

<https://doi.org/10.26442/terarkh201890285-88>

© Коллектив авторов, 2018

Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена *PNPLA3* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

А.С. ТИХОМИРОВА¹, В.А. КИСЛЯКОВ¹, И.Е. БАЙКОВА¹, И.Г. НИКИТИН^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание печени; ее выявление в общей популяции достигло глобальных масштабов. Несмотря на то что на ранних стадиях заболевание характеризуется относительно мягким течением, развитие в ходе его естественного течения неалкогольного стеатогепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы приводит к ухудшению долгосрочного прогноза. Все больше данных указывает на то, что НАЖБП имеет сложную, многогранную этиологию, включающую множество факторов, в том числе и генетические. В представленном обзоре мы сосредоточились на генетической составляющей НАЖБП, а именно – на роли полиморфизма гена *PNPLA3* в развитии и течении заболевания, а также состояний ее прогрессирования, таких как неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, *PNPLA3*.

Clinical-morphological parallels of the *PNPLA3* gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease

A. S. TIKHOMIROVA¹, V. A. KISLYAKOV¹, I. E. BAYKOVA¹, I. G. NIKITIN^{1,2}¹N.I. Pirogov Russian National Research medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation;²Higher Medical Rehabilitation Center Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease, and its detection in the general population has reached a global scale. Despite the fact that in the early stages the disease is characterized by a relatively mild period, the development during its natural course of nonalcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma causes deterioration of long-term forecast. Growing evidence indicates that NAFLD is a complex, multifaceted etiology, involving many factors, including genetic. In the present review, we focused on the genetic component of NAFLD, namely, the role of the *PNPLA3* gene polymorphism in the development and course of the disease, and States its progression, such as non-alcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, liver cirrhosis, *PNPLA3*.

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частой причиной заболеваний печени в развитых странах. Распространенность НАЖБП составляет 20–35% от общей численности населения [1]. НАЖБП имеет широкий круг клинико-инструментальных симптомов и может проявляться гистологически в виде простого стеатоза и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), к которому относятся стеатоз, лобулярное воспаление, баллонная дистрофия гепатоцитов с фиброзом или без него [2]. Хотя простой стеатоз обычно имеет доброкачественный прогноз, НАСГ гораздо чаще прогрессирует до фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. Точные механизмы, ответственные за развитие и прогрессирование НАЖБП, в настоящее время остаются предметом дискуссий. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что генетические факторы, а также факторы окружающей среды играют важную роль в прогрессировании НАЖБП [4–6].

Ген *PNPLA3* (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3), также известный как адипонутрин, располагается в 22-й хромосоме и кодирует белок, состоящий из 481 аминокислоты и экспрессирующийся в наибольшей степени в звездчатых клетках печени, гепатоцитах и клетках сетчатки.

Белок, кодируемый адипонутрином, относится к семейству пататиноподобных фосфолипаз и имеет гидролазную активность в отношении триглицеридов, ацилтрансферазную активность к лизофосфатидной кислоте, а также эстеразную активность к ретинола пальмитату. Замена изолейцина на метионин в 148-й позиции аминокислотной последовательности приводит к потере этих функций и накоплению триглицеридов и ретинола пальмитата в печени [7, 8].

Ассоциация гена *PNPLA3* с НАЖБП. В 2008 г. S. Romeo и соавт. [5] провели исследование, включившее 2111 участников разных национальностей. Методом полногеномного анализа ассоциаций авторам исследования удалось впервые выявить полиморфизм гена *PNPLA3* I148M (rs738409 C>G) и определить более высокую восприимчивость к НАЖБП у носителей данной мутации. Кроме того, исследователи отметили связь между адипонутрином и повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке у латиноамериканцев.

В исследовании, проведенном в 2009 г. S. Sookoian и соавт. [9], подтвердились выводы, сделанные S. Romeo и соавт., при этом дополнительно было показано, что носительство адипонутрина не только увеличивает восприимчи-

вость к НАЖБП, в том числе НАСГ, но и, вероятно, влияет на тяжесть течения заболевания, согласно результатам гистологического исследования. Наибольшие изменения наблюдались у гомозигот по rs738409 G-аллелю. В данной категории участников исследования отмечались более выраженный стеатоз и более высокие показатели АЛТ и аспартатамино-трансферазы (АСТ). Аналогичные результаты были получены и другими авторами [10, 11]. Эти результаты были обобщены в метаанализах [12, 13]. Однако в ряде исследований не обнаружено связи между наличием данного гена и уровнями аминотрансфераз [14, 15]. Так, в исследовании, проведенном К. Kantartzis и соавт. [16], включившем 130 мужчин и 200 женщин в возрасте от 16 до 69 лет, несмотря на наличие более выраженного стеатоза, у носителей двух rs738409 G-аллелей не наблюдалось более высоких значений аминотрансфераз в сравнении с другими группами.

Поскольку НАЖБП тесно связана с метаболическим синдромом, у ряда исследователей были попытки связать rs738409 G-аллель с параметрами, определяющими метаболический синдром. Действительно, некоторые авторы наблюдали связь между *PNPLA3* I148M и инсулинорезистентностью и снижением уровня плазменного триглицерида у тучных пациентов и у лиц азиатского происхождения [16–18]. Однако подавляющее большинство исследований показали, что *PNPLA3* I148M не коррелирует с проявлениями метаболического синдрома [5, 11, 16, 19, 20]. Так, в исследовании Е.К. Speliotes и соавт. [11], включившем 592 участника европейского происхождения с НАЖБП, не выявлено никаких ассоциаций *PNPLA3* I148M с индексом массы тела, уровнем триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и липопротеидов низкой плотности и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В 2011 г. S. Sookoian и соавт. [13] провели систематический обзор, охвативший 16 исследований, с целью оценить силу влияния rs738409 G-аллеля на восприимчивость к НАЖБП и тяжесть ее течения. В этом анализе продемонстрировано, что гомозиготы по rs738409 G-аллелю склонны к более выраженному накоплению жира в печени и имеют более агрессивное течение заболевания в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по rs738409 C-аллелю. Однако все включенные исследования показали отсутствие существенных различий между генотипами относительно индекса массы тела, уровней глюкозы и инсулина, а также индекса инсулинорезистентности.

В то же время некоторые исследования установили, что *PNPLA3* I148M значительно влияет на развитие и тяжесть фиброза у пациентов с НАЖБП [10, 12, 22, 23]. Так, в 2010 г. L. Valenti и его коллеги [10] при анализе результатов, полученных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) у 591 пациента с гистологически подтвержденной НАЖБП, отметили, что у гомозигот по rs738409 G-аллелю чаще наблюдаются НАСГ и прогрессирующий фиброз печени в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по rs738409 C-аллелю. Данная ассоциация наблюдалась вне зависимости от выраженности метаболического синдрома. Схожие данные получены и в исследовании, проведенном Y. Rotman и соавт. [12] в когорте из 894 взрослых и 223 детей с уста-

новленной НАЖБП. Ген *PNPLA3* I148M имел сильную связь с гистологическими параметрами агрессивного течения заболевания (воспалением, наличием телец Мэллори, фиброзом) [12]. Кроме того, в исследовании, в рамках которого у 899 пациентов европейского происхождения с хроническими заболеваниями печени проведены генотипирование и эластография печени, М. Krawczyk и соавт. [22] удалось установить значимую связь между *PNPLA3* I148M и снижением эластичности печени. Что было еще более важным, ассоциация между геном и развитием фиброза печени прослеживается не только у взрослых, но и у детей. Так, в проспективном исследовании, включившем 149 детей и подростков итальянского происхождения с НАЖБП, подтвержденной биопсией, перивенулярный фиброз наблюдался у 31% пациентов с генотипом rs738409 CC, у 48% пациентов с генотипом rs738409 CG и у 74% пациентов с генотипом rs738409 GG. Распространенность перипортального фиброза, согласно полученным результатам исследования, имела обратную зависимость от носительства rs738409 G-аллеля и составила 26% у пациентов с генотипом rs738409 CC, 18% – у пациентов с генотипом rs738409 CG и 9% – у больных с генотипом rs738409 GG. Данная корреляция не зависела от выраженности сопутствующих факторов [23].

В 2014 г. опубликованы результаты метаанализа, охватившего данные 9915 пациентов – участников 24 исследований. Целью этого систематического обзора являлась оценка влияния *PNPLA3* I148M на развитие фиброза печени и ГЦК. Авторы установили статистически значимую связь между *PNPLA3* I148M и продвинутым фиброзом печени у пациентов с НАЖБП. Также они отметили, что, по данным девяти исследований (2937 пациента), включенных в анализ, *PNPLA3* I148M связан с повышенным риском развития ГЦК у пациентов с НАСГ и с алкогольным циррозом печени [24]. В 2014 г. в Таиланде А. Khlaiphungsin и соавт. [25] проведено исследование, включившие 388 пациентов с ГЦК различной этиологии, авторы ретроспективно исследовали влияние полиморфизма *PNPLA3* на развитие ГЦК вирусной и невирусной этиологии. Исследователи пришли к выводу, что полиморфизм гена увеличивал риск формирования ГЦК у пациентов, страдающих алкогольной болезнью печени и НАСГ, но не у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. В частности, распространенность генотипа rs738409 GG сопоставима между пациентами с ГЦК вирусной этиологии и группой контроля, тогда как у пациентов с ГЦК в исходе НАСГ частота встречаемости генотипа rs738409 GG наблюдалась в два раза чаще, чем в группе ГЦК, ассоциированной с вирусными заболеваниями печени, и в контрольной группе [25].

Следует отметить, что на сегодняшний день имеются также данные о том, что *PNPLA3* I148M демонстрирует потенциальный половой диморфизм относительно восприимчивости к НАЖБП [11, 13]. При анализе когорты с НАСГ Е.К. Speliotes и соавт. [11] отметили, что влияние *PNPLA3* I148M на гистологические характеристики НАЖБП выше у женщин, чем у мужчин. Этот вывод подтверждается результатами мета-регрессионного анализа, который продемонстрировал отрицательную корреляцию между мужским полом и влиянием *PNPLA3* I148M на содержание жира в печени [13].

Сведения об авторах:

Кисляков Владимир Аркадьевич – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Байкова Ирина Евгеньевна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Никитин Игорь Геннадиевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России

Контактная информация:

Тихомирова Анна Сергеевна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; тел.: +7(926)221-61-15; e-mail: dr.tikhomirovaas@gmail.com

Кроме половых различий, проявления полиморфизма гена имеют и этнические особенности. Консорциум проекта «1000 геномов» определил значительную этническую вариативность в распространенности *PNPLA3* rs738409 [26]. Лица латиноамериканского происхождения имеют более высокую распространенность жирового гепатоза (45%), чем представители белой расы (33%) и темнокожие испытуемые (24%) [27]. Исследование, целью которого являлась оценка демографических характеристик пациентов с криптогенным циррозом в окружной больнице США с определением расовых и этнических различий, показало, что, несмотря на схожую распространенность СД среди пациентов латиноамериканского и африканского происхождения, распространенность криптогенного цирроза у латиноамериканцев в 3,1 раза выше, чем среди лиц африканского происхождения, а распространенность среди афроамериканцев в 3,9 раза ниже, чем среди лиц европеоидной расы [28]. У лиц латиноамериканского происхождения вариативность *PNPLA3* влияет не только на степень содержания жира в печени, но и на повышение уровней аминотрансфераз в крови [29, 30]. Среди латиноамериканских пациентов мексиканские американцы, изученные в проекте «1000 геномов», имели в 34,4% случаев генотип rs738409 GG и в 42,2% – генотип rs738409 CG. Не удивительно, что в недавно проведенном исследовании E.R. Kallwitz и соавт., включившем 12 133 участника, обнаружена более высокая распространенность НАЖБП у лиц мексиканского происхождения в сравнении с другими группами обследованных латиноамериканцев. Некоторые исследования показывают, что генотип rs738409 GG связан с развитием и прогрессированием НАЖБП и в азиатских когортах, в том числе в китайской, японской, корейской и индийской популяциях [31–36].

Механизмы влияния полиморфизма гена *PNPLA3* на течение НАЖБП. Несмотря на доказанную связь между *PNPLA3* P148M и НАЖБП, конкретные механизмы участия *PNPLA3* P148M в развитии и прогрессировании заболевания до сих пор неясны. Проявление гена *PNPLA3* регулируется на транскрипционном уровне путем стимулирующего действия инсулина на индукцию экспрессии транскрипционных факторов – белком, связывающим стеролчувствительный элемент (SREBP-1c), и белком, связывающим элемент, распознающий углеводы (ChREBP), регулирующие липогенез в клетках печени [37]. Наиболее широко изученным вариантом *PNPLA3* является rs738409. Полиморфизм rs738409 связан с заменой цитозина на гуанин в nt444 (с.444 C>G), что, как следствие, приводит к замещению изолейцина на метионин в структуре белка, кодируемого *PNPLA3*. Увеличение доли жиров в клетках печени происходит из-за ингибирования ферментативного гидролиза эмульгированных триглицеридов за счет замены изолейцина на метионин, приводящей к удлинению боковой цепи белка и ограничению доступа субстрата к каталитическому участку фермента, несмотря на сохранную функциональность каталитической диады [38]. Так, мутантный белок накапливается на липидных каплях в клетках печени и предотвращает доступ других липолитических элементов к поверхности капель, делая их метаболически недоступными, что приводит к формированию макроvesикулярного стеатоза [39]. У человека *PNPLA3* P148M, как было показа-

но, влияет не только на внутривнутрипеченочное ремоделирование, но и снижает темп секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Секреция ЛПОНП представляет собой путь выведения липидов из печени, и, следовательно, ослабление этого механизма может отчасти объяснить увеличение их содержания в печени у носителей полиморфизма гена *PNPLA3* [40]. В недавнем исследовании показано, что *PNPLA3* высоко экспрессирован и синтезируется в звездчатых клетках печени человека и белок, кодируемый геном *PNPLA3*, участвует в гидролизе сложных ретиноловых эфиров [8]. В последующем продемонстрировано, что у носителей полиморфизма гена *PNPLA3* P148M с ожирением и с высоким риском развития НАСГ наблюдались более низкие концентрации циркулирующего свободного ретинола и ретинол-связывающего белка 4, что, вероятно, связано с нарушением гидролиза сложных ретиноловых эфиров в печени и их накоплением под влиянием гена [41]. И, наконец, в исследовании, целью которого являлось изучение влияния полиморфизма гена *PNPLA3* на уровень ретинола в печени, показано, что носители данной мутации имели более высокие концентрации вещества в образцах печени [42]. В норме звездчатые клетки находятся в спокойном состоянии и выполняют функцию депо для ретиноидов. В ответ на хроническое воспаление печеночные звездчатые клетки изменяют свой фенотип и переходят из покоящегося состояния в активированное, превращаясь в миофибробластоподобные клетки, секретирующие коллаген, тем самым внося дополнительный вклад в фиброгенез печени [43]. В процессе этих фенотипических изменений происходит потеря ретиноидов, что, вероятно, способствует активации печеночных звездчатых клеток и повреждению печени. Таким образом, влияние *PNPLA3* на этот процесс активации еще предстоит уточнить. Роль полиморфизма гена в развитии ГЦК также пока не ясна. Известные на сегодняшний день механизмы, связывающие *PNPLA3* P148M с жировым гепатозом и фиброгенезом, недостаточно изучены для того, чтобы объяснить их влияние на возникновение ГЦК. Способствует ли *PNPLA3* rs738409 канцерогенезу путем создания благоприятной микросреды в виде стеатоза, воспаления и фиброза, или обладает прямым канцерогенным эффектом, пока неизвестно и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Лица, имеющие полиморфизм гена *PNPLA3*, имеют высокий риск прогрессирования НАЖБП. Такие пациенты требуют постоянного медицинского мониторинга. Определение полиморфизма гена *PNPLA3* P148M, возможно, позволит в будущем определять группы риска с точки зрения прогнозирования течения заболевания и определения целевых групп для диспансеризации и выбора терапевтической тактики. Однако, несмотря на то что в большом числе исследований доказана роль полиморфизма гена *PNPLA3* в накоплении внутривнутрипеченочного жира, молекулярные механизмы, связывающие данный факт с воспалением и фиброзом, в настоящее время остаются малоизученными. В будущем необходимо проведение дальнейших исследований с целью выявления особенностей влияния полиморфизма гена на патогенез НАЖБП и идентификации возможных терапевтических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Alwis NMW, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: Them its gradually clears. *J Hepatol.* 2008;48:104-12.
2. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53:372-84.

3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274-85.
4. Miele L, Beale G, Patman G, et al. The Kruppel-like factor 6 genotype is associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2008;35(1):282-91.
5. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature Genetics.* 2008;40(12):1461-5.
6. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology.* 1998;114:842-5.
7. Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, et al. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841:574-80.
8. Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, et al. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet.* 2014;23(15):4077-85.
9. Sookoian S, Castaño GO, Burgueño AL, et al. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J Lipid Res.* 2009;50(10):2111-6.
10. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209-17.
11. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, et al. PNPLA3 Variants Specifically Confer Increased Risk for Histologic Nonalcoholic Fatty Liver Disease But Not Metabolic Disease. *Hepatology (Baltimore).* 2010;52(3):904-12.
12. Rotman Y, Koh C, Zmuda JM, Kleiner DE, Liang TJ. The Association of Genetic Variability in PNPLA3 with Histological Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology (Baltimore).* 2010;52(3):894-903.
13. Sookoian S, Pirola CJ. 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):1883-94.
14. Shen JH, Li YL, Li D, Wang NN, Jing L, Huang YH. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis. *J Lipid Res.* 2015;56(1):167-75.
15. Cox AJ, Wing MR, Carr JJ, et al. Association of PNPLA3 SNP rs738409 with liver density in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Metab.* 2011;37(5):452-5.
16. 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):2616-23.
17. Palmer CNA, 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. Hennige AM, ed. *PLoS ONE.* 2012;7(6):e39362.
18. Stojkovic IA, Ericson U, Rukh G, Riddestråle M, Romeo S, Orho-Melander M. The PNPLA3 Ile148Met interacts with overweight and dietary intakes on fasting triglyceride levels. *Genes Nutr.* 2014;9:200-9.
19. Tang CS, Zhang H, Cheung CY, et al. Exome-wide association analysis reveals novel coding sequence variants associated with lipid traits in Chinese. *Nat Commun.* 2015;6:10206.
20. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e1001324.
21. Petit JM, Guiu B, Masson D, et al. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:430-6.
22. Krawczyk M, Grünhage F, Zimmer V, et al. Variant adiponutrin (PNPLA3) represents a common fibrosis risk gene: Non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2011;55:299-306.
23. Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52(4):1274-80.
24. Singal AG, Manjunath H, Yopp AC, et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Review. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(3):325-34.
25. Khlaiphuengsin A, Kiatbumrung R, Payungporn S, et al. Association of PNPLA3 Polymorphism with Hepatocellular Carcinoma Development and Prognosis in Viral and Non-Viral Chronic Liver Diseases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(18):8377-82.
26. Abecasis GR, Auton A, Brooks LD, et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. *Nature.* 2012;491(7422):56-65.
27. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology.* 2004;40:1387-95.
28. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:292-8.
29. Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM, et al. Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology.* 2013;58:966-75.
30. Qu HQ, Li Q, Grove ML, et al. Population-based risk factors for elevated alanine aminotransferase in a South Texas Mexican-American population. *Arch Med Res.* 2012;43:482-8.
31. Peng XE, Wu YL, Lin SW, et al. Genetic variants in PNPLA3 and risk of non-alcoholic fatty liver disease in a Han Chinese population. *PLoS One.* 2012;7:e50256.
32. Li Y, Xing C, Tian Z, Ku HC. Genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with the ultrasonography-determined steatosis degree in a Chinese population. *BMC Med Genet.* 2012;13:113.
33. Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, et al. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3, SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. *Hum Genet.* 2013;132:783-92.
34. Lee SS, Byoun YS, Jeong SH, et al. Role of the PNPLA3 I148M polymorphism in nonalcoholic fatty liver disease and fibrosis in Korea. *Dig Dis Sci.* 2014;59:2967-74.
35. Bhatt SP, Nigam P, Misra A, et al. Genetic variation in the patatin-like phospholipase domain-containing protein-3 (PNPLA-3) gene in Asian Indians with nonalcoholic fatty liver disease. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013;11:329-35.
36. Kanth VR, Sasikala M, Rao PN, et al. Pooled genetic analysis in ultrasound measured non-alcoholic fatty liver disease in Indian subjects: A pilot study. *World J Hepatol.* 2014;6:435-42.
37. Dubuquoy C, Robichon C, Lasnier F, et al. Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes. *J Hepatol.* 2011;55:145-53.
38. He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A Sequence Variation (I148M) in PNPLA3 Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Disrupts Triglyceride Hydrolysis. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6706-15.
39. Smagris E, BasuRay S, Li J, et al. Pnpl3I148M knockin mice accumulate PNPLA3 on lipid droplets and develop hepatic steatosis. *Hepatology (Baltimore).* 2015;61(1):108-18.
40. Pirazzi C, Adiels M, Burza MA, et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3) I148M (rs738409) affects hepatic VLDL secretion in humans and in vitro. *J Hepatol.* 2012;57:1276-82.
41. Mondul A, Mancina RM, Merlo A, et al. PNPLA3 I148M variant influences circulating retinol in adults with nonalcoholic fatty liver disease or obesity. *J Nutr.* 2015;145:1687-91.
42. Kovarova M, Konigsrainer I, Konigsrainer A, et al. The genetic variant I148M in PNPLA3 is associated with increased hepatic retinyl-palmitate storage in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1568-74.
43. Moreira RK. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Nov;131(11):1728-34.

Поступила 18.04.17