Распространенность и лабораторные особенности полиморфизмов гена *PNPLA3* у пациентов с НЖБП

Профессор С.Н. Мехтиев[1,2], О.М. Берко[3], Д.В. Сидоренко[1], к.м.н. О.А. Мехтиева[1,2], к.м.н. С.В. Лапин[1], к.м.н. В.Д. Назаров[1]

[1]ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург
[2]ООО «Гастроэнтерологический центр Эксперт», Санкт-Петербург
[3]ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Гетерогенность фенотипов пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) обосновывает необходимость поиска факторов, оказывающих влияние на особенности течения данной патологии у разных пациентов. Среди прочего рассматриваются и генетические предпосылки к развитию НЖБП. Мутантный вариант гена PNPLA3 ассоциирован с более выраженным стеатозом и прогрессирующим фиброзом печени. Тем не менее его влияние на ряд лабораторных показателей остается предметом дискуссий. Авторами представлены результаты собственного изучения влияния полиморфизма PNPLA3 на клинико-лабораторные показатели, а также на выраженность стеатоза и фиброза печени у пациентов с НЖБП. Согласно результатам данного исследования полиморфизм гена PNPLA3 не был статистически значимо связан с выраженностью стеатоза печени. Отсутствие связи PNPLA3 с показателями углеводного обмена, показанное авторами, в целом не противоречит имеющимся мировым данным. Понимание механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений при полиморфизме PNPLA3, позволит более дифференцированно подходить к выбору терапии и определению прогноза пациента, поэтому требует дальнейших исследований на больших выборках пациентов.

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, PNPLA3, стеатоз печени, жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, фиброз печени.*

Для цитирования: *Мехтиев С.Н., Берко О.М., Сидоренко Д.В., Мехтиева О.А., Лапин С.В., Назаров В.Д. Распространенность и лабораторные особенности полиморфизмов гена PNPLA3 у пациентов с НЖБП. РМЖ. 2023;1:1–9.*

ABSTRACT

Prevalence and laboratory characteristics of PNPLA3 gene polymorphisms in NAFLD

S.N. Mekhtiev[1,2], O.M. Berko[3], D.V. Sidorenko[1], O.A. Mekhtieva[1,2], S.V. Lapin[1], V.D. Nazarov[1]

[1]I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg
[2]LLC "Gastroenterological Center Expert", St. Petersburg
[3]L.G. Sokolov North-West Regional Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg

The heterogeneity of the phenotypes of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) provides reasons for searching factors affecting the course of this disease in various patients. Among other factors, genetic predisposition to NAFLD is also considered. The mutant variant of PNPLA3 is associated with more severe steatosis and progressive liver fibrosis. However, its effect on laboratory tests remains controversial. The authors address their findings on the effect of PNPLA3 gene polymorphism on clinical and laboratory tests and the severity of steatosis and liver fibrosis in patients with NAFLD. PNPLA3 gene polymorphism is not significantly associated with the severity of hepatic steatosis. The lack of an association between PNPLA3 and carbohydrate metabolism parameters is generally in line with the available data worldwide. Understanding the mechanisms that underlie metabolic disorders associated with the PNPLA3 gene polymorphism allows for a more differentiated treatment choice and outcome prediction, and therefore requires further studies in large samples.

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, PNPLA3, hepatic steatosis, fatty liver, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, liver fibrosis.*

For citation: *Mekhtiev S.N., Berko O.M., Sidorenko D.V., Mekhtieva O.A., Lapin S.V., Nazarov V.D. Prevalence and laboratory characteristics of PNPLA3 gene polymorphisms in NAFLD. RMJ. 2023;1:1–9.*

Введение

Гетерогенность фенотипов пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) обосновывает необходимость поиска факторов, оказывающих влияние на особенности течения данной патологии у разных пациентов [1]. Среди прочего рассматриваются и генетические предпосылки к развитию НЖБП. Так, чтобы идентифицировать генетические варианты, способствующие различиям в содержании жира в печени, S. Romeo et al. [2] провели полногеномное исследование ассоциаций вариантов нуклеотидных последовательностей в многоэтнической популяции (в конечный анализ были включены 9229 образцов). Было установлено, что мутация I148M, кодируемая аллелью G (в rs738409) в гене *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 — белок 3, содержащий домен пататин-подобной фосфолипазы; прежнее название — адипонутрин)[1], тесно связана с повышенным уровнем жира в клетках печени и воспалением органа. Аллель G наиболее часто выявлялась у латиноамериканцев — в популяции, более восприимчивой к НЖБП, при этом отмечалось двух-

[1] NGNC. Symbol report for PNPLA3 . (Electronic resource). URL: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/HGNC:18590 (access date 05.10.2023).

кратное увеличение содержания жира в печени у гомозигот *PNPLA3-148M* в сравнении с неносителями. По итогу работы был сделан вывод, что вариабельность *PNPLA3* способствует этническим и межиндивидуальным различиям в содержании жира в печени и предрасположенности к НЖБП.

В статье рассмотрены данные по распространенности мутаций гена *PNPLA3* в популяции, их взаимосвязь с лабораторными показателями и прогнозом, а также приведены результаты собственного исследования, включавшего пациентов с НЖБП.

Эпидемиология мутаций гена *PNPLA3* в популяции

Мутация rs738409 C>G означает замену цитозина (C) на гуанин (G) в гене *PNPLA3*, что влечет за собой включение в трансляцию вместо изолейцина (I, кодируемого кодоном ATC) другой аминокислоты — метионина (M, кодируемого кодоном ATG) в 148 положении белка (I148M). «Дикий» тип гена PNPLA3 представляет собой гомозиготу C/C; замена на гуанин в одной (C/G) или обеих (G/G) хромосомах 22q13 приводит к образованию мутантного белка *PNPLA3* (I/M и M/M соответственно), ассоциированного с увеличенным отложением жира в печени [2, 3]. В печени белок *PNPLA3* (адипонутрин) находится в липидных каплях и может взаимодействовать с белком CGI-58 (comparative gene identification-58 — белок-58 сравнительной идентификации генов), регулируя активность триглицеридлипазы — фермента, катализирующего первую реакцию липолиза, при которой триацилглицеролы (триглицериды) гидролизуются до диацилглицеролов. У носителей rs738409 C>G мутантный PNPLA3 секвестрирует CGI-58, тем самым ограничивая его доступ к жировой триглицеридлипазе и ингибируя гидролиз депонированных липидов [4].

Процент носителей мутантного варианта гена *PNPLA3* в популяции колеблется от 25 до 70% в разных этнических группах [4]. Так, поперечное исследование, включившее почти 5 тыс. взрослых участников III Национального обследования здоровья и питания США (Third National Health and Nutrition Examination Survey — NHANES III) за период 1991–1994 гг., выявило, что 50,7% выборки были гомозиготами по C-аллели гена *PNPLA3*, 36,7% — гетерозиготами (C/G) и 12,6% — гомозиготами по G-аллели. Согласно результатам статистического анализа G-аллель была сопряжена со статистически значимо более высокой распространенностью стеатоза печени и обусловливала сильную генетическую предрасположенность к повреждению печени, которое также зависело от уровня потребления алкоголя. При этом умеренное употребление алкоголя, если сравнивать с полным отсутствием его употребления, было связано со снижением риска стеатоза печени на 48%, но только среди тех, у кого не было аллели G (т. е. при C/C генотипе *PNPLA3*) [5, 6].

Другое исследование, целью которого являлась оценка связи полиморфизмов *PNPLA3* с патологией печени, включало 140 ВИЧ-инфицированных пациентов разных рас и этнических принадлежностей. Из них почти 40% оказались носителями аллели G, а 5% – гомозиготами по этой мутации (G/G). Данный вариант полиморфизма чаще встречался у латиноамериканцев и был связан с более тяжелым течением заболевания печени. Интересно, что у группы носителей аллели G был ниже индекс массы тела (ИМТ), что позволяет рассматривать полиморфизм гена *PNPLA3* в качестве независимого компонента развития НЖБП [7]. Несмотря на более высокую встречаемость мутаций гена *PNPLA3* среди латиноамериканцев [2], а также существующее мнение о более высоких (на 15% выше) показателях НЖБП среди лиц латиноамериканского происхождения [8,9], недавний мета-анализ показал, что распространенность НЖБП среди жителей стран Латинской Америки составляет около 24% [10], что не превышает таковую во всем мире [11].

В российском исследовании, включавшем 60 человек с НЖБП, мутантная аллель гена *PNPLA3 I148M* в гомозиготном состоянии (G/G) выявлена у 8 человек (13,3%), 29 человек (48,3%) являлись носителями мутации (C/G) и у 23 пациентов (38,3%) мутации выявлено не было (C/C) [12].

При сравнении пациентов с НЖБП с ожирением и без него распространенность аллели G гена *PNPLA3* была значительно выше среди лиц без ожирения (59,8% против 78,4% соответственно) и независимо ассоциировалась с НЖБП в многомерном анализе. Последующие японские исследования подтвердили более высокую встречаемость носителей аллели G или гомозигот G/G среди пациентов с НЖБП и нормальной массой тела, что позволяет рассматривать мутацию rs738409 C>G в гене *PNPLA3* как независимый предиктор НЖБП у лиц без избыточной массы тела [13].

В исследовании, изучавшем генетический полиморфизм *PNPLA3* и его связь с метаболическим синдромом, генотипы были распределены следующим образом. В контрольной группе (60 человек) без сахарного диабета (СД) и ожирения: C/C — 26 (43,4%), C/G — 20 (33,3%), G/G — 14 (23,3%). В группе лиц с СД 2 типа (СД2), но без ожирения (60 человек): C/C — 18 (30,0%), C/G — 14 (23,3%), G/G — 28 (46,7%). В группе и с СД2, и с ожирением (60 человек): C/C — 46 (76,67%), C/G — 2 (3,33%), G/G — 12 (20,0%). При сравнении исследуемых групп (СД2 с ожирением и без него) между собой и с контрольной группой отличия оказались достоверными ($p<0,001$) [14]. Исходя из представленных данных складывается впечатление о возможной протективной роли C/G и G/G в отношении развития СД2 у больных с ожирением.

Связь полиморфизмов гена *PNPLA3* с показателями углеводного обмена

В одной из первых работ, посвященных изучению влияния мутаций *PNPLA3* на показатели углеводного обмена, проводилась оценка уровней глюкозы и инсулина крови натощак и через 30 мин в рамках орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) с расчетом индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR). По результатам обследования, носители G-аллели продемонстрировали большую резистентность к инсулину при меньшем ИМТ [15]. В дальнейшем некоторые авторы наблюдали связь между PNPLA3 I148M и инсулинорезистентностью у тучных пациентов [16]. Так, лица с тяжелым ожирением, носители PNPLA3 148M, были более резистентны к инсулину по HOMA-IR и более восприимчивы к СД2, чем лица с «диким» вариантом гена [17]. В уже упомянутом исследовании O. Aly et al. [14] генотипы C/G и G/G значительно чаще встречались среди пациентов с инсулинорезистентностью, а также в группе пациентов с СД2 без ожирения в сравнении с группой с СД2 и ожирением. В другой работе отмечают связь мутации *PNPLA3 I148M* с повышением HOMA-IR в когорте с гистологически

подтвержденным неалкогольным стеатогепатитом (liver biopsy cohort — LBC; 1515 человек) и среди лиц с ожирением из Шведского исследования субъектов с ожирением (Swedish Obese Subjects Study — SOS; 3329 человек), но не в общей популяции (Dallas Heart Study — DHS; 4570 человек) [18]. По данным O.P. Zaharia et al. [19], представленным на 56-й ежегодной встрече Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), полиморфизм PNPLA3 хоть и не влиял на чувствительность к инсулину всего организма, носители аллели G имели достоверно большую инсулинорезистентность жировой ткани по сравнению с неносителями. Общедоступная база данных полногеномных ассоциативных исследований (Genome-wide association studies — GWAS; 100 323 человека) позволила выявить достоверное, но небольшое (4%) увеличение риска СД2 у носителей мутантной аллели *PNPLA3* [18].

Противоположные результаты были получены в работе K. Kantartzis et al. [20]. Так, носители G-аллели, наоборот, оказались более чувствительны к инсулину, чем C/C гомозиготы, при равной степени выраженности ожирения печени. Чувствительность к инсулину у G/G гомозигот с гепатостеатозом статистически не отличалась от таковой у контрольных субъектов без жировой дистрофии печени. При оценке чувствительности к инсулину в группе с низким ИМТ (с поправкой на возраст, пол, общий и висцеральный жир и степень стеатоза) не было выявлено связи показателей ОГТТ с генотипом *PNPLA3*, в то время как у лиц с ожирением чувствительность к инсулину значительно увеличивалась вместе с увеличением частоты G-аллели. Эти наблюдения позволили сделать предположение о протективном эффекте аллели G в отношении резистентности к инсулину.

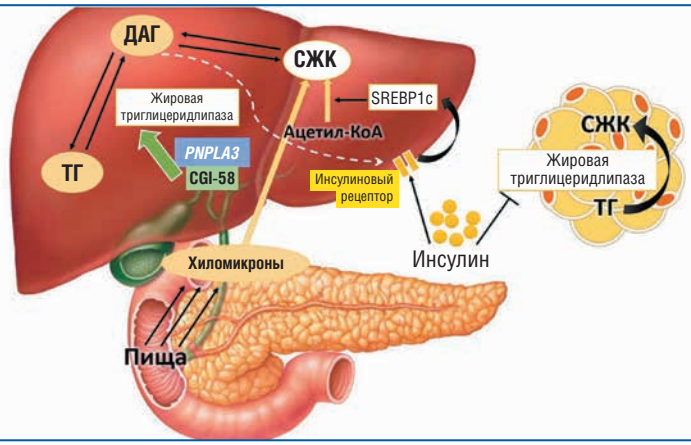
Тем не менее исследование на животной модели показало отсутствие влияния I148M-варианта белка у мышей на чувствительность к инсулину с одновременным появлением нарушения толерантности к глюкозе (в сравнении с C/C мышами, у C/G мышей наблюдалось развитие проявлений, характерных для СД 1 типа с поздним началом). Мыши — носители мутантной G-аллели продемонстрировали снижение выработки инсулина при повышенной секреции глюкагона, что было ассоциировано с усилением воспаления в поджелудочной железе. С учетом полученных экспериментальных данных, а также статистического анализа данных британского биобанка и общедоступных исследований был сделан вывод, что генетически обусловленная НЖБП значительно увеличивает риск диабета, но не инсулинорезистентности [21].

Данные систематического обзора и метаанализа 16 исследований также показали отсутствие значимой разницы среди генотипов *PNPLA3* по индексу инсулинорезистентности HOMA-IR (оценены показатели у 1404 человек), уровням глюкозы (4160 человек) и инсулина (1721 человек), что подчеркивает самостоятельную роль мутации *PNPLA3* в развитии стеатоза печени независимо от наличия компонентов метаболического синдрома [22, 23].

Таким образом, данных о том, что мутация в гене *PNPLA3* способна приводить к развитию СД2 или, наоборот, обладает протективным в отношении нарушений углеводного обмена эффектом, недостаточно. Однако наличие СД у носителей мутантной G-аллели может способствовать существенному прогрессированию НЖБП. Недавние исследования взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды при НЖБП показывают, что ожирение или другие метаболические нарушения могут значительно усиливать влияние генетических вариантов на патологию печени, приводя к трансформации из простого стеатоза в воспаление и цирроз печени. Фактически экспрессия *PNPLA3* напрямую регулируется инсулинорегулируемым фактором транскрипции SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein 1c — белок 1c, связывающий регуляторный элемент стерола), а мутантные белковые вариации *PNPLA3* накапливаются в условиях ожирения и резистентности к инсулину, усугубляя стеатоз печени, воспаление и цирроз (рис. 1) [4].

Связь полиморфизмов гена *PNPLA3* с показателями липидного обмена

Одна из ранних работ, посвященная влиянию адипонутрина на показатели липидного спектра в крови человека и включавшая более 23 тыс. участников, установила, что наличие минорных мутаций в *PNPLA3* приводит к снижению уровней общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и холестеринов, не связанных с липопротеинами высокой плотности (не-ЛПВП). Корреляции с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и ТГ отмечено не было, в связи с чем авторы пришли к выводу, что адипонутрин (*PNPLA3*) участвует в метаболизме апопротеин B (АпоB)-содержащих липопротеинов [24]. Впоследствии их предположение подтвердилось: было показано, что как у людей, так и *in vitro* мутация *PNPLA3* ассоциирована с более низкой



Источники жира в печени: периферическая жировая ткань, липогенез *de novo* и поступление с пищей. При инсулинорезистентности жировая триглицеридлипаза не полностью ингибируется инсулином, и свободные жирные кислоты (СЖК) непрерывно высвобождаются из жировой ткани в печень. Гиперинсулинемия также индуцирует активность SREBP1c (sterol regulatory element-binding protein 1c — белок 1c, связывающий регуляторный элемент стерола) и синтез липидов в печени de novo. β-окисление жирных кислот снижается из-за ингибирования карнитинпальмитоилтрансферазы 1 малонил-коферментом А, образующимся в результате липогенеза *de novo*. *PNPLA3* взаимодействует с CGI-58 (comparative gene identification-58 — белок-58 сравнительной идентификации генов), регулируя активность жировой триглицеридлипазы и гидролиз запасенных липидов. Однако мутантный *PNPLA3*, постоянно связываясь с CGI-58 и вызывая его деградацию, ингибирует жировую триглицеридлипазу печени, что приводит к накоплению триглицеридов (ТГ) и снижению высвобождения из липидных капель диацилглицерола (ДАГ), индуцирующего резистентность к инсулину (что может объяснять парадоксальный тяжелый стеатоз печени и сохраненную чувствительность к инсулину).

Рис. 1. Метаболизм липидов в печени в условиях инсулинорезистентности и роль *PNPLA3* (адапт. из [4])

секрецией АпоВ и больших, богатых ТГ липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что приводит к накоплению ТГ в гепатоцитах [25].

Оценка генотипов 170 пациентов с НЖБП не выявила связи полиморфизма *PNPLA3* с уровнями липидов крови натощак, однако отмечалась корреляция с размерами этих частиц. Так, мутация *PNPLA3* I148M была связана с уменьшением размеров ЛПОНП и увеличением размеров ЛПНП и ЛПВП, что соответствует менее атерогенному липидному профилю [26].

В то же время в более позднем исследовании каждая дополнительная аллель G rs738409 была связана со значительно более высоким уровнем ТГ и значительно более низким уровнем ЛПВП в плазме крови по сравнению с гомозиготами по аллели C или гетерозиготами C/G [27]. И напротив, в работе M.C.G.J. Brouwers et al. [28] выявлена связь мутантного варианта PNPLA3 с более низкими уровнями ТГ и ЛПНП.

В исследовании, включавшем 298 пациентов, которым была выполнена биопсия печени во время бариатрической операции, и 345 добровольцев с менее выраженным ожирением, стеатоз печени у которых измерялся с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии, оценивалось влияние мутации *PNPLA3* на липидный профиль с учетом чувствительности к инсулину пациентов с НЖБП. Оказалось, что у гомозиготных носителей G/G с инсулинорезистентностью мутантный адипонутрин оказывал выраженное антигиперлипидемическое воздействие, проявляющееся снижением уровня ЛПОНП и ЛПНП, а также повышением уровня ЛПВП по сравнению с неносителями. Этот эффект был менее выражен в группе добровольцев с меньшей массой тела и отсутствовал у пациентов с более низкой резистентностью к инсулину [29].

Экзомное ассоциативное исследование липидов плазмы более чем у 300 тыс. человек показало, что наличие мутантного варианта *PNPLA3* ассоциировано с достоверно более низкими уровнями ЛПНП и ТГ в плазме крови, что сопровождалось снижением риска ишемической болезни сердца (ИБС) на 4% [30].

Таким образом, хотя данные о связи полиморфизма *PNPLA3* с показателями липидного обмена противоречивы, большинство работ описывает благоприятное влияние G-аллели на липидный профиль и, по сути, отмечает его антиатерогенное действие. Особого внимания в этом контексте заслуживает публикация P.K. Luukkonen et al. [29], в которой атеропротективный эффект мутации *PNPLA3* реализуется в группах пациентов с менее благополучным метаболическим статусом (с большей инсулинорезистентностью и выраженностью ожирения).

Связь полиморфизмов гена *PNPLA3* с показателями обмена железа

Вопрос взаимосвязи гена *PNPLA3* с обменом железа освещен в значительно меньшем количестве работ. В одной из них у группы лиц с мутантной аллелью, объединяющей генотипы C/G и G/G, отмечался достоверно более высокий уровень ферритина, а также более высокие уровни инсулина натощак, HOMA-IR, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и окружности талии в сравнении с «диким» вариантом гена [31]. О связи G-аллели с повышенным уровнем ферритина сообщалось также в публикации K. Hotta et al. [32].

В исследовании, целью которого было изучить, связан ли полиморфизм *PNPLA3* со стеатозом, стадией фиброза и циррозом печени у пациентов с наследственным гемохроматозом, уровни ферритина и насыщения трансферрина железом (НТЖ) значимо не различались между генотипами *PNPLA3*. Влияние полиморфизма гена на метаболические параметры (ИМТ, СД2, показатели липидограммы) также не было отмечено, но наличие G-аллели достоверно ассоциировалось с более выраженными стеатозом, фиброзом и более высокими уровнями трансаминаз. Связь мутантной аллели с циррозом печени наблюдалась только у лиц без избыточной массы тела [33].

В другой работе полиморфизм *PNPLA3* у пациентов с наследственным гемохроматозом не коррелировал не только с параметрами железа и липидов, но и со степенью стеатоза и фиброза печени [34].

Связь полиморфизмов гена *PNPLA3* с прогнозом пациента

По данным M.F. Xia et al. [4], у гомозигот G/G на 73% больше жира в печени, в 3,2 раза больше риск развития печеночного некровоспаления и в 1,9 раза выше риск цирроза, чем у гомозигот C/C, а наличие G-аллели ассоциировано с увеличением риска гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 1,77 раза. Обзорная статья 2020 г. сообщает о двукратном увеличении вероятности НЖБП и трехкратном — неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и ГЦК на каждую G-аллель гена *PNPLA3* [35].

Влияние генетических факторов на развитие цирроза печени и ГЦК оценивалось на 445 452 участниках из Дании и Великобритании. В работе изучались нуклеотидные варианты, способствующие формированию гепатостеатоза, в трех генах: *PNPLA3, TM6SF2* и *HSD17B13*. Согласно метаанализу наличие хотя бы одной аллели, усиливающеей накопление жира в печени (в случае с *PNPLA3* это гетерозигота C/G при отсутствии мутаций в остальных генах) увеличивает риск развития цирроза в 1,6 раза, а двух аллелей (G/G гомозигота PNPLA3 при отсутствии мутаций в остальных генах) — в 2 раза. На риск формирования ГЦК наличие одной или двух мутантных аллелей, согласно данной работе, практически не влияло. Сосуществование 5–6 аллелей, способствующих формированию гепатостеатоза, связано с 12-кратным повышением риска цирроза печени и 29-кратным повышением риска ГЦК [36]. Роль полиморфизма *PNPLA3* и других генов в развитии ГЦК рассматривается и в статье G.N Ioannou [37]. Автор предполагает, что мутантные аллели могут оказаться одним из факторов, способствующих онкологическим процессам в печени у пациентов с НЖБП на предцирротической стадии, однако вопрос требует дальнейшего изучения.

По результатам других исследований, у гомозигот G/G наблюдается 18-кратно повышенный риск смерти, связанной с поражением печени, в сравнении с гомозиготами C/C, а также примерно в 2 раза выше риск стеатоза печени, в 3–4 раза выше риск НАСГ и цирроза печени и до 12 раз выше риск ГЦК (рис. 2) [38].

По данным P. Gabriel-Medina et al. [39], наличие мутантной G-аллели увеличивает риск развития выраженного фиброза печени при НАСГ в 2,2 раза, в то время как при сочетании мутации *PNPLA3* с СД2 этот риск возрастает в 14,7 раза. В работе российских исследователей отмечено более агрессивное течение НЖБП у лиц с генотипом

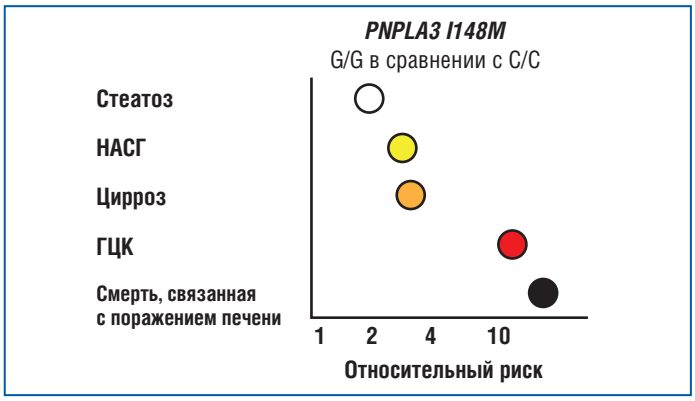


Рис. 2. Гомозиготность по *PNPLA3 I148M* и риск конечных точек, связанных с НЖБП [38]

C/G (гомозиготы *PNPLA3* G/G в исследовании выявлены не были) с формированием высоких прогрессирующих стадий фиброза. Авторы предлагают рассматривать полиморфизм *PNPLA3 I148M* как неинвазивный маркер, отражающий формирование и прогрессирование фиброзных изменений в ткани печени у пациентов с НЖБП [40, 41].

В то же время мутантный вариант *PNPLA3* rs738409 C>G ассоциирован со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанной с ИБС [4]. Так, в ретроспективном исследовании, включавшем 477 пациентов с гистологически подтвержденной НЖБП при медиане наблюдения 5,9 года генотип C/C оказался значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом среди лиц с данным генотипом распространенность СД2 и гиперурикемии была достоверно выше, чем среди лиц с мутантными аллелями [42]. В другой работе, включающей 60 801 пациента с ИБС и 123 504 контрольных пациентов, G-аллель продемонстрировала умеренную защиту от ИБС, что может быть связано с более низкими уровнями липидов в плазме у этих пациентов [28]. Однако в публикации 2021 г. авторы пришли к выводу, что *PNPLA3* не оказывает независимого влияния на сердечно-сосудистый риск у пациентов с СД2, а гипотеза о кардиопротективном действии G-аллели еще требует своего подтверждения [43]. Также у носителей аллели G описан более низкий риск атеросклероза сонных артерий: увеличение содержания жира в печени у лиц с генотипом *PNPLA3* C/C сопровождалось достоверным увеличением средней и максимальной толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, чего не было при генотипе G/G [44]. Однако в более ранней работе, напротив, сообщалось об ассоциации генотипа *PNPLA3* G/G с более выраженным атеросклерозом сонных артерий у более молодых пациентов с НЖБП [45].

Описана связь между G/G генотипом PNPLA3 и риском хронической болезни почек и аномальной альбуминурии. Так, пациенты с НЖБП и нормальным уровнем АЛТ в случае носительства G-аллели (rs738409) имеют более высокий риск раннего повреждения почечных клубочков и канальцев. Авторы считают, что генотипирование *PNPLA3* может помочь выявлять пациентов с НЖБП с более высоким риском тубулярного повреждения почек [46].

Генетические варианты *PNPLA3* также влияют на эффективность терапии НЖБП. Например, в финском исследовании у пациентов с генотипом G/G 6-дневная гипокалорийная низкоуглеводная диета привела к большему снижению содержания жира в печени, чем у лиц с генотипом C/C (45% против 18%) [47]. В 12-месячной программе изменения образа жизни со снижением массы тела >10% G/G гомозиготы показали значительно большее снижение содержания жира в печени, чем гетерозиготы C/G и гомозиготы C/C [48]. Среди пациентов с морбидным ожирением и НЖБП у носителей G-аллели наблюдалось значительно большее уменьшение степени выраженности стеатоза печени через 1 год после бариатрической операции со средней потерей массы тела 40 кг, чем у носителей «дикого» типа [49]. Однако исследование эффективности лечения препаратом Омакор (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты) показало противоположный результат: содержание жира в печени снижалось благодаря лечению докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислотами только у носителей *PNPLA3* C/C и C/G, но не у носителей генотипа G/G [52]. В недавнем исследовании EFFECT-II изучалось влияние дапаглифлозина и омега-3-карбоновой кислоты на стеатоз печени. Было обнаружено, что по сравнению с носителями «дикого» генотипа *PNPLA3* носители G-аллеля показывают меньшее снижение содержания жира в печени при лечении дапаглифлозином, сопоставимое снижение — при лечении омега-3-карбоновой кислотой и большее снижение — в группе комбинированного лечения [4, 51]. Применение эксенатида *in vitro* и у пациентов с СД2 в течение 24 нед. было более эффективным для C/C генотипа, что выражалось в уменьшении степени выраженности стеатоза печени у пациентов и в уменьшении стеатоза и воспалительных процессов *in vitro*, в сравнении с пациентами с G/G гомозиготами *PNPLA3* [52].

Собственное исследования

Цель исследования — изучить влияние полиморфизма *PNPLA3* на клинико-лабораторные показатели, а также на выраженность стеатоза и фиброза печени у пациентов с НЖБП.

Материал и методы. В исследование включено 30 пациентов (из них 22 — мужчины) с НЖБП в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст 52,5±8,9 года). Исключались пациенты с сочетанной алкогольной болезнью печени, вирусными гепатитами, лекарственным поражением печени, наследственным гемохроматозом, аутоиммунными заболеваниями печени. Стеатоз печени оценивался по УЗИ брюшной полости, онлайн-калькуляторам Fatty Liver Index (FLI) и Hepatic Steatosis Index (HSI). Фиброз печени оценивался с помощью онлайн-калькулятора NAFLD Fibrosis Score (NFS) и фиброэластографии печени. Измерялись антропометрические данные, выполнялись клинический, биохимический анализы крови, генетическое тестирование на *PNPLA3*. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от полученного генотипа *PNPLA3* (C/C, C/G и G/G). Внутри групп для каждого параметра определялись медиана (Me), 1-й (Q1) и 3-й (Q3) квартили. Достоверность различий между группами оценивалась по U-критерию Манна — Уитни для малых выборок. Достоверным считалось различие $p<0,05$ (доверительный интервал 95%).

Результаты исследования. Генотип C/C был выявлен у 11 (36,7%) пациентов, C/G — у 14 (46,7%) пациентов и G/G — у 5 (16,7%) пациентов. Группы достоверно не различались между собой по возрасту, количеству употребляемого алкоголя, ИМТ, окружности талии и большинству лабораторно-инструментальных показателей (см. таблицу).

Пациенты с генотипом G/G имели значительно более высокий уровень ОХ и ЛПНП в сравнении с «диким» вари-

Таблица. Клинические и лабораторно-инструментальные данные пациентов по группам генотипа *PNPLA3*

Показатель	Группа		
	PNPLA3 C/C (n=11)	***PNPLA3 C/G (n=14)***	***PNPLA3 G/G (n=5)***
Возраст, годы	54 (50,5; 55)	55 (48,5; 60,3)	44 (39; 55)
Алкоголь, АЕ/нед.	1 (0; 2)	3 (1,25; 6,3)	0 (0; 2)
ИМТ, кг/м^2	30,5 (25,8; 33,2)	30 (27,9; 32,3)	29,2 (29,1; 31,1)
Окружность талии (см)	97 (95; 106)	104 (98; 107)	102 (95; 103)
FLI, баллы	78 (47; 80)	77 (72; 80)	70 (59; 75)
HSI, баллы	40 (37; 45)	42 (38; 48)	43 (42; 43)
NFS, баллы	-1,790 (-2,175; -1,370)	-1,670 (-2,903; -0,710)	-1,580 (-2,620; -1,520)
АЛТ, Ед/л	**26,6 (18,8; 39,4)**	**30,3 (26,1; 47,0)**	**35,0 (32,2; 38,7)**
АСТ, Ед/л	21,5 (20,6; 26,7)	29,3 (25,0; 30,7)	22,0 (19,9; 24,9)
Билирубин общий, мкмоль/л	10,7 (9,0; 17,4)	13,2 (9,7; 20,0)	14,3 (13,3; 14,6)
ГГТП, Ед/л	36,4 (23,7; 44,8)	27,9 (21,6; 38,8)	30,6 (25,2; 32,9)
ЩФ, Ед/л	62,0 (54,5; 69,5)	73,0 (56,3; 84,8)	64,0 (57,0; 82,0)
Альбумин, г/л	47,1 (46,2; 48,1)	46,3 (44,9; 47,0)	48,3 (47,1; 48,8)
СРБ, мг/л	0,9 (0,6; 2,3)	2,0 (0,5; 3,0)	1,0 (0,7; 2,1)
Фибриноген, г/л	3,2 (2,8; 3,4)	3,2 (3,0; 3,9)	2,9 (2,8; 3,1)
Протромбин по Квику, %	**107 (99; 116)**	**100 (97; 113)** (p=0,016)**	**91 (90; 95)* (p=0,031)**
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,2; 6,1)	5,5 (5,1; 6,2)	5,7 (5,2; 6,2)
Инсулин, мкМЕ/мл	13,6 (7,4; 16,4)	13,7 (10,5; 22,4)	9,8 (6,7; 12,9)
HOMA-IR	3,7 (1,7; 4,8)	3,3 (2,5; 6,6)	2,6 (2,5; 2,7)
HbA1c, %	5,7 (5,4; 5,8)	5,4 (5,3; 5,6)	5,3 (5,1; 5,6)
Холестерин общий, ммоль/л	**5,2 (4,8; 5,6)**	**5,4 (4,6; 6,7)**	**6,7 (5,6; 7,2)* (p=0,031)**
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2; 1,6)	1,3 (1,2; 1,6)	1,5 (1,1; 1,5)
ЛПНП, ммоль/л	**3,3 (2,8; 3,6)**	**3,4 (2,6; 4,0)**	**4,4 (3,7; 4,5)* (p=0,011)**
ЛПОНП, ммоль/л	0,7 (0,5; 1,0)	0,6 (0,6; 0,8)	0,8 (0,6; 1,0)
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,1; 2,1)	1,4 (1,3; 1,9)	1,7 (1,4; 2,1)
АпоВ, мг/дл	**94 (81; 110)**	**96 (85; 105)** (p=0,029)**	**126 (122; 128)* (p=0,027)**
Ферритин, мкг/л	**216 (45; 263)**	**198 (118; 242)**	**401 (356; 448)**
НТЖ, %	33,4 (29,4; 37,8)	31,0 (23,1; 41,2)	33,8 (32,7; 36,6)
Мочевая кислота, мкмоль/л	**323 (309; 385)**	**346 (306; 397)**	**390 (357; 390)**
Креатинин, нг/мл	79 (70; 88)	72 (65; 89)	94 (83; 94)
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	92 (83; 101)	91 (87; 102)	88 (84; 103)
Степень стеатоза по данным УЗИ печени	2,0 (1,3; 3;0)	2,0 (1,6; 3;0)	2,5 (2,0; 3,0)
ФЭГ, жесткость кПа	5,9 (5,7; 6,8)	6,0 (5,8; 6,3)	5,4 (5,4; 6,1)
ФЭГ, стадия фиброза	2,0 (1,3; 2,0)	2,0 (1,1; 2,0)	0,5 (0,5; 2,0)

Примечание. *Данные по группам представлены в формате Me (Q1; Q3); * — при сравнении с группой C/C; ** — при сравнении с группой G/G.*

антом генотипа, а уровень АпоВ в G/G-группе значимо превышал таковой у пациентов не только с C/C, но и с C/G-генотипом (рис. 3).

Неожиданно были получены достоверно более низкие значения протромбина по Квику в группе гомозигот по G-аллели в сравнении с C/G и C/C-генотипами. Также отмечалась тенденция к более высоким показателям АЛТ, ферритина и мочевой кислоты у носителей G-аллели (см. рис. 3).

Выводы. Полиморфизм гена *PNPLA3* не был достоверно связан с выраженностью стеатоза печени, что, с одной стороны, может быть обусловлено небольшим размером выборки, с другой — использованием косвенных методов оценки стеатоза, точность которых ниже, чем у протонной магнитно-резонансной спектроскопии или гистологического исследования. Отсутствие связи *PNPLA3* с показателями углеводного обмена в целом не противоречит имеющимся мировым данным.

В то же время у носителей G/G-гомозигот оказался более атерогенный липидный профиль (достоверно более высокие уровни ОХ, ЛПНП и АпоВ), что не совпадает с результатами большинства опубликованных ранее исследований. Причину подобного отличия еще предстоит выяснить с помощью включения в исследование большего числа пациентов и проведения корреляционного анализа с другими лабораторно-инструментальными показателями. Стоит отметить, что в группе с G/G-генотипом медиана возраста была ниже, чем у обладателей «дикого» генотипа (p=0,277, критерий Манна — Уитни). Возможно, более атерогенный липидный профиль «молодых» пациентов связан с отсутствием или недостаточно скорректированной гиполипидемической терапией. Однако в уже упомянутой работе S. Petta et al. [46] генотип *PNPLA3* G/G был ассоциирован с более выраженным атеросклерозом сонных артерий именно у более молодых пациентов с НЖБП.

Существенно более низкие уровни протромбина по Квику у носителей G/G гомозигот *PNPLA3* в сравнении с пациентами с C/C и C/G генотипами могут свидетельствовать о начальном снижении белоксинтезирующей функции печени у таких пациентов, что требует наблюдения в динамике. Уровни альбумина между группами при этом не различались.

Тенденция к повышению ферритина и мочевой кислоты у носителей G-аллели должна быть повторно оценена на большем числе исследуемых, поскольку достоверное различие по данным показателям повлияет на прогноз как со стороны заболевания печени, так и со стороны сердечно-сосудистой патологии.

Обсуждение. Благодаря накопленному опыту не остается сомнений, что мутация в гене *PNPLA3* способна приводить к развитию стеатоза печени, увеличивать риски прогрессирования ее фиброза с последующим развитием цирроза и ГЦК. Однако влияние мутации на метаболические нарушения остается до конца не изученным. Интересен факт, что нередко G-аллель реализует свои негативные воздействия у лиц с меньшим ИМТ. Большинство исследователей расценивают такую особенность как «независимое влияние мутации» на возникновение того или иного отклонения (стеатоза печени, изменений показателей углеводного и липидного обмена). В рассмотренных выше работах обращают на себя внимание следующие факты:

- Генотип G/G гораздо чаще встречается у лиц с СД2 без ожирения, чем у лиц с СД2 и ожирением (46,7% против 20%) [14].
- У лиц с ожирением наличие G-аллеля значительно увеличивало чувствительность к инсулину, чего не наблюдалось у лиц с низким ИМТ [20].
- У носителей гомозигот G/G с ожирением и инсулинорезистентностью мутантный *PNPLA3* оказывал значимое антигиперлипидемическое действие (снижение уровня ЛПОНП и ЛПНП, повышение уровня ЛПВП), которое было менее выражено в группе с меньшей массой тела и отсутствовало у лиц с меньшей инсулинорезистентностью [29].
- У лиц с наследственным гемохроматозом связь G-аллели с циррозом печени наблюдалась только у лиц без избыточной массы тела [33].

В связи с вышеперечисленным складывается впечатление, что ожирение как таковое способно нивелировать негативные «системные» эффекты мутантной G-аллели *PNPLA3* или, более того, реализовывать его «протективные» свойства. В то же время снижение массы тела приводит к лучшему разрешению стеатоза печени у носителей G-аллели [47–49], а назначение противодиабетических препаратов (дапаглифлозина, эксенатида), напротив, оказывается эффективнее для носителей C/C-гомозигот [4, 51, 52], что также указывает на большую роль инсулинорезистентности для носителей «дикого» вариант генотипа.

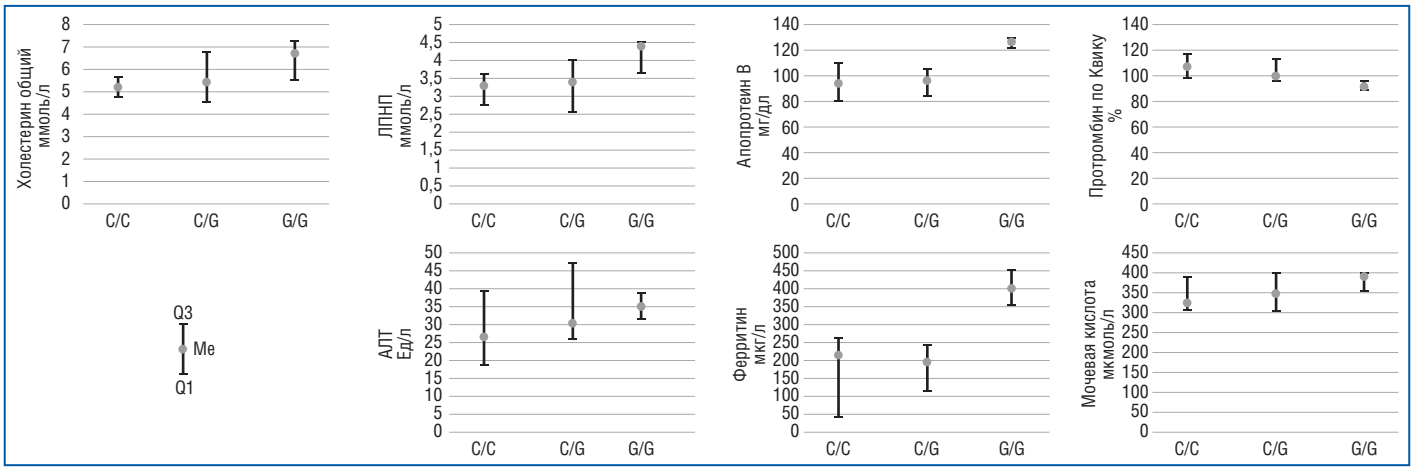


Рис. 3. Наиболее важные лабораторные показатели у пациентов в зависимости от генотипа *PNPLA3*

В настоящее время основой лечения НЖБП по-прежнему остается снижение массы тела, однако пациенты со стеатозом печени без избыточной массы тела, в большинстве случаев обладающие мутацией *PNPLA3 I148M*, требуют иного подхода. Для данной группы пациентов перспективным представляется применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) — препарата Урдокса®. Согласно недавно проведенному исследованию, прием УДХК (Урдокса®) в дозировке 15 мг/кг массы тела в сутки в течение 6 мес. приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени независимо от потери массы тела. Помимо этого, терапия УДХК (Урдокса®) сопровождается нормализацией уровня печеночных ферментов и улучшением липидного профиля [53]. Эффективность влияния препаратов УДХК на стеатоз печени требует изучения с учетом генотипа *PNPLA3* пациентов.

Заключение

Таким образом, мутантный вариант гена *PNPLA3* ассоциирован с более выраженным стеатозом и прогрессирующим фиброзом печени. Тем не менее его влияние на ряд лабораторных показателей остается предметом дискуссий. Понимание механизмов, лежащих в основе метаболических нарушений при полиморфизме *PNPLA3*, позволит более дифференцированно подходить к выбору терапии и определению прогноза пациента, поэтому требует дальнейших исследований на больших выборках пациентов. ▲

Литература / References

1. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
2. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet. 2008;40(12):1461–1465. DOI: 10.1038/ng.257.
3. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11):24–32. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A. et al. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;159(11):24–32 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32.
4. Xia M.F., Bian H., Gao X. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment. Front Pharmacol. 2019;10:877. DOI: 10.3389/fphar.2019.00877.
5. Wijarnpreecha K., Scribani M., Raymond P. et al. PNPLA3 gene polymorphism and overall and cardiovascular mortality in the United States. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(10):1789–1794. DOI: 10.1111/jgh.15045.
6. Lazo M., Bilal U., Mitchell M.C. et al. Interaction Between Alcohol Consumption and PNPLA3 Variant in the Prevalence of Hepatic Steatosis in the US Population. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(12):2606–2614.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.08.054.
7. Sherman K.E., Rouster S.D., Meeds H. et al. PNPLA3 Single Nucleotide Polymorphism Prevalence and Association with Liver Disease in a Diverse Cohort of Persons Living with HIV. Biology (Basel). 2021;10(3):242. DOI: 10.3390/biology10030242.
8. Jennings J., Faselis C., Yao M.D. NAFLD-NASH: An Under-Recognized Epidemic. Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(3):209–213. DOI: 10.2174/1570161115666170622074007.
9. Walker R.W., Belbin G.M., Sorokin E.P. et al. A common variant in PNPLA3 is associated with age at diagnosis of NAFLD in patients from a multi-ethnic biobank. J Hepatol. 2020;72(6):1070–1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.029.
10. Rojas Y.A.O., Cuellar C.L.V., Barrón K.M.A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence in Latin America: A systematic review and meta-analysis. Ann Hepatol. 2022;27(6):100706. DOI: 10.1016/j.aohep.2022.100706.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

Binnopharm group

КОМПЛЕКСНЫЙ КУРС ТЕРАПИИ ЖЁЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ **НА 1 МЕСЯЦ**



ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ И НОРМАЛИЗАЦИИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА*

*согласно инструкции по применению: Урдокса® 500 РУ ЛП-№(001340)-(РГ-RU), Необутин® Ретард РУ № ЛП-№(000623)-(РГ-RU). M-M-URD-2023_06-11181

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама

11. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.
12. Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA на течение неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2019;12:85–88. [Raikhelson K.L., Kovyazina V.P., Sidorenko D.V. et al. PNPLA gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. RMJ. 2019;12:85–88 (in Russ.)].
13. Younes R., Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. Semin Liver Dis. 2019;39(1):86–95. DOI: 10.1055/s-0038-1677517.
14. Aly O., Zaki H.H., Herzalla M.R. et al. Gene polymorphisms of Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), adiponectin, leptin in diabetic obese patients. PLoS One. 2020;15(6):e0234465. DOI: 10.1371/journal.pone.0234465.
15. Johansson L.E., Lindblad U., Larsson C.A. et al. Polymorphisms in the adiponutrin gene are associated with increased insulin secretion and obesity. Eur J Endocrinol. 2008;159(5):577–583. DOI: 10.1530/EJE-08-0426.
16. Тихомирова А.С., Кисляков В.А., Байкова И.Е., Никитин И.Г. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2018;90(2):85–88. [Tikhomirova A.S., Kislyakov V.A., Baykova I.Ye., Nikitin I.G. Clinical and morphological parallels of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Therapeutic archive. 2018;90(2):85–88 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890285-88.
17. Palmer C.N., Maglio C., Pirazzi C. et al. Paradoxical lower serum triglyceride levels and higher type 2 diabetes mellitus susceptibility in obese individuals with the PNPLA3 148M variant. PLoS One. 2012;7(6):e39362. DOI: 10.1371/journal.pone.0039362.
18. Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A. et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. J Intern Med. 2018;283(4):356–370. DOI: 10.1111/joim.12719.
19. Zaharia O.P., Strassburger K., Knebel B. et al. Role of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene for hepatocellular lipid content in the severe insulin-resistant diabetes cluster. 56th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes: 21–25 September 2020. Diabetologia. 2020;63(Suppl 1):1–485. DOI: 10.1007/s00125-020-05221-5.
20. Kantartzis K., Peter A., Machicao F. et al. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene. Diabetes. 2009;58(11):2616–2623. DOI: 10.2337/db09-0279.
21. Liu Z., Zhang Y., Graham S. et al. Causal relationships between NAFLD, T2D and obesity have implications for disease subphenotyping. J Hepatol. 2020;73(2):263–276. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.006.
22. Sookoian S., Pirola C.J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53(6):1883–1894. DOI: 10.1002/hep.24283.
23. Speliotes E.K., Butler J.L., Palmer C.D. et al. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. Hepatology. 2010;52(3):904–912. DOI: 10.1002/hep.23768.
24. Kollerits B., Coassin S., Beckmann N.D. et al. Genetic evidence for a role of adiponutrin in the metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Hum Mol Genet. 2009;18(23):4669–4676. DOI: 10.1093/hmg/ddp424.
25. Pirazzi C., Adiels M., Burza M.A. et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. J Hepatol. 2012;57(6):1276–1282. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.030.
26. Jiang Z.G., Tapper E.B., Kim M. et al. Genetic Determinants of Circulating Lipoproteins in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Gastroenterol. 2018;52(5):444–451. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000816.
27. Kovac U., Jasper E.A., Smith C.J. et al. The Association of Polymorphisms in Circadian Clock and Lipid Metabolism Genes With 2nd Trimester Lipid Levels and Preterm Birth. Front Genet. 2019;10:540. DOI: 10.3389/fgene.2019.00540.
28. Brouwers M.C.G.J., Simons N., Stehouwer C.D.A., Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. Diabetologia. 2020;63(2):253–260. DOI: 10.1007/s00125-019-05024-3.
29. Luukkonen P.K., Qadri S., Lehtimäki T.E. et al. The PNPLA3-I148M Variant Confers an Antiatherogenic Lipid Profile in Insulin-resistant Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(1):e300–e315. DOI: 10.1210/clinem/dgaa729.
30. Liu D.J., Peloso G.M., Yu H. et al. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. Nat Genet. 2017;49(12):1758–1766. DOI: 10.1038/ng.3977.
31. Wang C.W., Lin H.Y., Shin S.J. et al. The PNPLA3 I148M polymorphism is associated with insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in a normoglycaemic population. Liver Int. 2011;31(9):1326–1331. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02526.x.
32. Hotta K., Yoneda M., Hyogo H. et al. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. BMC Med Genet. 2010;11:172. DOI: 10.1186/1471-2350-11-172.
33. Valenti L., Maggioni P., Piperno A. et al. Patatin-like phospholipase domain containing-3 gene I148M polymorphism, steatosis, and liver damage in hereditary hemochromatosis. World J Gastroenterol. 2012;18(22):2813–2820. DOI: 10.3748/wjg.v18.i22.2813.
34. Seeβle J., Gan-Schreier H., Kirchner M. et al. Plasma Lipidome, PNPLA3 polymorphism and hepatic steatosis in hereditary hemochromatosis. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):230. DOI: 10.1186/s12876-020-01282-3.
35. Carlsson B., Lindén D., Brolén G. et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(12):1305–1320. DOI: 10.1111/apt.15738.
36. Gellert-Kristensen H., Richardson T.G., Davey Smith G. et al. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. Hepatology. 2020;72(3):845–856. DOI: 10.1002/hep.31238.
37. Ioannou G.N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. J Hepatol. 2021;75(6):1476–1484. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.012.
38. Stender S., Loomba R. PNPLA3 Genotype and Risk of Liver and All-Cause Mortality. Hepatology. 2020;71(3):777–779. DOI: 10.1002/hep.31113.
39. Gabriel-Medina P., Ferrer-Costa R., Rodriguez-Frias F. et al. Influence of Type 2 Diabetes in the Association of PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 Polymorphisms in NASH Advanced Liver Fibrosis. Biomedicines. 2022;10(5):1015. DOI: 10.3390/biomedicines10051015.
40. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11):24–32. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;159(11):24–32 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32.
41. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Чебаненко Е.В. и др. Прогностическая модель неинвазивной оценки формирования и прогрессирования фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Современные проблемы науки и образования. 2018;3:74. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Chebanenko E.V. et al. Prognostic model of non-invasive evaluation of formation and progression of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fat liver disease. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2018;3:74 (in Russ.)].
42. Akuta N., Kawamura Y., Arase Y. et al. PNPLA3 genotype and fibrosis-4 index predict cardiovascular diseases of Japanese patients with histopathologically-confirmed NAFLD. BMC Gastroenterol. 2021;21(1):434. DOI: 10.1186/s12876-021-02020-z.
43. Gavril O.I., Arhire L.I., Gavril R.S. et al. Correlations between PNPLA3 Gene Polymorphisms and NAFLD in Type 2 Diabetic Patients. Medicina (Kaunas). 2021;57(11):1249. DOI: 10.3390/medicina57111249.
44. Xia M.F., Ling Y., Bian H. et al. I148M variant of PNPLA3 increases the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease caused by obesity and metabolic disorders. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(5):631–642. DOI: 10.1111/apt.13521.
45. Petta S., Valenti L., Marchesini G. et al. PNPLA3 GG genotype and carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. PLoS One. 2013;8(9):e74089. DOI: 10.1371/journal.pone.0074089.
46. Sun D.Q., Zheng K.I., Xu G. 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. DOI: 10.1111/liv.14251.
47. Sevastianova K., Kotronen A., Gastaldelli A. et al. Genetic variation in PNPLA3 (adiponutrin) confers sensitivity to weight loss-induced decrease in liver fat in humans. Am J Clin Nutr. 2011;94(1):104–111. DOI: 10.3945/ajcn.111.012369.
48. Shen J., Wong G.L., Chan H.L. et al. PNPLA3 gene polymorphism and response to lifestyle modification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30(1):139–146. DOI: 10.1111/jgh.12656.
49. Krawczyk M., Jiménez-Agüero R., Alustiza J.M. et al. PNPLA3 p.I148M variant is associated with greater reduction of liver fat content after bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis. 2016;12(10):1838–1846. DOI: 10.1016/j.soard.2016.06.004.
50. Scorletti E., West A.L., Bhatia L. et al. Treating liver fat and serum triglyceride levels in NAFLD, effects of PNPLA3 and TM6SF2 genotypes: Results from the WELCOME trial. J Hepatol. 2015;63(6):1476–1483. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.036.
51. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.A. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. Diabetologia. 2018;61(9):1923–1934. DOI: 10.1007/s00125-018-4675-2.
52. Chen Y., Yan X., Xu X. et al. PNPLA3 I148M is involved in the variability in anti-NAFLD response to exenatide. Endocrine. 2020;70(3):517–525. DOI: 10.1007/s12020-020-02470-7.
53. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V. et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2021;27(10):959–975. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959.