]. Экспрессия MBOAT7 снижена как у людей с ожирением, так и у грызунов, получающих пищу с высоким содержанием жиров, а у мышей MBOAT7 KO развиваются стеатоз, воспаление печени, гибель клеток гепатоцитов и повышенная экспрессия генов, связанных с фиброзом,

из-за измененных уровней PI и LPI в печени. печень [52]. Интересно, что в недавнем исследовании описано, что накопление жира в печени у лиц, несущих дефект MBOAT7, может быть объяснено усиленным синтезом триглицеридов из-за повышенного оборота PI [132].

17-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 13 (HSD17B13)

Этот ген кодирует ретинолдегидрогеназу, которая участвует в передаче сигналов стероидных гормонов, а также в метаболизме желчных кислот и липидов [117]. HSD17B13 экспрессируется в гепатоцитах печени, где он локализован в их липидных каплях [53].

Недавно было описано, что несколько полиморфизмов, включая rs72613567, rs143404524 и rs62305723, играют защитную роль в повреждении печени, поскольку они связаны со снижением уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови, снижением риска повреждения печени, прогрессированием в сторону ГЦК и связанных с печенью заболеваний. смертность при алкогольном и неалкогольном поражении печени [95,7,63,107,42]. Эти SNP вводят различные генные вариации сплайсинга, что приводит к укороченным или стабильным белкам HSD17B13 с заметной потерей ферментативной активности. В отличие от ранее описанных локусов, похоже, что защитная роль HSD17B13 при повреждении печени больше связана с метаболизмом ретинола, воспалением и фиброгенезом, чем с накоплением липидов в печени. Эти данные свидетельствуют о том, что усилия, направленные на снижение экспрессии HSD17B13, могут быть полезными у пациентов с заболеваниями печени. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы охарактеризовать точную роль этого гена.

Эпигенетические факторы

Хотя причинная роль определенных локусов и патогенеза НАЖБП неоспорима, становится ясно, что рост распространенности НАЖБП нельзя объяснить исключительно вкладом экологических и генетических факторов. Эпигенетика, представляющая собой обратимое и наследуемое изменение экспрессии генов без модификации основной нуклеотидной последовательности, служит механистическим связующим звеном в этом явлении (таблица 1). На самом деле, появляется все больше доказательств того, что эпигенетика играет решающую роль в патогенезе и прогрессировании НАЖБП [57].

Мы можем найти примеры эпигенетики на основе НАЖБП уже в эмбриональном развитии. Ожирение матери, диабет или западная диета [13] приводят к неблагоприятной внутриутробной среде, в которой митохондриальная функция печени плода подвержена повреждению. Это воздействие вызывает метаболическое перепрограммирование плода посредством эпигенетических механизмов, способствуя пожизненному риску НАЖБП и, вероятно, утяжеляя и раннее начало заболевания у детей [13]. Например, как показано на мышах [118], приматах [6], а также на людях [23, 141], родительская среда, пищевые привычки, образ жизни и поведение приводят к значительным изменениям структуры эпигенома и хроматина потомства, что коррелирует с развитием НАЖБП. Интересно, что есть данные о том, что эти

эффекты можно предотвратить с помощью физических упражнений матери [74] или даже бариатрической хирургии [128,45], что указывает на значительный потенциал терапевтического вмешательства [14], тема, которая далее рассматривается в *Sodum et al.* [116].

Метилирование ДНК

Связь между метилированием ДНК и метаболическими заболеваниями широко изучалась [83]. Количество данных, доступных при НАЖБП, также быстро увеличивалось с годами [54]. НАЖБП в основном связана с гипометилированием [134], что, скорее всего, вызвано дисбалансом поступления доноров метила (снижение уровня фолиевой кислоты), как предполагалось при СД2 [101]. Несколько исследований в поддержку этой гипотезы показали, что диета с низким содержанием доноров метила может индуцировать НАЖБП у мышей [110]. Например, это явление можно предотвратить в моделях индукции диетической НАЖБП с помощью добавок метилдонора [24], что подчеркивает роль гипометилирования в стеатозе печени. Кроме того, известно, что некоторые из этих генов, транскрипция которых зависит от метилирования ДНК при НАЖБП, коррелируют с тяжестью заболевания. Гены, участвующие в фиброгенезе, такие как TGF- β 1, коллаген 1A1 и фактор роста тромбоцитов (PDGF), были гипометилированы, и их экспрессия повышалась на более тяжелых стадиях прогрессирования НАЖБП, что указывает на риск развития фиброза [97, 110].

Хотя эффектом, наблюдаемым при НАЖБП, является гипометилирование, можно найти несколько интересных примеров гиперметилированных генов со сниженной экспрессией. Инсулиноподобный белок, связывающий фактор роста (IGFBP)-2, часто репрессируется у пациентов с НАЖБП и НАСГ посредством метилирования [10]. Интересно, что в моделях диетической индукции НАЖБП Создание IGFBP2 предшествует началу развития стеатоза печени, когда мыши были еще метаболически стабильны, что указывает на его потенциал в качестве индикатора риска развития заболевания печени [10]. Снижение циркулирующих уровней IGFBP2 наблюдалось у взрослых с ожирением [57], а состояние его гиперметилирования коррелировало с риском развития СД2 [13], что позволяет предположить, что диетозависимый эпигенетический статус IGFBP2 может играть роль в патогенезе и взаимосвязи между этими заболеваниями.

Другим ярким примером гиперметилированного гена при НАЖБП является гамма-коактиватор рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC)-1 α , основной регулятор различных аспектов энергетического метаболизма, особенно окисления жирных кислот и митохондриального биогенеза, которые являются факторами, участвующими в прогрессировании стеатоза печени. У пациентов с НАЖБП снижена экспрессия PGC1 α из-за метилирования промотора, что коррелирует с дефектами митохондриальной ДНК и ИК [16]. Следует отметить, что экспрессия PGC1 α у плода и новорожденного снижается из-за питания матери, богатого жирами, и высокого ИМТ соответственно [74,

44], что указывает на важность внутриутробной среды и поддерживает гипотезу перепрограммирования плода.

Сиртуин 1

Сиртуин 1 (SIRT1) представляет собой гистондеацетилазу, которая традиционно связана с регуляцией метаболизма в печени [32]. Фактически сниженные уровни этого белка были обнаружены как у животных моделей, так и у пациентов с НАЖБП [34, 87]. Точно так же репрессии SIRT1 в печени мыши достаточно, чтобы вызвать стеатоз печени [58], эффект, который может быть опосредован ключевыми регуляторами гликолиза и липолиза, рецептором, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR)- γ и PPAR- α , поскольку делеция Sirt1 нарушает их функции [89, 111]. В совокупности эти результаты подчеркивают важность эпигенетического контроля основных регуляторов метаболизма, таких как ChREBP или PPAR γ , и нарушения этой регуляции в патогенезе НАЖБП.

МикроРНК

Известно, что микроРНК регулируют множественные биологические пути, участвующие в патогенезе НАЖБП, такие как поглощение липидов, липогенез *de novo*, окисление липидов и экспорт липидов в печень, апоптоз, пролиферацию клеток или фиброз [46]. На самом деле, по крайней мере, дюжина miRNAs тесно связана с развитием НАЖБП, хотя точный механизм, посредством которого некоторые из них вносят свой вклад в заболевание, до сих пор плохо изучен [84]. Поскольку гибель клеток увеличивается с прогрессированием стеатогепатита, некоторые микроРНК высвобождаются либо непосредственно, либо упакованы в экзосомы в кровоток, что также делает их потенциальными биомаркерами статуса НАЖБП [45, 55].

miR-33a и miR-33b, например, негативно регулируют уровни АТФ-связывающего кассетного переносчика 1 (ABCA1), который контролирует биогенез липопротеинов высокой плотности, тем самым способствуя повышению уровня циркулирующих ЛПОНП и триглицеридов [71]. В случае miR-34 известно, что она сверхэкспрессируется у пациентов с НАЖБП, где она нацелена на SIRT1, деацетилазу, участвующую в регуляции энергетического гомеостаза, как уже упоминалось [33]. Кроме того, miR-34 может подавлять липофагию за счет снижения митохондриального окисления, способствуя таким образом накоплению липидов в печени [5]. miR-122, с другой стороны, является наиболее распространенной микроРНК в печени, составляя 70% пула микроРНК. Его снижение было связано со стеатогепатитом и последующим прогрессированием в фиброз за счет усиления липогенеза и нарушения секреции липидов у пациентов и животных моделей [47, 29]. На самом деле miR-122 регулирует экспрессию важнейших генов метаболизма липидов, таких как ацетил-КоА-карбоксилаза 2 (ACC2), ChREBP, PPAR γ , PPAR α или SREBP [47,38,73]. Кроме того, в отличие от уровней в печени, уровни miR-122 в сыворотке были выше у пациентов с НАЖБП, чем в здоровой контрольной группе, и дополнительно повышались у пациентов с НАСГ, что указывает не только на важную роль этой микроРНК в патогенезе

НАЖБП, но и на ее потенциал, как биомаркер повреждения печени [106,12].

Выводы: В целом было определено, что развитие неалкогольной жировой болезни печени связано с наличием широкого комплекса различных генетических влияний, увеличивающих степень риска. Данные аспекты охватывают липидный обмен, в том числе липогенез, регуляцию переноса и секреции липидов, метаболизм различных факторов регуляции липидного обмена и их транспорт, функционирование митохондрий и другие метаболические механизмы.

Учитывая обстоятельства пандемии, охватившей большую часть земного шара в недавнем прошлом, также неуклонный рост метаболических рисков и осложнений на фоне повышения заболеваемости неалкогольной жировой болезнью печени за последние десятилетия в мире, вопросы ее ранней неинвазивной диагностики становятся весьма актуальными. Предстоят дальнейшие исследования [145] в данном направлении, которые помогут в оптимизации ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, тем самым снизив риски неблагоприятных исходов и осложнений.

Соответственно, избранное направление является одним из трендов мировых медицинских исследований.

Вклад авторов. Все авторы в равной мере принимали участие в поиске и проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Финансирование: не проводилось.

Сведения о публикации: Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрение другими издательствами.

Литература:

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. 24(4). С. 32-8. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429>. (Дата обращения: 16.02.2022)
2. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. 21(9). С.33-56. doi:10.15829/1728-8800-2022-33-56
3. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // Архивъ внутренней медицины. 2020. 10(3). С.188-197. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197
4. Теплюк Д.А., Семенистая М.Ч., Сороколетов С.М., Лазебник Л.Б., Павлов Ч.С. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. 192(8). С. 167–174. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174
5. Топчий Т.Б., Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Особенности состояния кишечника на фоне новой коронавирусной инфекции // Терапевтический архив. 2022. 92(7). С.920–926. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201768
6. Aagaard-Tillery K.M., Grove K., Bishop J., Ke X., Fu Q., McKnight R., Lane R.H. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: Maternal diet modifies the primate fetal epigenome // J. Mol. Endocrinol. 2008. 41, 91–102. doi:10.1677/JME-08-0025. Epub 2008 May 30.
7. Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H., Xin Y., Schurmann C., Stevis P., Liu Y., Kozlitsina J., Stender S., Wood G.C., et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease // N. Engl. J. Med. 2018 Mar 22. 378(12):1096-1106. doi:10.1056/NEJMoa1712191.
8. Adams L. a et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort stud. DOI:10.1053/j.gastro.2005.04.014
9. Agius L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism // Biochem. J. 2008. 414, 1–18. DOI:10.1042/BJ20080595
10. Ahrens M., Ammerpohl O., von Schonfels W., Kolarova J., Bens S., Itzel T., Teufel A., Herrmann A., Brosch M., Hinrichsen H., et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery // Cell Metab. 2013 Aug 6. 18(2):296-302. doi:10.1016/j.cmet.2013.07.004.
11. Basu Ray 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, 1111–1124. DOI:10.1002/hep.29273
12. Becker P.P., Rau, M., Schmitt J., Malsch C., Hammer C., Bantel H., Mullhaupt B., Geier A. Performance of Serum microRNAs -122, -192 and -21 as Biomarkers in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis // PLoS ONE 201 e0142661. DOI:10.1371/journal.pone.0142661
13. Baker P.R., Friedman J.E. Mitochondrial role in the neonatal predisposition to developing nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Investig. 2018. 128, 3692–3703. DOI: 10.1172/JCI120846
14. Bayoumi A., Gronbaek H., George J., Eslam M., The Epigenetic Drug Discovery Landscape for Metabolic-associated Fatty Liver Disease // Trends Genet. TIG 2020, 36, 429–441. doi:10.1016/j.tig.2020.03.003.
15. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M., Gloyd A.L. The P446L variant in GSKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver // Hum. Mol. Genet. 2009, 18, 4081–4088. doi: 10.1093/hmg/ddp357. Epub 2009 Jul 30.
16. Bianco C., Jamialahmadi O., Pelusi S., Baselli G., Dongiovanni P., Zanoni I., Santoro L., Maier S., Liguori A., Meroni M., et al. Non-invasive stratification of hepatocellular carcinoma risk in non-alcoholic fatty liver using polygenic risk scores // J. Hepatol. 2020, 74, 775–782. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.024. Epub 2020 Nov 25.
17. Boren J., Adiels M., Bjornson E., Matikainen N., Soderlund S., Ramo J., Stahlman M., Ripatti P., Ripatti S.,

- Palotie A., et al. Effects of TM6SF2 E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans // JCI Insight. 2020, 5, e144079. doi: 10.1172/jci.insight.144079.
18. Bricambert J., Alves-Guerra M.C., Esteves P., Prip-Buus C., Bertrand-Michel J. et al. The histone demethylase Phf2 acts as a molecular checkpoint to prevent NAFLD progression during obesity // Nat. Commun. 2018, 9, 2092. doi: 10.1038/s41467-018-04361-y.
19. Bricambert J., Miranda J., Benhamed F., Girard J., Postic C., Dentin R., Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice // J. Clin. Invest. 2010, 120, 4316–4331. doi: 10.1172/JCI41624. Epub 2010 Nov 15.
20. Brouwers MCGJ., Simons N., Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for // Diabetologia. 2020. 63: 253–260. doi: 10.1007/s00125-019-05024-3.
21. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: Impact of ethnicity // Hepatology. 2004, 40, 1387–1395. doi: 10.1002/hep.20466.
22. Caddeo A., Jamialahmadi, O., Solinas G., Pujia A., Mancina R.M., Pingitore P., Romeo S. MBOAT7 is anchored to endomembranes by six transmembrane domains // J. Struct. Biol. 2019, 206, 349–360. doi: 10.1016/j.jsb.2019.04.006. Epub 2019 Apr 5.
23. Cartier J., Smith T., Thomson J.P., Rose C.M., Khulan B., Heger A. et al. Investigation into the role of the germline epigenome in the transmission of glucocorticoid-programmed effects across generations // Genome Biol. 2018. 19, 50. DOI: 10.1186/s13059-018-1422-4
24. Cordero P., Campion J., Milagro F.I., Martinez J.A. Transcriptomic and epigenetic changes in early liver steatosis associated to obesity: Effect of dietary methyl donor supplementation // Mol. Genet. Metab. 2013, 110, 388395. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.022
25. Choi J.M., Seo M.H., Kyeong H.H., Kim E., Kim H.S. Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013, 110, 10171–10176. DOI: 10.1073/pnas.1300457110
26. Chen W., Chang B., Li L., Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease // Hepatology 2010, 52, 1134–1142. DOI: 10.1002/hep.23812
27. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., Cameron S.J., Chan T., Harding C.V., Kwon D.H. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside // Circ Res. 2021 Apr 16. 128(8):1214-1236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.
28. Chen X., Zhou P., De L., Li B., Su S. The roles of transmembrane 6 superfamily member 2 rs58542926 polymorphism in chronic liver disease: A meta-analysis of 24,147 subjects. 2019 Aug. 7(8): e824. doi: 10.1002/mgg3.824.
29. Cheung O., Puri P., Eicken C., Contos M.J., Mirshahi F., Maher J.W., Kellum J.M., Min H., Luketic V.A., Sanyal A.J., Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression // Hepatology. 2008, 48, 1810–1820. doi: 10.1002/hep.22569.
30. Cui J., Chen C.H., Lo M.T., Schork N., Bettencourt R., Gonzalez M.P., Bhatt A., Hooker J., Shaffer K., Nelson K.E., et al. Shared genetic effects between hepatic steatosis and fibrosis: A prospective twin study // Hepatology. 2016. 64, 1547–1558.
31. Donati B., Dongiovanni P., Romeo S., Meroni M., McCain M., Miele L., Petta S., Maier S., Rosso C., De Luca L., et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals // Sci. Rep. 2017, 7, 4492. doi: 10.1038/s41598-017-04991-0.
31. Donati B., Motta B.M., Pingitore P., Meroni M., Pietrelli A., Alisi A., Petta S., Xing C., Dongiovanni P., del Menico B., et al. The rs2294918 E434K variant modulates patatin-like phospholipase domain-containing 3 expression and liver damage // Hepatology. 2016, 63, 787–798. doi: 10.1002/hep.28370. Epub 2016 Jan 14.
32. Ding R.B., Bao J., Deng C.X. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases // Int. J. Biol. Sci. 2017, 13, 852–867. doi: 10.7150/ijbs.19370. eCollection 2017.
33. Ding J., Li M., Wan X., Jin X., Chen S., Yu C., Li Y. Effect of miR-34a in regulating steatosis by targeting PPARalpha expression in nonalcoholic fatty liver disease // Sci. Rep. 2015. 5, 13729. doi: 10.1038/srep13729.
34. Deng X.Q., Chen L.L., Li N.X. The expression of SIRT1 in nonalcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet in rats // Liver Int. 2007. 27, 708–715. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01497.x.
35. Dongiovanni P., Petta S., Maglio C., Fracanzani A.L., Pipitone R. et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease // Hepatology. 2015, 61, 506–514. doi: 10.1002/hep.27490.
36. Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., Javed H., Junaid K., Abdalla A.E., Abosalif K.O.A., Ahmed Z., Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients // J Infect Public Health. 2020 Dec. 13(12):1833-1839. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.014.
37. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact // J Hepatol. 2018 Feb. 68(2):268–279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003. Epub 2017 Nov 6.
38. Esau C., Davis S., Murray S.F., Yu X.X., Pandey S.K., Pear M., Watts L., Booten S.L., Graham M., McKay R. et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting // Cell Metab. 2006, 3, 87–98. doi: 10.1016/j.cmet.2006.01.005.
39. Fuchsberger C., Flannick J., Teslovich T.M., Mahajan A., Agarwala V., Gaulton K.J., Ma C., Fontanillas P., Moutsianas L., McCarthy D.J., et al. The genetic architecture of type 2 diabetes // Nature 2016, 536, 41–47. doi: 10.1038/nature18642. Epub 2016 Jul 11.
40. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L., Fu W., Li W., Liang H.L., Cao Y.Y., Yan Q., Cao C., Gao H.Y., Brügger M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Akdis M., Akdis C.A. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review // Allergy. 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657
41. Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N., Viazis N., Liatsos

- C., Mantzaris G.J. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract // *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21. 26(31):4579-4588. doi: 10.3748/wjg.v26.i31.4579.
42. Gellert-Kristensen H., Richardson T.G., Davey Smith G., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population // *Hepatology* 2020, 72, 845–856. doi: 10.1002/hep.31238.
43. Gellert-Kristensen H., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A., Stender S. High Risk of Fatty Liver Disease Amplifies the Alanine Transaminase-Lowering Effect of a HSD17B13 Variant // *Hepatology* 2020, 71, 56–66. doi: 10.1002/hep.30799. Epub 2019 Aug 9.
44. Gemma C., Sookoian S., Alvarinas J., Garcia S.I., Quintana L., Kanevsky D., Gonzalez C.D., Pirola C.J. Maternal pregestational BMI is associated with methylation of the PPARGC1A promoter in newborns // *Obesity* 2009, 17, 10321039. doi:10.1038/oby.2008.605. Epub 2009 Jan 15.
45. Guenard F., Deshaies Y., Cianflone K., Kral J.G., Marceau P., Vohl M.C. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013, 110, 11439–11444. doi: 10.1073/pnas.1216959110. Epub 2013 May 28.
46. Gjorgjieva M., Sobolewski C., Dolicka D., Correia de Sousa M., Foti M. miRNAs and NAFLD: From pathophysiology to therapy // *Gut* 2019, 68, 2065–2079. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318146. Epub 2019 Jul 12.
47. Hsu S.H., Wang B., Kota J., Yu J., Costinean S., Kutay H., Yu L., Bai S., La Perle K., Chivukula R.R., et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver // *J. Clin. Investig.* 2012, 122, 2871–2883. doi: 10.1172/JCI63539. Epub 2012 Jul 23.
48. He S., Mc Phaul C., Li J.Z., Garuti R., Kinch L., Grishin N.V., Cohen J.C., Hobbs H.H. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis // *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 6706–6715. doi: 10.1074/jbc.M109.064501. Epub 2009 Dec 23.
49. 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. USA* 2010, 107, 7892–7897. doi: 10.1073/pnas.1003585107.
50. Huang Y., Cohen J.C., Hobbs H.H. Expression and characterization of a PNPLA3 protein isoform (I148M) associated with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 37085–37093. DOI: 10.1074/jbc.M111.290114
51. Hernaez R., McLean J., Lazo M., Brancati F.L., Hirschhorn J.N., Borecki I.B., Harris T.B., Nguyen T., Kamel I.R. et al. Genetics of Obesity-Related Liver Disease C. Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2013, 11, 1183–1190. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.011.
52. Helsley R.N., Varadharajan V., Brown, A.L., Gromovsky, A.D., Schugar, R.C., Ramachandiran I., Fung K., Kabbany M.N., Banerjee R., Neumann C.K. et al. Obesity-linked suppression of membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7) drives non-alcoholic fatty liver disease // *eLife* 2019, 8, e49882. doi: 10.7554/eLife.49882.
53. Horiguchi Y., Araki M., Motojima K. 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 13 is a liver-specific lipid droplet-associated protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 370, 235–238. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.03.063. Epub 2008 Mar 24.
54. Hyun J., Jung Y. DNA Methylation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9138. doi: 10.3390/ijms21218138.
55. Horie T., Ono K., Horiguchi M., Nishi H., Nakamura T., Nagao K., Kinoshita M., Kuwabara Y., Marusawa H., Iwanaga Y. et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 17321–17326. doi: 10.1073/pnas.1008499107. Epub 2010 Sep 20.
56. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T., Fukuda T., Obora A., Fukui M. Non-alcoholic fatty liver disease without overweight and cardiovascular disease: a post hoc analysis of a cohort study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96: e6712.
57. Jonas W., Schurmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk // *Mol. Metab.* 2020, 101111. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111.
58. Yin H., Hu M., Liang X., Ajmo J.M., Li X., Bataller R., Oden G., Stevens S.M., Jr., You M. Deletion of SIRT1 from hepatocytes in mice disrupts lipin-1 signaling and aggravates alcoholic fatty liver // *Gastroenterology*. 2014, 146, 801–811. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.008. Epub 2013 Nov 18.
59. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology*. 2016, Jul. 64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365
60. 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 Jan. 15(1):11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20.
61. Jenkins C.M., Mancuso D.J., Yan W., Sims H.F., Gibson B., Gross R.W. Identification, cloning, expression, and purification of three novel human calcium-independent phospholipase A2 family members possessing triacylglycerol lipase and acylglycerol trans acylase activities // *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 48968–48975. doi: 10.1074/jbc.M407841200. Epub 2004 Sep 10.
62. Yang Z., Wen J., Tao X., Lu B., Du Y., Wang M., Wang X., Zhang W., Gong W., Ling C. et al. Genetic variation in the GCKR gene is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people // *Mol. Biol. Rep.* 2011, 38, 1145–1150. doi: 10.1007/s11033-010-0212-1. Epub 2010 Jul 13.
63. Yang J., Trepo E., Nahon P., Cao Q., Moreno C., Letouze E., Imbeaud S., Bayard Q., Gustot T., Deviere J. et al. A 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Variant Protects From Hepatocellular Carcinoma Development in Alcoholic Liver Disease // *Hepatology*. 2019, 70, 231–240. doi: 10.1002/hep.30623. Epub 2019 Apr 25.

64. Kammel A., Saussenthaler S., Jahnert M., Jonas W., Stirn L., Hoefflich A., Staiger H., Fritsche A., Haring H.U., Joost H.G., et al. Early hypermethylation of hepatic Igfbp2 results in its reduced expression preceding fatty liver in mice // *Hum. Mol. Genet.* 2016, 25, 2588–2599. doi: 10.1093/hmg/ddw121. Epub 2016 Apr 28.
65. Kiarash Riazi, Hassan Azhari, Charette J.H., Underwood F.E., James A. King, Elnaz Ehteshami Afshar et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00165-0].
66. Kotronen A., Yuki-Jarvinen H. Fatty liver: a new component of the metabolic syndrome. *Arteriosclerosis. Thrombus // Vask. biol.* 2008; doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147538. Epub 2007 Aug 9
67. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A., Vogt T.F., Hobbs H.H., Cohen J.C. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Genet.* 2014, 46, 352–356. doi: 10.1038/ng.2901.
68. Kozlitina J. Genetic Risk Factors and Disease Modifiers of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2020, 49, 25–44. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.001.
69. Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M., Mitsumoto Y., Umemura A., Kanbara Y., Tanaka S., Sumida Y., Yasui K., Takahashi M. et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers // *PLoS ONE.* 2018, 13, e0185490. doi: 10.1371/journal.pone.0185490. eCollection 2018.
70. Kim D.S., Jackson A.U., Li Y.K., Stringham H.M., Fin Met Seq I., Kuusisto J., Kangas A.J., Soininen P., Ala-Korpela M., Burant C.F. et al. Novel association of TM6SF2 rs58542926 genotype with increased serum tyrosine levels and decreased apoB-100 particles in Finns // *J. Lipid Res.* 2017, 58, 1471–1481. doi: 10.1194/jlr.P076034. Epub 2017 May 24.
71. Kim Y.S., Nam H.J., Han C.Y., Joo M.S., Jang K., Jun D.W., Kim S.G. LXRalpha activation inhibits autophagy and lipophagy in hepatocytes by dysregulating ATG4B and Rab-8B, reducing mitochondrial fuel oxidation // *Hepatology* 2020, 73, 1307–1326. doi: 10.1002/hep.31423. Epub 2021 Mar 16.
72. Kim H., Mendez R., Chen X., Fang D., Zhang K. Lysine Acetylation of CREBH Regulates Fasting-Induced Hepatic Lipid Metabolism // *Mol. Cell. Biol.* 2015, 35, 4121–4134. doi: 10.1128/MCB.00665-15. Epub 2015 Oct 5.
73. Latorre J., Moreno-Navarrete J.M., Mercader J.M., Sabater M., Rovira O., Girones J., Ricart W., Fernandez-Real J.M., Ortega F.J. Decreased lipid metabolism but increased FA biosynthesis are coupled with changes in liver microRNAs in obese subjects with NAFLD // *Int. J. Obes.* 2017, 41, 620–630. doi: 10.1038/ijo.2017.21.
74. Laker R.C., Lillard T.S., Okutsu M., Zhang M., Hoehn K.L., Connelly J.J., Yan Z. Exercise prevents maternal high-fat diet induced hypermethylation of the Pgc-1alpha gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring // *Diabetes.* 2014, 63, 1605–1611. doi: 10.1038/ijo.2017.21. Epub 2017 Jan 25. doi: 10.2337/db13-1614. Epub 2014 Jan 15.
75. Long M.T., Gurary E.B., Massaro J.M., Ma J., Hoffmann U., Chung R.T., Benjamin E.J., Loomba R. Parental non-alcoholic fatty liver disease increases risk of non-alcoholic fatty liver disease in offspring // *Liver Int.* 2019, 39, 740–747. doi: 10.1111/liv.13956. Epub 2018 Sep 25.
76. Loomba R., Rao F., Zhang L., Khandrika S., Ziegler M.G., Brenner D.A., O'Connor D.T. Genetic covariance between gamma glutamyl transpeptidase and fatty liver risk factors: Role of beta2-adrenergic receptor genetic variation in twins // *Gastroenterology.* 2010, 139, 836–845.e831. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.009. Epub 2010 Jun 9.
77. Loomba R., Schork N., Chen C.H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B., Nguyen P., Hernandez C., Richards L. Salotti J. et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study // *Gastroenterology.* 2015, 149, 1784–1793. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.011. Epub 2015 Aug 20.
78. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B., Allison M.E., Alexander G.J., Piquet A.C., Anty R., et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Nat. Commun.* 2014, 5, 4309. doi: 10.1038/ncomms5309.
79. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piquet A.C., Burt A.D., Dufour J.F., Day C.P., Daly A.K., Reeves H.L., Anstee Q.M. 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, 75–81. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030. Epub 2014 Mar 6.
80. Luukkonen P.K., Nick A., Holtta-Vuori M., Thiele C., Isokuortti E., Lallukka-Bruck S., Zhou Y., Hakkarainen A., Lundbom N., Peltonen M., et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids // *JCI Insight.* 2019, 4, e127902. doi: 10.1172/jci.insight.127902.
81. Luukkonen P.K., Zhou Y., Nidhina Haridas P.A., Dwivedi O.P., Hyotylainen T., Ali A., Juuti A., Leivonen M., Tukiainen T., Ahonen L., et al. Impaired hepatic lipid synthesis from polyunsaturated fatty acids in TM6SF2 E167K variant carriers with NAFLD // *J. Hepatol.* 2017, 67, 128–136. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.014. Epub 2017 Feb 22.
82. Linden D., Ahnmark A., Pingitore P., Ciociola E., Ahlstedt I., Andreasson A.C., Sasidharan K., Madeyski-Bengtson K., Zurek M., Mancina R.M., et al. Pnpla3 silencing with antisense oligonucleotides ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in Pnpla3 I148M knock-in mice // *Mol. Metab.* 2019, 22, 49–61. doi: 10.1016/j.molmet.2019.01.013. Epub 2019 Feb 5.
83. Ling C., Ronn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes // *Cell Metab.* 2019, 29, 1028–1044. doi: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
84. Liu C.H., Ampuero J., Gil-Gomez A., Montero-Vallejo R., Rojas A., Munoz-Hernandez R., Gallego-Duran R., Romero-Gomez M. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis // *J. Hepatol.* 2018, 69, 1335–1348. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.008. Epub 2018 Aug 22.
85. Li J., Zou B., Yeo Y.H., Feng Y. et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999–2019: a systematic review and meta-analysis

// Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019. May, 4(5):389–398. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30039-1. Epub 2019 Mar 20.

86. Maïkka X. *et al.* Global prevalence of NAFLD in 2019: a systematic review and meta-analysis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Dec. 20(12):2809-2817.e28 https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002

87. Mariani S., Fiore D., Basciani S., Persichetti A., Contini S., Lubrano C., Salvatori L., Lenzi A., Gnessi L. Plasma levels of SIRT1 associate with non-alcoholic fatty liver disease in obese patients // Endocrine. 2015, 49, 711–716. doi: 10.1007/s12020-014-0465-x.

88. Mariana Lazo, Clark Je.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective // The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis. 2008 Nov. 28(4):339-50. DOI: 10.1055/s-0028-1091978 DOI: 10.1055/s-0028-1091978

89. Mayoral R., Osborn O., McNelis J., Johnson A.M., Oh, D.Y., Izquierdo C.L., Chung H., Li P., Traves P.G., Bandyopadhyay G., *et al.* Adipocyte SIRT1 knockout promotes PPARgamma activity, adipogenesis and insulin sensitivity in chronic-HFD and obesity // Mol. Metab. 2015, 4, 378–391. DOI: 10.1016/j.molmet.2015.02.007

90. Marjot T., Webb G.J., Barritt A.S., Moon A.M., Stamatakis Z., Wong V.W., Barnes E. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 May;18(5):348-364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.

91. 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, 1035–1042. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.025. Epub 2009 Feb 18.

92. Mahdessian H., Taxiarchis A., Popov S., Silveira A., Franco-Cereceda A., Hamsten A., Eriksson P., van't Hooft F. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014, 111, 8913–8918. DOI: 10.1073/pnas.1323785111

93. Milano M., Aghemo A., Mancina R.M., Fischer J., Dongiovanni P., De Nicola S., Fracanzani A.L., D'Ambrosio R., Maggioni M., De Francesco R. *et al.* Transmembrane 6 superfamily member 2 gene E167K variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients // Hepatology. 2015, 62, 111–117. DOI: 10.1002/hep.27811

94. Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R., Boren J., Montalcini T., Pujia A., Wiklund O. *et al.* The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent // Gastroenterology 2016, 150, 1219–1230.e1216. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.032

95. Ma Y., Belyaeva O.V., Brown P.M., Fujita K. *et al.* 17-Beta Hydroxysteroid Dehydrogenase 13 Is a Hepatic Retinol Dehydrogenase Associated With Histological Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Hepatology 2019, 69, 1504–1519. DOI: 10.1002/hep.30350

96. Matschinsky F.M., Magnuson M.A., Zelent D., Jetton T.L., Doliba N., Han Y., Taub R., Grimsby J. The network of glucokinase expressing cells in glucose homeostasis and the potential of glucokinase activators for diabetes therapy // Diabetes 2006, 55, 1–12. doi: 10.1007/978-3-642-17214-4_15.

97. Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Abdelmalek M.F., Garrett M.E., Ashley-Koch A., Suzuki A., Tillmann H.L. *et al.* Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2013, 145, 1076–1087. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.047

98. Moran-Salvador E., Mann J. Epigenetics and Liver Fibrosis. Cell // Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 4, 125–134. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.007

99. Noushin G., Eric A. *et al.* A genome-wide meta-analysis based on electronic health records provides insight into the genetic architecture of non-alcoholic fatty liver disease // Cell Reports Medicine 2, 100437, November 16, 2021 doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100437

100. Nasr P. *et al.* Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven // J Hepatol. 2017, Dec. 67(6):1265-1273. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.027

101. Nilsson E., Matte A., Perfilov A., de Mello V.D., Kakela P., Pihlajamäki J., Ling C. Epigenetic Alterations in Human Liver From Subjects With Type 2 Diabetes in Parallel With Reduced Folate Levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015, 100, E1491–E1501. DOI: 10.1210/jc.2015-3204 doi: 10.1210/jc.2015-3204.

102. Nam S.Y., Lee, E.J., Kim K.R., Cha B.S., Song Y.D., Lim S.K., Lee H.C., Huh K.B. Effect of obesity on total and free insulin-like growth factor (IGF)-1, and their relationship to IGF-binding protein (BP)-1, IGFBP-2, IGFBP-3, insulin, and growth hormone // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes. 1997, 21, 355–359. DOI: 10.1038/sj.ijo.0800412

103. O'Hare E.A., Yang R., Yerges-Armstrong L.M., Sreenivasan U., McFarland R., Leitch C.C., Wilson M.H., Narina S., Gordon A., Ryan K.A. *et al.* TM6SF2 rs58542926 impacts lipid processing in liver and small intestine // Hepatology. 2017, 65, 1526–1542. DOI: 10.1002/hep.29021

104. Pelusi S., Baselli G., Pietrelli A., Dongiovanni P., Donati B., McCain M.V., Meroni M., Fracanzani A.L., Romagnoli R., Petta S., *et al.* Rare Pathogenic Variants Predispose to Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Sci. Rep. 2019, 9, 3682. DOI: 10.1038/s41598-019-39998-2

105. Petta S., Miele L., Bugianesi E., Camma C., Rosso C., Boccia S., Cabibi D., Di Marco V., Grimaudo S., Grieco A., *et al.* Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // PLoS ONE. 2014, 9, e87523. DOI: 10.1371/journal.pone.0087523

106. Pirola C.J., Fernandez Gianotti T., Castano G.O., Mallardi P., San Martino J., Mora Gonzalez Lopez Ledesma M., Flichman D., Mirshahi F., Sanyal A.J., Sookoian S., Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: From serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis // Gut. 2015, 64, 800–812. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306996

107. Pirola C.J., Garaycoechea M., Flichman D., Arrese M., San Martino J., Gazzi C., Castano G.O., Sookoian S., Splice variant rs72613567 prevents worst histologic outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. Lipid Res. 2019, 60, 176–185. DOI: 10.1194/jlr.P089953

108. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K. *et al.* PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase

activity in human hepatic stellate cells // *Hum. Mol. Genet.* 2014, 23, 4077–4085. DOI: 10.1093/hmg/ddu121

109. *Pingitore P., Pirazzi C., Mancina R.M., Motta B.M., Indiveri C., Pujia A., Montalcini T., Hedfalk K., Romeo S.* Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function // *Biochim. Biophys. Acta* 2014, 1841, 574–580. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.12.006

110. *Pogribny I.P., Tryndyak V.P., Bagnyukova T.V., Melnyk S.* Hepatic epigenetic phenotype predetermines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet // *J. Hepatol.* 2009, 51, 176–186. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.021

111. *Purushotham A., Schug T.T., Xu Q., Surapureddi S., Guo X., Li X.* Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation // *Cell Metab.* 2009, 9, 327–338. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.02.006

112. *Richard D. Riley, Paul C. Lambert, Jan A. Staessen* Meta-analysis of continuous outcomes combining individual patient data and aggregate data // *Stat Med* 2008 May 20. 27(11):1870-93. DOI: 10.1002/sim.3165

113. *Rich N.E., Oji S., Mufti A.R., et al.* Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Feb;16(2):198–210.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.041.

114. *Romeo S., Kozlitina J., Xing C., Pertsemlidis A., Cox D., Pennacchio L.A., Boerwinkle, E., Cohen J.C., Hobbs H.H.* Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Genet.* 2008, 40, 1461–1465. DOI: 10.1038/ng.257

115. *Rotman Y., Koh C., Zmuda J.M., Kleiner D.E., Liang T.J., Nash C.R.N.* The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* 2010, 52, 894–903. DOI: 10.1002/hep.23759

116. *Sodum N., Kumar G., Bojja S.L., Kumar N., Rao C.M.* Epigenetics in NAFLD/NASH: Targets and therapy // *Pharm. Res* 2021, 167, 105484. DOI:10.1016/j.phrs.2021.105484

117. *Su W., Mao Z., Liu Y., Zhang X., Zhang W., Gustafsson J.A., Guan Y.* Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019, 489, 119–125. DOI: 10.1016/j.mce.2018.10.014

118. *Suter M.A., Ma J., Vuguin P.M., Hartil K., Fiallo A., Harris R.A., Charron M.J., Aagaard K.M.* In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014, 210, 463.e1–463.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.045

119. *Sookoian S., Castano G.O., Burgueno A.L., Gianotti T.F., Rosselli M.S., Pirola C.J.* A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity // *J. Lipid Res.* 2009, 50, 2111–2116. DOI: 10.1194/jlr.P900013-JLR200

120. *Sookoian S., Castano G.O., Scian R., Mallardi P., Fernandez Gianotti T.* Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity // *Hepatology* 2015, 61, 515–525. DOI: 10.1002/hep.27556

121. *Smagris E., BasuRay S., Li J., Huang Y., Lai K.M., Gromada J.* Pnpla3^{I148M} knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis // *Hepatology*. 2015, 61, 108–118. DOI: 10.1002/hep.27242

122. *Sanchez-Pulido L., Ponting C.P.* TM6SF2 and MAC30, new enzyme homologs in sterol metabolism and common metabolic disease // *Front. Genet.* 2014, 5, 439. DOI: 10.3389/fgene.2014.00439

123. *Sookoian S., Rosselli M.S., Gemma C., Burgueno A.L., Fernandez Gianotti T., Castano G.O., Pirola C.J.* Epigenetic regulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Impact of liver methylation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha promoter // *Hepatology* 2010, 52, 1992–2000. DOI: 10.1002/hep.23927

124. *Santoro N., Zhang C.K., Zhao H., Pakstis A.J., Kim G. et al.* Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents // *Hepatology*. 2012, 55, 781–789. DOI: 10.1002/hep.24806

125. *Stattermayer A.F., Traussnigg S., Dienes H.P., Aigner E. et al.* Hepatic steatosis in Wilson disease—Role of copper and PNPLA3 mutations // *J. Hepatol.* 2015, 63, 156–163. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.034

126. *Schwimmer J.B., Celedon M.A., Lavine J.E., Salem R., Campbell N. et al.* Heritability of nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology* 2009, 136, 1585–1592. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.050

127. *Singh S., Allen A.M. et al.* Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr. 13(4):643–54. quie3940.doi10.1016/j.cgh.2014.04.014

128. *Saokaew S., Kanchanasurakit S., Thawichai K., et al.* Association of non-alcoholic fatty liver disease and all-cause mortality in hospitalized cardiovascular disease patients: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 5. 100(5): e24557. doi: 10.1097/MD.00000000000024557.

129. *Targher G., Day C.P., Bonora E.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Med.* 2010. 363: 1341–1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063

130. *Tian C., Stokowski R.P., Kershenobich D., Ballinger D.G., Hinds D.A.* Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease // *Nat. Genet.* 2010, 42, 21–23. DOI: 10.1038/ng.488

131. *Trepo E., Romeo S., Zucman-Rossi J., Nahon P.* PNPLA3 gene in liver diseases // *J. Hepatol.* 2016, 65, 399–412. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.011

132. *Trépo E., Valenti L.* Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic // *J Hepatol.* 2020 Jun. 72(6):1196–1209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.020.

132. *Tanaka Y., Shimanaka Y., Caddeo A., Kubo T., Mao Y. et al.* LPIAT1/MBOTAT7 depletion increases triglyceride synthesis fueled by high phosphatidylinositol turnover // *Gut* 2021, 70, 180–193. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320646

133. *Unalp-Arida A., Ruhl C.E.* Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3 I148M and Liver Fat and Fibrosis Scores Predict Liver Disease

Mortality in the U.S. Population // *Hepatology* 2020, 71, 820–834. DOI: 10.1002/hep.31032

134. Valenti L., Rumi M., Galmozzi E., Aghemo A., Del Menico B. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2011, 53, 791–799. DOI: 10.1002/hep.24123

135. Valenti L., Alisi A., Nobili V. Unraveling the genetics of fatty liver in obese children: Additive effect of P446L GCKR and I148M PNPLA3 polymorphisms // *Hepatology*. 2012, 55, 661–663. DOI: 10.1002/hep.25617

136. Vigano M., Valenti L., Lampertico P., Facchetti F., Motta B.M. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 I148M affects liver steatosis in patients with chronic hepatitis B // *Hepatology*. 2013, 58, 1245–1252. DOI: 10.1002/hep.26445

137. Viscarra J.A., Wang Y., Nguyen H.P., Choi Y.G., Sul H.S. Histone demethylase JMJD1C is phosphorylated by mTOR to activate de novo lipogenesis // *Nat. Commun.* 2020, 11, 796. DOI: 10.1038/s41467-020-14617-1

138. Vienberg S., Geiger J., Madsen S., Dalgaard L.T. MicroRNAs in metabolism // *Acta Physiol.* 2017, 219, 346–361. DOI: 10.1111/apha.12681

139. Wang P., Wu C.X., Li Y., Shen N. HSD17B13 rs72613567 protects against liver diseases and histological progression of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Sep. 24(17):8997–9007. doi: 10.26355/eurrev_202009_22842

141. Watkins A.J., Dias I., Tsuru H., Allen D., Emes R.D., Moreton J., Wilson R., Ingram R.J.M., Sinclair K.D. Paternal diet programs offspring health through sperm- and seminal plasma-specific pathways in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018, 115, 10064–10069. DOI: 10.1073/pnas.1806333115

142. Wilson P.A., Gardner S.D., Lambie N.M., Commans S.A., Crowther D.J. Characterization of the human patatin-like phospholipase family // *J. Lipid Res.* 2006, 47, 1940–1949. DOI: 10.1194/jlr.M600185-JLR200

143. Zobair M., Younosy et al., Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease - a meta-analytical assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology* 2016 Jul;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431

144. Zeybel M., Hardy T., Robinson S.M., Fox C., Anstee Q.M. et al. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease // *Clin. Epigenet.* 2015, 7, 25. doi: 10.1186/s13148-015-0056-6

145. The COVID-19 Host Genetics Initiative, The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility

and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic // *European Journal of Human Genetics*. 2020. 28: 715–718. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>.

References:

1. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni v Rossii. (Rezultaty otkrytogo mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya-nablyudeniya DIREG L 01903) [Epidemiologic features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903)]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russ J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014. 24(4):32–8. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-424-429> (accessed 16.12.2022) [In Russian]

2. Evstifeeva S.E., Shal'nova S.A., Kucenko V.A., Jarovaja E.B. et al. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni sredi naseleniya trudospособnogo vozrasta: assotsiatsii s sotsial'no-demograficheskimi pokazatelyami i povedencheskimi faktorami riska (dannye JeSSE-RF-2) [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data)]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2022. 21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022> [In Russian].

3. Il'chenko L.Ju., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 i porazhenie pecheni [COVID-19 and Liver Damage]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny* [Archives of Internal Medicine] 2020. 10(3):188–197. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197>. [In Russian].

4. Tepljuk D.A., Semenistaja M.Ch., Sorokoletov S.M., Lazebnik L.B., Pavlov Ch.S. Faktory riska progressirovaniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni [Faktory riska progressirovaniya nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;(8):167–174. 2021. 192(8): 167–174. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174 [In Russian].

5. Topchij T.B., Ardatskaja M.D., Butorova L.I., Maslovskij L.V., Minushkin O.N. Osobennosti sostoyaniya kishechnika na fone novoi koronavirusnoi infektsii [Features of the intestine conditions at patients with a new coronavirus infection]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2022. 92(7):920–926. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201768 [In Russian].

Контактная информация:

Алиева Сауле Абусофияновна, аспирант кафедры госпитальной терапии №2 им. акад. Г.И. Сторожакова, ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г.Семей, ул. Бейбітшілік 49а.

E-mail: asu0507@mail.ru

Телефон: + 7 707 165 00 35