

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2024-3-2-11-24>

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ткачук Е.А.^{1,2,3}, Семинский И.Ж.¹, Козлова Н.М.¹, Малов С.И.¹, Астахова Т.А.²,
Абрамова А.Н.¹, Убушеева Р.Г.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

³ ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, микрорайон 12а, 3, Россия)

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Заболевания печени являются серьёзной социальной проблемой. Изучение патогенетических механизмов развития этих заболеваний и поиск методов лечения, способных кардинально улучшить состояние пациента и остановить развитие заболевания, являются весьма актуальными и востребованными. Диагностика и лечение такого распространённого заболевания, как неалкогольная жировая болезнь печени, является одним из актуальных вопросов современной медицины.

Цель исследования. Провести анализ доступных литературных источников о распространённости, клинических проявлениях и роли генетических факторов в этиопатогенезе неалкогольной жировой болезни печени.

Результаты исследования. В обзоре представлены генетические аспекты развития метаболически ассоциированной жировой болезни печени (новое название) или неалкогольной жировой болезни печени (общепринятое название). Рассмотрены ведущие синдромы, сопровождающие развитие заболевания: астенический синдром; синдром нарушения циркадианных ритмов («циркадный» синдром); синдром обструктивного апноэ во сне; синдром цитолиза; синдром инсулинорезистентности; метаболический синдром; болевой синдром; диспепсический синдром; синдром раздражённого кишечника; синдром избыточного бактериального роста; синдром гепатомегалии и/или спленомегалии; синдром фиброза; синдром поликистозных яичников. Освещены основные коморбидные состояния: со стороны печени – гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени; внепечёночные осложнения – ожирение, сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистые нарушения – атеросклероз; со стороны почек – хроническая почечная болезнь, и др. Приведены данные о генах, влияющих на развитие заболевания: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, *INS*, *PPARG*, *CYP11A*, *AR*, *ENPP1*, *MTTP*.

Закключение. Изучение этиологических причин (генетических полиморфизмов) неалкогольной жировой болезни печени является основной задачей на пути решения проблем эффективной помощи пациентам. Изучению генетических полиморфизмов, связанных с неалкогольной болезнью печени и их роли в патогенезе должно уделяться больше внимания при разработке современных методов лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, гены *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, *INS*, *PPARG*, *CYP11A*, *AR*, *ENPP1*, *MTTP*

Для цитирования: Ткачук Е.А., Семинский И.Ж., Козлова Н.М., Малов С.И., Астахова Т.А., Абрамова А.Н., Убушеева Р.Г. Распространённость, клинические проявления и роль генетических факторов в развитии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (обзор литературы). *Байкальский медицинский журнал*. 2024; 3(2): 11-24. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-11-24

PREVALENCE, CLINICAL MANIFESTATIONS AND ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE (LITERATURE REVIEW)

Elena A. Tkachuk^{1,2,3}, Igor Z. Seminsky¹, Natalia M. Kozlova¹, Sergey I. Malov¹,
Tatiana A. Astakhova², Anastasia N. Abramova¹, Raisa G. Ubusheeva¹

¹ Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation)

³ East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665826, Angarsk, microdistrict 12a, 3, Russian Federation)

ABSTRACT

Background. Hepatic disorders are a serious social problem. Studying the pathogenetic mechanisms of their development and the search for treatment methods that can radically improve the patient's condition and stop the development of the disease are very relevant. Diagnosis and treatment of such a common disorder as non-alcoholic fatty liver disease is one of the pressing issues of modern medicine.

The aim of the study. To analyze the available literature on the prevalence, clinical manifestations and role of genetic factors in the etiopathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease.

Results. The review presents the genetic aspects of the development of metabolically associated fatty liver disease (new name) or non-alcoholic fatty liver disease (common name). The leading syndromes accompanying the development of the disease are considered: asthenic syndrome; circadian dysregulation syndrome; obstructive sleep apnea syndrome; cytolysis syndrome; insulin resistance syndrome; metabolic syndrome; pain syndrome; dyspeptic syndrome; irritable bowel syndrome; bacterial overgrowth syndrome; hepatomegaly and/or splenomegaly syndrome; fibrosis syndrome; polycystic ovary syndrome. The main comorbid conditions are covered: hepatic disorders – hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis; extrahepatic complications – obesity, type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disorders – atherosclerosis; kidney disorders – chronic renal disease, etc. The article presents data on genes that have an effect on the development of the disease: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*, *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, *CP*, *INS*, *PPARG*, *CYP11A*, *AR*, *ENPP1*, *MTTP*.

Conclusion. Studying the etiological causes (genetic polymorphisms) of non-alcoholic fatty liver disease is the main task towards solving the problem of effective patient's care management. The study of genetic polymorphisms associated with non-alcoholic liver disease and their role in pathogenesis should be given more attention when developing modern treatment methods.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated fatty liver disease, PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, HSD17B13, GCKR, HFE, CP, INS, PPARG, CYP11A, AR, ENPP1, MTTP*

For citation: Tkachuk E.A., Seminsky I.Z., Kozlova N.M., Malov S.I., Astakhova T.A., Abramova A.N., Ubusheeva R.G. Prevalence, clinical manifestations and role of genetic factors in the development of metabolically associated fatty liver disease (literature review). *Baikal Medical Journal*. 2024; 3(2): 11-24. doi: 10.57256/2949-0715-2024-3-2-11-24

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [1], или неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), является наиболее распространённым заболеванием печени в западных странах и в России. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности частота распространения НАЖБП среди взрослого населения составляет от 17 до 46 % [2]. Прогноз динамики распространённости НАЖБП показывает, что к 2030 г. доля НАЖБП в форме стеатогепатоза увеличится до 15–56 % [3]. Несмотря на серьёзное социальное значение и ожидаемое увеличение тяжёлых форм НАЖБП эффективного патогенетического и тем более этиологического лечения НАЖБП не предложено. В связи с этим изучение этиопатогенетических механизмов развития НАЖБП и поиск методов лечения, способных кардинально улучшить состояние пациента и остановить развитие заболевания являются весьма актуальными.

ВВЕДЕНИЕ

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени (стеатоз) более чем в 5 % гепатоцитов и сопровождается инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [2]. На протяжении последних 20 лет вокруг критериев и определения понятия НАЖБП продолжаются споры. Международный экспертный консенсус в 2020 г. опубликовал заявление, где был предложен новый термин – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» – и приведены её диагностические критерии [3, 4].

На сегодня известно несколько основных форм проявления НАЖБП. Одна из форм – простой стеатоз. Он характеризуется накоплением жира в гепатоцитах, отсутствием воспаления и прогрессирования поражения печени. Некоторыми авторами простой стеатоз рассматривается только как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии и вызванных ею осложнений. Вторая форма – это неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НАСГ включает стеатоз, сопряжённый с лобулярным воспалением и баллонной дегенерацией; фиброз, сопряжённый с риском прогрессирования в цирроз печени (ЦП) и развитием гепатоцеллюлярного рака/гепатоцеллюлярной карциномы [2]. НАСГ является наиболее тяжёлой формой НАЖБП. НАСГ поражает примерно 3–5 % населения мира, большинство из которых страдают несколькими сопутствующими заболеваниями. Развитие фиброза при НАСГ определяет его клинические исходы: примерно у 20 % пациентов, у которых развивается цирроз и/или гепатоцеллюлярная карцинома, заболевание заканчивается летальным исходом. НАЖБП тесно ассоциирована с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, что значи-

тельно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных [3, 4].

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ

Сведения о распространённости НАЖБП весьма противоречивы, но сходятся в выраженной тенденции к всё более широкому распространению в мире. По данным некоторых авторов, количество пациентов с НАЖБП составляет от 6,3 до 33 % (в среднем 20 % в мире) [5]. Распространённость неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20–35 %, НАСГ – 3 % [3, 6]. В США стеатоз печени регистрируется у 34 % взрослого населения, в Японии – у 29 % [7–9]. Более чем у 10 млн жителей Германии (из 82 млн населения) имеется стеатоз печени, в том числе примерно 3 млн страдают НАСГ [9]. В России были проведены два крупных клинико-эпидемиологических исследования по распространённости НАЖБП – DIREG 1 и DIREG 2. В 2007 г. была реализована первая скрининговая программа по выявлению распространённости НАЖБП и её форм. Было обследовано 30 754 человека в возрасте от 18 до 80 лет, обратившихся за поликлинической помощью (независимо от причины обращения и наличия или отсутствия симптомов заболевания печени). НАЖБП была диагностирована более чем у четверти (27,0 %) участников. Заболевание находилось на разных стадиях развития: начальная стадия (стеатоз) была обнаружена у 80,3 % обследуемых, более поздняя форма (стеатогепатит) – у 16,8 %, самая запущенная – цирроз печени – у 2,9 % больных. Анализ региональных особенностей показал значительные различия распространённости НАЖБП. Было выявлено, что наименьшая распространённость имеется в южных регионах европейской части России (19,6 %), а самая высокая – в Сибири (31,6 %) [4, 10].

Результаты DIREG 2 (опубликованы в 2015 г.) показали, что распространённость НАЖБП в России увеличилась до 37,3 % [1, 10]. При этом в группу исследования были включены пациенты с подозрением на НАЖБП, т. е. пациенты, имеющие ожирение, дислипидемию, сахарный диабет 2-го типа (СД2), метаболический синдром, артериальную гипертензию (АГ), повышение уровня холестерина [2].

Аналогичные исследования в мире, проведённые в 2010 г., показали, что распространённость НАЖБП в Саудовской Аравии составила около 10 %, а в странах Азии – не более 15 %. Данные DIREG 1 были сопоставимы с западноевропейскими показателями: в этом регионе неалкогольная жировая болезнь печени диагностировалась у 20–30 % населения [9].

Показаны различия распространения НАЖБП и её форм в зависимости от методов диагностики. Так, в европейских странах НАСГ диагностируют почти у 11 % пациентов, при этом диагностика

проводится с помощью биопсии печени на основании повышения активности трансаминаз [11]. Распространённость НАСГ и НАЖБП может быть ещё выше среди больных без клинической симптоматики, не употребляющих алкоголь. Некоторые исследователи отмечают, что чаще болеют женщины в возрасте 40–50 лет, соотношение мужчин и женщин – 1 : 3, заболевание встречается во всех возрастных группах [11, 12]. Отмечено, что НАСГ может быть выявлен в возрасте 10–20 лет [13].

У пациентов с ожирением распространённость НАЖБП выше, чем в общей популяции (до 75–93 %). При этом НАСГ при нормальной массе тела диагностируется у 2,7 %, а при ожирении – у 18,5–26 %. Фиброз при НАЖБП в сочетании с ожирением встречается у 20–37 % пациентов, цирроз печени – у 9–10 % больных [13, 14]. Морбидное ожирение сопровождается НАЖБП в 95–100 % случаев. СД2 в сочетании с НАЖБП выявляется у 50–75 % пациентов [10], стеатоз печени – у 70 % больных. У 1–4 % тучных больных НАСГ отражает выраженность избытка массы тела, у 20–70 % больных НАСГ выявляется СД, а у остальных пациентов диагностируется нарушение толерантности к глюкозе.

Дислипидемия диагностируется у 20–80 % пациентов и чаще проявляется гипертриглицеридемией, в меньшей степени – гиперхолестеринемией [4]. Несмотря на полученные закономерности показано, что около 50 % пациентов с НАСГ имеют нормальные показатели массы тела, уровня глюкозы и липидов в крови [16].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Чаще всего НАЖБП начинается бессимптомно, особенно на ранних стадиях развития. Однако даже на ранних стадиях можно отметить *астенический синдром*, проявляющийся быстрой утомляемостью, снижением устойчивости к физическим нагрузкам. Одновременно с астеническим синдромом у части больных НАЖБП имеют место *синдром нарушения циркадных ритмов («циркадный» синдром)* и *синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС)*. Это показало эпидемиологическое исследование многотысячной китайской популяции. Циркадный синдром проявляется в виде диссомнии, депрессии, когнитивной дисфункции. Циркадный синдром коррелирует с стеатогепатитом, СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и является более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, нежели метаболический синдром [17].

При НАЖБП биохимические изменения могут обнаруживаться случайно. Биохимические изменения проявляются повышением активности в крови гамма-глутамилтрансферазы, увеличением аланинаминотрансферазы (АЛТ) в большей степени и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (на стадии НАСГ соотношение АЛТ и АСТ увеличивается в 5–7 раз, АСТ/АЛТ < 1,3),

повышением уровня щелочной фосфатазы. Всё это является следствием *синдрома цитолиза*. Повышение уровня общего билирубина, как правило, происходит на стадии цирроза [18, 19]. Нередким проявлением цитолиза и воспалительных процессов в печени является повышение С-реактивного белка (СРБ), что наиболее характерно для детей [20].

Среди биохимических маркеров НАЖБП на ранней стадии, которые в клинической картине часто остаются проигнорированными, отмечается незначительное повышение уровня глюкозы. Часто лёгкая гипергликемия трактуется как преддиабет, совершенно справедливо определяя *синдром инсулинорезистентности*, но никак не настораживает лечащего врача в отношении НАЖБП. В клинической картине такое состояние проявляется частыми сменами настроения, повышением аппетита, тягой к сладкой и калорийной пище, частыми перекусами и другими нарушениями пищевого поведения. При развитии СД2 эти изменения становятся более выраженными. Не менее 20 % пациентов с НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена [8].

Другими биохимическими маркерами НАЖБП являются признаки нарушения липидного обмена по типу атерогенной дислипидемии: повышение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение уровня общего холестерина. Дислипидемия отмечается у 40–50 % пациентов с НАЖБП [21].

Наличие дислипидемии в сочетании с инсулинорезистентностью клинически проявляется *метаболическим синдромом*, который выражается увеличенным жиротложением (особенно в области талии), повышением артериального давления. В результате избыточного накопления жира развивается ожирение. Другими проявлениями метаболического синдрома, помимо абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, могут быть ранний атеросклероз, нарушение гемостаза, гиперурикемия и подагра, микроальбуминурия и гиперандрогения [14]. Однако ожирение развивается только у 15 % пациентов с НАЖБП [22]. По некоторым данным, худощавыми являются от 5 до 45 % больных НАЖБП, из них около 20 % пациентов европейского происхождения [22].

Болевой синдром также встречается при НАЖБП и проявляется тупыми болями и/или тяжестью в правом подреберье [2].

Диспепсический синдром при НАЖБП проявляется метеоризмом, тошнотой, нарушением стула. Иногда диспепсический синдром трактуется как *синдром раздражённого кишечника*. В его основе может лежать как нарушение синтетической и секреторной функции печени, нарушение переваривания пищи, так и *синдром избыточного бактериального роста*, который является нередким при НАЖБП [2, 23].

Нарушение белково-синтетической функции печени проявляется изменениями в коагулограмме, снижением уровня тромбоцитов, альбумина и общего белка крови [2].

Зачастую НАЖБП диагностируется врачами случайно при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Основными УЗИ-признаками являются: дистальное затухание эхосигнала; диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»); увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; нечёткость и обеднение сосудистого рисунка [24].

НАЖБП проявляется также **синдромом гепатомегалии** и/или **спленомегалии** с трансформацией в **фиброз** и в крайнем случае – в **цирроз**, которые в настоящий момент клиницистами рассматриваются как стадии или формы НАЖБП [2]. В некоторых случаях при НАЖБП может встречаться **синдром поликистозных яичников** [25].

ОСЛОЖНЕНИЯ, КОМОРБИДНОСТЬ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Течение НАЖБП сопровождается целым рядом тяжёлых осложнений: со стороны печени – гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени; внепеченочные осложнения – ожирение, СД2; сердечно-сосудистые нарушения – атеросклероз [26].

У больных ожирением распространённость различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93 %, причём НАСГ диагностируется у 18,5–26 %, фиброз – у 20–37 %, цирроз печени – у 9–10 % больных. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95–100 %. Среди больных СД2 НАЖБП выявляется у 50–75 % пациентов [26].

Считается, что **сердечно-сосудистые катастрофы** при НАЖБП связаны с метаболическим синдромом. Смертность среди пациентов НАЖБП, по данным базы NHANES-III, на стадии фиброза повышается на 70 %, которая почти полностью обусловлена ССЗ [27].

При НАЖБП развитие атеросклероза происходит за счёт нарушения обмена липидов с преобладанием атерогенных фракций, за счёт структурных изменений сердца и сосудов, снижения эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов и эндотелиальной дисфункции, активации образования соединительной ткани и ремодуляции сосудов [12].

Гиперинсулинемия и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводят к гипертрофии кардиомиоцитов, увеличению пролиферации фибробластов, нарастанию продукции коллагена и, следовательно, к диастолической дисфункции левого желудочка [28]. Нарушения электрической активности сердца, в частности фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc (величина интервала QT, скорректированная относительно частоты

сердечных сокращений) – важнейшего предиктора внезапной сердечной смерти, часто регистрируются у пациентов с НАЖБП [29].

В развитии сердечно-сосудистой патологии надо отметить существенную роль метаболитов, которые активно образуются при НАЖБП, например, малонил-КоА. Так, было выявлено, что при кардиомиопатиях неясного генеза, протекающих с гипертрофией левого желудочка, а затем с дилатацией в крови у пациентов, можно выявить повышенное содержание малонил-КоА [30]. Увеличение активности малонил-КоА тормозит окисление свободных жирных кислот, а значит способствует накоплению триглицеридов в печени. Активность малонил-КоА обусловлена стимуляцией фактора транскрипции липогенеза SREBP-1c под воздействием большого уровня инсулина [9]. Таким образом, малонил-КоА можно рассматривать как маркер инсулинорезистентности. С другой стороны, есть сведения о том, что сам малонил-КоА в больших количествах может оказывать негативное действие на сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, почки и непосредственно печень, снижая энергетические возможности этих органов [9]. 70 % пациентов с НАЖБП имеют СД2, из них гистологически подтверждённый НАСГ выявляется в 20 % случаев [31]. При этом важно отметить, что у подавляющего числа пациентов с СД2 и НАЖБП при первичном обследовании отсутствуют значимые отклонения в биохимическом анализе крови, но это не исключает наличия фиброза в печени [32].

Ожирение и низкая физическая активность являются доказанными факторами риска развития как СД2, так и НАЖБП. Интересно, что гиподинамия ассоциирована с формированием НАЖБП даже у лиц с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [33]. Увеличение отложения триглицеридов в гепатоцитах, по данным магнитнорезонансной спектроскопии, коррелирует с повышением показателей индексов инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), Caro [32]. Авторами отмечено, что среди пациентов с НАЖБП распространён **гипотиреоз** (15,2–36,3 % больных) [18]. Снижение продукции тиреоидных гормонов ассоциировано в том числе с нарушениями липидного профиля, развитием висцерального ожирения – основными факторами риска НАЖБП [34].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – клинический синдром, связанный с избыточной продукцией андрогенов. Установлено, что 60 % пациенток с СПКЯ имеют избыточную массу тела или страдают ожирением, у 70 % из них диагностируется инсулинорезистентность, у 50 % – НАЖБП [11]. Отмечено, что риск формирования НАЖБП при СПКЯ повышен в 3,93 раза (95%-й доверительный интервал: 2,17–7,11) [12].

Хроническая почечная болезнь (ХБП) в последние десятилетия приобрела характер глобальной проблемы здравоохранения во всём мире. Дан-

ные, накопленные за последние несколько лет, свидетельствуют о прямой связи между НАЖБП и ХБП. Показано, что частота выявления ХБП у пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП колеблется от 20 % до 55 % по сравнению с 5–30 % у пациентов без НАЖБП [34]. Независимая связь между НАЖБП и ранней дисфункцией почек (определяемой как микроальбуминурия или скорость клубочковой фильтрации < 90 мл/мин/1,73 м²) также была подтверждена в исследовании 596 детей с избыточной массой тела или ожирением [35].

Синдром obstructive апноэ во сне – состояние, которое характеризуется повторяющимися эпизодами окклюзии верхних дыхательных путей, избыточным отложением жировой ткани на уровне глотки во время сна, в результате чего прекращается лёгочная вентиляция, снижается насыщение крови оксигемоглобином и развивается хроническая гипоксия [17].

Как правило, СОАС встречается среди лиц с ожирением, и его распространённость возрастает параллельно с увеличением показателя ИМТ, достигая 60 % и более при ИМТ > 40 [36]. Авторами продемонстрирована связь СОАС со стеатозом (отношение шансов (ОШ) составило 2,99), НАСГ (ОШ = 2,37) и прогрессирующим фиброзом печени (ОШ = 2,30) в исходе НАЖБП независимо от ИМТ [36]. В других же исследованиях (Aron-Wisniewsky J. и соавт.), напротив, указывается, что клинически значимое повреждение печени в условиях хронической гипоксии реализуется именно у пациентов с ожирением и не воспроизводится у худых людей с СОАС [16, 36, 37].

Установлено, что у пациентов с НАЖБП минеральная плотность костей значительно ниже, а частота развития **остеопороза** – выше, чем у лиц без НАЖБП [38].

Как показали результаты эпидемиологических исследований, НАЖБП статистически значимо чаще ассоциируется с **аденомами толстой кишки**, и эта связь более значима в азиатской популяции [39].

По результатам проспективного популяционного исследования, проведённого в Дании, показано, что у больных **псориазом** статистически значимо чаще выявлялась НАЖБП (46,2 %), чем у лиц без псориаза (33,3 %) [40]. Сообщается, что для пациентов с псориазом характерен высокий риск развития фиброза и ЦП в исходе НАЖБП. Показано, что НАЖБП усугубляет течение псориаза в виде повышения экссудации в очагах поражения [41].

Немаловажным коморбидным состоянием при НАЖБП является гемохроматоз [42]. Гемохроматоз является сопутствующим заболеванием при НАЖБП. Ожирение для пациентов с гемохроматозом является фактором риска, усиливающим отложение железа в печени, и повреждающим фактором [43, 44].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ

Как классическое многофакторное заболевание НАЖБП в своей основе имеет сочетание внешних факторов (нарушение питания, снижение физической активности, потребление некоторых лекарственных препаратов), а также внутренних наследственных факторов. И если на сегодняшний момент внешние причины хорошо изучены и понятны (именно с ними связаны известные методы лечения и профилактики), то генетические основы НАЖБП при изучении патогенеза оставляют много вопросов [45].

Имеющиеся на данный момент сведения о причинах наследственных отклонений при НАЖБП указывают, что в основе развития заболевания лежат полиморфизмы генов. Главными из них являются полиморфизмы генов *PNPLA3*, *TM6SF2* и *MBOAT7* [45]. Имеются сведения и о других генах, влияющих на развитие НАЖБП, и, конечно, немаловажное значение имеют гены, сопряжённые с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом (*HSD17B13* кодирует 17 α -гидроксистероиддегидрогеназу 13; *GSKR* регулирует активность глюकोкиназы; *PPAR* кодирует рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом; *ENPP1* является эктонуклеотидом пирофосфатазы 1; *NCAN* кодирует нейрокан; *LYPLAL1* кодирует лизофосфолипазоподобный белок 1 [46]. Имеются сведения о генах, которые могут способствовать развитию НАЖБП через нарушения гормонального обмена (*AR*) [47]. Отмечено, что полиморфизмы генов, контролирующих ангиотензин-превращающий фермент, тоже задействованы в развитии НАЖБП [42]. Рассмотрим эти гены более подробно.

Ген *PNPLA3* кодирует белок адипонутрин (он же является ферментом фосфолипазой A2), который 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 (полиморфизм I148M (rs738409 C>G)) приводит к потере этих функций и накоплению триглицеридов и ретинола пальмитата в печени [45].

Белок, кодируемый *TM6SF2*, выполняет функцию пространственной стабилизации аполипопротеина В (АпоВ). При наличии мутации в гене *TM6SF2* (полиморфизм rs58542926) происходит уменьшение секреции триглицеридов печенью, кроме того, изменяется экспрессия АпоВ. В результате АпоВ накапливается в эндоплазматическом ретикулуме, и блокируется его транспорт в аппарат Гольджи, что в итоге затрудняет выход холестерина из клетки. Однако не у всех пациентов показана значимость полиморфизма *TM6SF2* в развитии НАЖБП [42, 45].

Ген *MBOAT7* кодирует белок LPIAT1, который является ацилтрансферазой. Это трансмембранный белок, который работает внутри клетки. LPIAT1

проявляет наибольшую активность по отношению к полиненасыщенным жирным кислотам, в частности к 20:4-СoА и 20:5-СoА (длинноцепочечные жирные кислоты). Миссенс-мутация rs641738 приводит к потере ацилтрансферазной активности этого белка. В результате отмечается избыточное накопление триглицеридов и коллагена в клетке. Отмечено, что наличие полиморфизма rs641738 ассоциировано с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, а у детей – с ожирением, повышением уровня СРБ и АЛТ (выше нормы на 7–10 %). Некоторые исследователи отмечают, что у детей из европеоидной популяции данный полиморфизм оказался связан с повышенным уровнем инсулина и сниженной чувствительностью к нему, а также с большим процентом печёночного жира (однако этот эффект не подтверждён у детей из латиноамериканской и африканской популяций) [42, 48].

Ген *HSD17B13* кодирует 17 β -гидроксистероид дегидрогеназу типа 13, которая обладает выраженной активностью по отношению к ретинолу и участвует в образовании липидных капель. Ген *HSD17B13* локализован на длинном плече 4-й хромосомы. Полиморфизм rs72613567:ТА приводит к потере ретинол-дегидрогеназной активности и снижению экспрессии белка, но не влияет на процессы взаимодействия с липидными каплями [49]. Данный полиморфизм имеет протективный характер, сдерживающий развитие баллонной дистрофии гепатоцитов, лобулярное воспаление и фиброз, что выражается в отсутствии негативной динамики при оценке состояния печени методом эластометрии [50]. Однако данный полиморфизм не защищает от развития печёночной недостаточности, и протективный эффект снижается у пациентов старше 45 лет, у женщин с ожирением или СД2, а также у носителей аллеля СС полиморфизма rs738409 гена *PNPLA3* [51]. Полиморфизм rs72613567:ТА имеет особенности влияния в зависимости от этнической принадлежности: в европеоидной популяции он снижает выраженность воспаления и фиброза печени, снижает АСТ, повышает уровень фосфотидилхолина в клетках печени [52], в то время как в азиатской популяции повышает риск развития фиброза и кардиоваскулярный риск [53]. Отмечается, что сочетание мутаций генов *PNPLA3* и *APOB*, приводящее к тяжёлому течению НАЖБП, не может быть сглажено носительством rs72613567:ТА. Одновременное носительство полиморфизмов *PNPLA3* rs738409:G и *HSD17B13* rs72613567:ТА имеет меньшие риски развития НАЖБП [54].

Ген *GCKR* экспрессирует в печени глюкокиназрегуляторный белок, который не только регулирует активность глюкокиназы, но и перемещает её из цитоплазмы к ядру, когда уровень глюкозы снижается. При его повышении глюкокиназа высвобождается и перемещается обратно в цитоплазму для фосфорилирования поступающей в клетку глюкозы. Полиморфизмы *GCKR* (rs780094

и rs1260326) ассоциированы с развитием НАЖБП [55]. Отмечено, что полиморфизм rs780094 связан с большей выраженностью фиброза у пациентов-гомозигот по аллелю ТТ [56]. Тяжёлый и стремительный исход НАЖБП (развитие стеатогепатита в течение 5 лет) связывают с полиморфизмами rs149847328 С/Т и p.Arg227Ter [57]. У пациентов с СД2 носительство данной мутации ассоциировано с выраженным стеатозом [48]. Носители данной мутации также чаще имеют повышенные уровни триглицеридов и холестерина в крови [58]. При этом редкие мутации гена *GCKR* зачастую не влияют на изменение уровня триглицеридов [59]. Другим проявлением *GCKR* (rs780094) является влияние на уровень глюкозы и СРБ в крови. Этот полиморфизм (rs780094) способствует снижению показателей глюкозы, но приводит к повышению провоспалительного маркера СРБ у всех носителей аллеля ТТ вне зависимости от наличия НАЖБП [45, 60]. При этом носительство мутантного полиморфизма rs1260326 способствует повышению уровня глюкозы в крови, который, однако, лучше корректируется низкоуглеводной диетой [46]. У детей наблюдаются эффекты, сходные с таковыми у взрослых пациентов. Так, полиморфизмы rs780094 и rs1260326 у детей с НАЖБП связаны с риском развития фиброза и повышенным накоплением жира в печени [61]. Необходимо также учитывать этническую принадлежность пациента, поскольку в ряде популяций данный полиморфизм может препятствовать протективному эффекту [62].

Ген *HFE* расположен на коротком плече 6-й хромосомы и кодирует одноименный белок, который является МНС (major histocompatibility complex) I-подобным белком и выполняет функцию контроля абсорбции железа. Белок связывает рецептор трансферрина, уменьшая его сродство к трансферрину. Полиморфизм rs1800562, С282Y нарушает фолдинг белка и его функциональность [63]. Мутация (rs1800562) приводит к нарушению регуляции абсорбции железа и его повышенному накоплению в гепатоцитах [63].

Ген *СР*, кодирующий церулоплазмин, также участвует в обмене железа. У пациентов с НАЖБП, имеющих мутации гена церулоплазмينا, наблюдаются повышенный уровень ферритина и сидероз печени; также в этой группе пациентов отмечался более выраженный фиброз [64].

Ген *INS* – ген инсулина – расположен в 11-й хромосоме на участке 11p15.5. Лocus в гене *INS* (IDDM2) отвечает за предрасположенность к сахарному диабету. Область предрасположенности IDDM2 состоит из tandemно повторяющейся последовательности AGAGGGGTGTGGGG (аллель VNTR). Число повторов VNTR может варьировать от 26 до более чем 200. В зависимости от их числа выделяют три класса аллелей: I класс содержит от 26 до 63 повторяющихся единиц (VNTR); II класс – от 64 до 140 VNTR; III класс – от 141 до 209 VNTR [65].

Наличие аллелей класса III связывают с абдоминальным ожирением и предрасположенностью к развитию СД2 за счёт повышения экспрессии гена и секреции инсулина. У женщин аллели класса III предрасполагают к развитию синдрома поликистозных яичников. Необходимо отметить, что предрасположенность к сахарному диабету связана ещё с 12 локусами предрасположенности к заболеванию на 9 различных хромосомах [66].

Ген *PPARG* (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) расположен на коротком плече третьей хромосомы (3p25), кодирует рецептор, отвечающий за пролиферацию пероксисом (увеличение количества пероксисом в печени). Выделяют несколько групп (альфа-, гамма- и дельта-рецепторы) и подгрупп (гамма-1, гамма-2 и гамма-3 рецепторы и т. д.). Все они служат факторами транскрипции в ядре. При этом гамма-2 рецепторы являются специфичными для жировой ткани. После открытия более широкого биологического значения эти рецепторы получили название лиганды PPAR. Естественными лигандами этих рецепторов являются свободные жирные кислоты и эйкозаноиды. Так, после активации данные рецепторы перемещаются в клеточное ядро, где активируют транскрипцию большого числа генов. В частности, активация гамма-2-PPAR-рецепторов (*PPAR γ 2*) приводит к снижению инсулинорезистентности, изменению дифференцировки адипоцитов, подавлению ангиогенеза, снижению уровня лептина (усиливает аппетит) и уровня некоторых цитокинов, повышению уровня адипонектина [67].

Полиморфизм Pro12Ala гена рецептора гамма-2 связан с риском ожирения, инсулинорезистентности и развития сахарного диабета 2-го типа. Ген *PPAR γ 2* активно экспрессируется в жировой ткани, регулируя дифференцировку адипоцитов. Также ген *PPAR γ 2* экспрессируется в бета-клетках поджелудочной железы и влияет на секрецию инсулина. Считается, что носительство аллеля Ala12 является фактором риска ожирения и встречается в человеческой популяции у 12–15 % населения [67].

Ген *CYP11A* кодирует цитохром P450_{ssc} (side chain cleavage enzyme, фермент, отщепляющий боковую цепь). Этот фермент лимитирует скорость реакции образования стероидов в яичниках и надпочечниках. Ген *CYP11A* расположен на длинном плече 15-й хромосомы в участке 15q24. Усиление его активности повышает продукцию андрогенов. Существующий полиморфизм гена затрагивает промоторную область *CYP11A*, в которой может встречаться разное количество пентануклеотидных повторов TTTTA, начиная с позиции 528. Данные варианты полиморфизмов получили название 216R, 226R, 236R и 241R [68].

Основными вариантами, наблюдаемыми в человеческой популяции, являются варианты 216R (60 %), 226R (30 %), 236R и 241R. Вариант 216R является благоприятным с точки зрения репродук-

тивной функции формой фермента. Все остальные варианты полиморфизмов приводят к повышению продукции андрогенов и ассоциируются с повышением риска развития синдрома поликистозных яичников у женщин и ранним выпадением волос у мужчин [68, 69].

Ген *AR* кодирует рецептор андрогенов (AR, androgen receptor), расположен на длинном плече X хромосомы (Xq12-13). Полиморфизм регуляторного участка рецептора (домена трансактивации) представлен разным количеством повторов CAG (цитозин-аденин-гуанин, cytosine-adenine-guanine). Показано, что чем меньшее количество повторов («короткие» формы) в этой области гена *AR*, тем андрогены более активны. Так, мужчины, имеющие «короткую» форму рецептора с числом повторов меньше 22, подвергаются более высокому риску развития аденомы предстательной железы [69].

В исследованиях у женщин отмечено, что классическая форма СПКЯ ассоциирована с «длинными» (больше 22 повторов) вариантами гена *AR*. Другие исследования показали, что риск СПКЯ повышается при нормальном уровне тестостерона у женщин при наличии «коротких» форм полиморфизма, а также свидетельствовали о возможной роли коротких форм полиморфизма как дополнительного фактора инсулинорезистентности у женщин. В настоящее время полиморфизм гена *AR* должен считаться не самостоятельным, а дополнительным маркером риска гиперандрогений [69].

Ген *ENPP1* кодирует фосфодиэстеразу I (синонимы – нуклеотид пирофосфатазы 1, гликопротеин плазматической мембраны PDNPI PC-1; PC1 PCA1, гомолог щелочной фосфодиэстеразы I). A. Pizzuti и соавт. был описан вариант K121Q в гене *ENPP1* (rs1044498), который тесно связан с резистентностью к инсулину [70]. Носители аллеля Q показали более высокие уровни глюкозы и инсулина во время пероральных тестов на толерантность к глюкозе и резистентность к инсулину с помощью эугликемического клэмп-теста [70].

Ген *MTTP* кодирует микросомальный белок-переносчик триглицеридов, который катализирует транспорт триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов между фосфолипидными поверхностями. Ингибирование микросомального белка-переносчика триглицеридов снижает уровень холестерина ЛПНП [71]. Мутации данного гена связывают с абеталипопротеинемией, которая проявляется накоплением жира в энтероцитах и стеатореей [72]. Однако полиморфизм гена *MTTP* по ile128-to-thr (I128T) приводит к значительно более низким постпрандиальным уровням инсулина, более низкому диастолическому артериальному давлению и более низкой распространённости нарушений метаболизма глюкозы и СД2. Исследователи сделали вывод, что полиморфизм МТР I128T может защищать от нарушения толерантности к глюкозе, СД2 и других параметров метаболического синдрома [73].

Некоторые авторы обсуждают роль и некоторых других генов в развитии НАЖБП, таких как *NCAN* (кодирует нейрокан), *LYPLAL1* (кодирует лизофосфолипазоподобный белок 1), *CD14* (кодирует эндотоксинный рецептор CD14), *AT2R1* (кодирует ангиотензин II типа), *TNFA* (кодирует фактор некроза опухоли α), *TGFB1* (кодирует трансформирующий фактор роста β), *SOD2* (кодирует супероксиддисмутазу 2), *NAPEPLD* (кодирует фосфатидилэтаноламино-трансферазу), *APOE* (кодирует аполипопротеин E), *APOC3* (кодирует аполипопротеин C3). Однако участие этих генов в патогенезе НАЖБП имеет опосредованное значение, и их носительство трудно отнести к маркерам НАЖБП [21, 45, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Социальное и медицинское значение НАЖБП трудно переоценить, в связи с этим разработка новых методов диагностики и лечения этого заболевания является важной и актуальной задачей. Однако в настоящий момент нет достаточно ясного понимания роли взаимодействия различных генов в патогенезе НАЖБП. Изучение данного вопроса позволит выявить информативные маркеры НАЖБП, разработать новые методы патогенетического лечения, даст возможности предвидеть критическое течение НАЖБП и коморбидных состояний. Изучение вклада отдельных генов в развитие НАЖБП позволит применять этиологические методы лечения, такие как генотерапия, которая в свете новых достижений медицинской науки и генетических технологий может дать радикальный эффект и избавить пациентов от тяжёлых проявлений и последствий НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2014; 18(1): 157-163. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.006.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации*. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести»; 2009. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O. *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines*. Moscow: Publishing House "M-Vesti"; 2009. (In Russ.).]
3. 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; 4: 32-38. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of an open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; 4: 32-38. (In Russ.).]
4. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., 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): 3356 [Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Yarovaya E.V., Balanova Yu.A., Imaeva A.E., et al. 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). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022; 21(9): 3356. (In Russ.).] doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356
5. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(3): 274-285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
6. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol.* 2018; 69(4): 896-904. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
7. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., Юркина А.С., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017; 12(2): 118-135 [Palgova L.K., Baranovsky A.Yu., Ushakova T.I., Yurkina A.S., Blinov D.V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2017; 12(2): 118-135. (In Russ.).] doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201
8. Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю., Боголюбова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017; 20(5): 335-342. [Mishina E.E., Mayorov A.Y., Bogomolov P.O., Matsievich M.V., Kokina K.Y., Bogolyubova A.V. Nonalcoholic fatty liver disease: Cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes Mellitus*. 2017; 20(5): 335-343. (In Russ.).] doi: 10.14341/DM9372
9. Бутрова С.А., Елисеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные проекты. *Ожирение и метаболизм*. 2007; 4(2): 2-7. [Butrova S.A., Eliseeva A.Yu. Non-alcoholic fatty liver disease: Current projects. *Obesity and Metabolism*. 2007; 4(2): 2-7. (In Russ.).] doi: 10.14341/2071-8713-5155
10. Елисеева Л.Н., Болотова Е.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена в Краснодаре. *Доктор.Ру*. 2018; 7(151): 25-29. [Eliseeva L.N., Bolotova E.V. Incidence of nonalcoholic fatty liver disease in outpatient

patients in Krasnodar. *Doctor.Ru*. 2018; 7(151): 25-29. (In Russ.]. doi: 10.31550/1727-2378-2018-151-7-25-29

11. Kelley C.E., Brown A.J., Diehl A.M., Setji T.L. Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(39): 14172-14184. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14172

12. Драпкина О.М., Буеверов А.О. *Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология*. М.: Видокс; 2017 [Drapkina O.M., Bueverov A.O. *Non-alcoholic fatty liver disease as a multidisciplinary pathology*. Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ.)].

13. Ивашкин В.Т. (ред.) *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российской общества по изучению печени*. М.: МЕДпресс-информ; 2015. [Ivashkin V.T. (ed.). *Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver for doctors*. Moscow: MEDpress-inform; 2015. (In Russ.)].

14. Дедов И.И., Бутрова С.А. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром. *Ожирение и метаболизм*. 2006; 3(1): 30-40. [Dedov I.I., Butrova S.A. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Obesity and Metabolism*. 2006; 3(1): 30-40. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-4940

15. Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., O'Corraigan O.A., Edmonds P.J., Kittanamongkolchai W., Erickson S.B. Associations of sugar-sweetened and artificially sweetened soda with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2014; 19(12): 791-797. doi: 10.1111/nep.12343

16. Baguet J.P., Barone-Rochette G., Tamisier R., Levy P., Pépin J.L. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2012; 9(12): 679-688. doi: 10.1038/nrcardio.2012.141

17. Parati G., Lombardi C., Hedner J., Bonsignore M.R., Grote L., Tkacova R., et al.; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: Joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012; 30(4): 633-646. doi: 10.1097/HJH.0b013e328350e53b

18. Eshraghian A., Hamidian Jahromi A. Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(25): 8102-8109. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8102

19. Носов А.Е., Зенина М.Т., Горбушина О.Ю., Байдина А.С., Власова Е.М., Алексеев В.Б. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 93(8): 883-889. [Nosov A.E., Zenina M.T., Gorbushina O.Y., Baidina A.S., Vlasova E.M., Alekseev V.B. Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting non-alcoholic fatty liver disease during screening studies. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(8): 883-889. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200973

20. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J., Coward A., Somers V.K., Kamath P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. *Hepatology*. 2018; 67(5): 1726-1736. doi: 10.1002/hep.29546

21. Rubin D., Helwig U., Pfeuffer M., Schreiber S., Boeing H., Fisher E., et al. A common functional exon polymorphism in the microsomal triglyceride transfer protein gene is associated with type 2 diabetes, impaired glucose metabolism and insulin levels. *J Hum Genet*. 2006; 51(6): 567-574. doi: 10.1007/s10038-006-0400-y

22. Das K., Chowdhury A. Lean NASH: Distinctiveness and clinical implication. *Hepatol Int*. 2013; 7(Suppl 2): 806-813. doi: 10.1007/s12072-013-9477-5

23. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. Значение синдрома избыточного бактериального роста в нарушении метаболических функций печени при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021; 93(2): 169-173. [Vakhrushev Y.M., Lukashevich A.P. The importance of the bacterial overgrowth syndrome in the development of disorders metabolic functions of the liver in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021; 93(2): 169-173. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.02.200622

24. Селиверстов П.В., Джадхав С.Н., Цурцумия Д.Б., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. *РМЖ*. 2019; 5: 36-40. [Seliverstov P.V., Dzhadkhav S.N., Tsurtsunia D.B., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Diagnostic capabilities in non-alcoholic fatty liver disease. *RMJ*. 2019; 5: 36-40. (In Russ.)].

25. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Ведзизева Э.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Consilium Medicum*. 2016; 18(6): 52-58. [Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Vedzizheva E.R. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome. *Consilium Medicum*. 2016; 18(6): 52-58. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2016.6.52-58

26. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 170(10): 57-65. [Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A., Krolevetz T.S. NAFLD: Comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 1(10): 57-65. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65

27. Драпкина О.М., Яфарова А.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13(5): 645-650. [Drapkina O.M., Yafarova A.A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Scientific problem state. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(5): 645-650. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-645-650

28. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Smith G.D., Lawlor D.A. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: Analysis of the British Women's heart and health study and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27(12): 2729-2735. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.152298

29. Ballestri S., Lonardo A., Bonapace S., Byrne C.D., Loria P., Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(7): 1724-1745. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1724
30. Руженцова Т.А. Кардиомиопатии у детей. *Медицинский совет.* 2014; (6): 66-69. [Ruzhentsova T.A. Cardiomyopathy in children. *Medical Council.* 2014; (6): 66-69. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2014-6-66-69
31. Portillo-Sanchez P., Bril F., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B., Subbarayan S., et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(6): 2231-2238. doi: 10.1210/jc.2015-1966
32. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *JAMA.* 2015; 313(22): 2263-2273. doi: 10.1001/jama.2015.5370
33. Ryu S., Chang Y., Jung H.S., Yun K.E., Kwon M.J., Choi Y., et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015; 63(5): 1229-1237. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.010
34. Pagadala M.R., Zein C.O., Dasarathy S., Yerian L.M., Lopez R., McCullough A.J. Prevalence of hypothyroidism in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(2): 528-534. doi: 10.1007/s10620-011-2006-2
35. Pacifico L., Bonci E., Andreoli G.M., Di Martino M., Gallozzi A., De Luca E., et al. The impact of nonalcoholic fatty liver disease on renal function in children with overweight/obesity. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(8): 1218. doi: 10.3390/ijms17081218
36. Aron-Wisnewsky J., Minville C., Tordjman J., Lévy P., Bouillot J.L., Basdevant A., et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012; 56(1): 225-233. doi: 10.1016/j.jhep.2011.04.022
37. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014; 11(7): e1001680. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680
38. Targher G., Lonardo A., Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: Is there a link? *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(8): 817-825. doi: 10.1007/s40618-015-0315-6
39. Jinjavadia R., Lohia P., Jinjavadia C., Montoya S., Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: Systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2013; 47(1): 33-44. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182688c15
40. Miele L., Vallone S., Cefalo C., La Torre G., Di Stasi C., Vecchio F.M., et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009; 51(4): 778-786. doi: 10.1016/j.jhep.2009.06.008
41. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009; 51(4): 758-764. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.020
42. Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм.* 2021; 18(3): 313-319. [Kiseleva E.V., Demidova T.Y. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The problem of conjunction and phasing. *Obesity and Metabolism.* 2021; 18(3): 313-319. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12758
43. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Лаптева И.В., Черкащенко Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц с абдоминальным типом ожирения. *Доказательная гастроэнтерология.* 2014; 3(4): 814. [Livzan M.A., Korolevets T.S., Lapteva I.V., Cherkashchenko N.A. Non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with abdominal obesity. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2014; 3(4): 8-14. (In Russ.)]. doi: 10.17116/dokgastro2014348-14
44. Кондратова М.А., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Алёшкина А.В., Воевода М.И., Кривошеев А.Б. Мутации в гене *HFE* у больных неалкогольной жировой болезнью печени, особенности обменных нарушений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017; 145(09): 18-24. [Kondratova M.A., Kuimov A.D., Maksimov V.N., Aleschkina A.V., Voevoda M.I., Krivosheev A.B. The frequency of *HFE* gene polymorphism in patients with non-alcoholic liver disease and in persons of the general population. Features of metabolic disorders. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal.* 2017; 145(09): 18-24. (In Russ.)].
45. Богомолов П.О., Коккина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17(6): 442-448. [Bogomolov P.O., Kokina K.Yu., Mayorov A.Yu., Mishina E.E. Genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Current Pediatrics.* 2018; 17(6): 442-448. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974
46. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., Kim L.J., Palmer C.D., et al.; GOLD Consortium. 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. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324
47. Бурдули А.Г., Файзуллин Л.З., Васильев Е.В., Сметник В.П., Трофимов Д.Ю. Полиморфизм гена андрогенового рецептора и минеральная плотность костной ткани у женщин с аменореей. *Доктор.Ру.* 2012; 1(69): 24-27. [Burduli A.G., Faizullin L.Z., Vasiliev E.V., Smetnik V.P., Trofimov D.Yu. Androgen receptor gene polymorphism and bone mineral density in women with amenorrhea. *Doctor. Ru.* 2012; 1(69): 24-27. (In Russ.)].
48. Petta S., Miele L., Bugianesi E., Cammà C., Rosso C., Boccia S., et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014; 9(2): e87523. doi: 10.1371/journal.pone.0087523
49. Makkonen J., Pietiläinen K.H., Rissanen A., Kaprio J., Yki-Järvinen H. Genetic factors contribute to variation in serum alanine aminotransferase activity independent of obesity and alcohol: A study in monozygotic and dizygotic twins. *J Hepatol.* 2009; 50(5): 1035-1042. doi: 10.1016/j.jhep.2008.12.025

50. Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009; 49(3): 791-801. doi: 10.1002/hep.22726
51. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmozzi E., Rametta R., Dongiovanni P., 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): 1209-1217. doi: 10.1002/hep.23622
52. Basantani M.K., Sitnick M.T., Cai L., Brenner D.S., Gardner N.P., Li J.Z., et al. Pnpla3/Adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome. *J Lipid Res*. 2011; 52(2): 318-329. doi: 10.1194/jlr.M011205
53. Kumari M., Schoiswohl G., Chitraju C., Paar M., Cornaciu I., Rangrez A.Y., et al. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase. *Cell Metab*. 2012; 15(5): 691-702. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.008
54. 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(3): 1134-1142. doi: 10.1002/hep.23812
55. Bruschi F.V., Claudel T., Tardelli M., Caligiuri A., Stulnig T.M., Marra F., et al. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2017; 65(6): 1875-1890. doi: 10.1002/hep.29041
56. Valenti L., Rumi M., Galmozzi E., Aghemo A., Del Menico B., De Nicola S., et al. Patatin-like phospholipase domain-containing 3 *I148M* polymorphism, steatosis, and liver damage in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011; 53(3): 791-799. doi: 10.1002/hep.24123
57. Kozlitina J., Smagris E., Stender S., Nordestgaard B.G., Zhou H.H., Tybjaerg-Hansen A., et al. Exome-wide association study identifies a *TM6SF2* variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2014; 46(4): 352-356. doi: 10.1038/ng.2901
58. Mahdessian H., Taxiarchis A., Popov S., Silveira A., Franco-Cereceda A., Hamsten A., et al. *TM6SF2* is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111(24): 8913-8918. doi: 10.1073/pnas.1323785111
59. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D., Tiniakos D., McPherson S., Leathart J.B., et al. *TM6SF2* rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun*. 2014; 5: 4309. doi: 10.1038/ncomms5309
60. Milano M., Aghemo A., Mancina R.M., Fischer J., Dongiovanni P., De Nicola S., et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene *E167K* variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2015; 62(1): 111-117. doi: 10.1002/hep.27811
61. Beer N.L., Tribble N.D., McCulloch L.J., Roos C., Johnson P.R., Orho-Melander M., et al. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(21): 4081-4088. doi: 10.1093/hmg/ddp357
62. Santoro N., Zhang C.K., Zhao H., Pakstis A.J., Kim G., Kursawe R., et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2012; 55(3): 781-789. doi: 10.1002/hep.24806
63. Пальцев И.В., Калинин А.Л. Мутации гена *HFE* как фактор риска развития гемохроматоза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2010; (4): 53-57. [Paltsev I.V., Kalinin A.L. Mutations of gene *HFE* as a risk factor of hemochromatosis development at patient with chronic diffuse liver diseases. *Health and Ecology Issues*. 2010; (4): 53-57. (In Russ.)]. doi: 10.51523/2708-6011.2010-7-4-10
64. Смирнова О.В., Лагутинская Д.В. Полиморфизмы генов *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE* и *CP* как факторы развития неалкогольной жировой болезни печени и сопутствующих ее заболеваний. *Медицинский совет*. 2023; (8): 119-125 [Smirnova O.V., Lagutinskaya D.V. Polymorphisms of *HSD17B13*, *GCKR*, *HFE*, and *CP* as factors of the development of non-alcoholic fatty liver disease and comorbid diseases. *Medical Council*. 2023; (8): 119-125. (In Russ.)]. doi: 10.21518/ms2022-026
65. Ахмедов В.А., Меликов Т.И. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. *Лечащий врач*. 2019; 8: 28-31. [Akhmedov V.A., Melikov T.I. Genetic aspects of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi vrach*. 2019; 8: 28-31. (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2019.70.74.004
66. Шулькина С.Г., Эрбес П.Э., Смирнова Е.Н. Значение полиморфизма генов *MMP12* (rs652483) и *PPARG* (rs1801282) в формировании неалкогольной жировой болезни печени у женщин с ожирением. *Терапия*. 2022; 10: 79-88. [Shulkina S.G., Erbes P.E., Smirnova E.N. The contribution of the polymorphism of *MMP12* (rs652483) and *PPARG* (rs1801282) genes to the formation of NAFLD in obese patients. *Therapy*. 2022; 10: 79-88. (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2022.10.79-88
67. Королева Е.И., Назаров В.Д., Лапин С.В., Мазинг А.В., Малышкин К.А., Лискер А.В., и др. Генетические аспекты неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников: литературный обзор и собственный опыт. *Молекулярная медицина*. 2020; 18(3): 11-19. [Koroleva E.I., Nazarov V.D., Lapin S.V., Mazing A.V., Malyshev K.A., Lisker A.V., et al. Genetic aspects of the non-classical form of congenital adrenal hyperplasia: Literature review and personal experience. *Molecular Medicine*. 2020; 18(3): 11-19. (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2020-03-02
68. Carmina E., Dewailly D., Escobar-Morreale H.F., Kelestimur F., Moran C., Oberfield S., et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(5): 580-599. doi: 10.1093/humupd/dmx014
69. Беглова А.Ю., Елгина С.И., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов *CYP11A1*, *CYP17*, *CYP19* у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2019; 12: 148-153. [Beglova A.Yu., Elgina S.I., Gordeeva L.A. Polymorphism of the *CYP11A1*, *CYP17A1*, and *CYP19A1*

genes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 12: 148-153. (In Russ.]. doi: 10.18565/aig.2019.12.148-153

70. Pizzuti A., Frittitta L., Argiolas A., Baratta R., Goldfine I.D., Bozzali M., et al. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein *PC-I* gene coding region is strongly associated with insulin resistance. *Diabetes*. 1999; 48(9): 1881-1884. doi: 10.2337/diabetes.48.9.1881

71. Böttcher Y., Körner A., Reinehr T., Enigk B., Kiess W., Stumvoll M., et al. *ENPP1* variants and haplotypes predispose to early onset obesity and impaired glucose and insulin

metabolism in German obese children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(12): 4948-4952. doi: 10.1210/jc.2006-0540

72. Cuchel M., Bloedon L.T., Szapary P.O., Kolansky D.M., Wolfe M.L., Sarkis A., et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356(2): 148-156. doi: 10.1056/NEJMoa061189

73. Al-Shali K., Wang J., Rosen F., Hegele R.A. Ileal adenocarcinoma in a mild phenotype of abetalipoproteinemia. *Clin Genet*. 2003; 63(2): 135-138. doi: 10.1046/j.0009-9163.2002.00175.x

Конфликт интересов

Ткачук Е.А. и Семинский И.Ж. являются заместителями главного редактора «Байкальского медицинского журнала» с 2022 г., но не имеют никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Вклад авторов

Ткачук Е.А. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций, написание текста рукописи.

Семинский И.Ж. – написание статьи, научное редактирование.

Козлова Н.М. – научное редактирование.

Малов С.И. – научное редактирование.

Астахова Т.А. – научное редактирование.

Абрамова А.Н. – сбор материала.

Убушеева Р.Г. – сбор материала.

Информация об авторах

Ткачук Елена Анатольевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия); старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия); ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665826, г. Ангарск, микрорайон 12а, 3, Россия) ORCID: 0000-0001-7525-2657

Семинский Игорь Жанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-7530-0716

Козлова Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-0083-8845

Малов Сергей Игоревич – д.м.н., проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0000-0002-3135-4616

Астахова Татьяна Александровна – к.м.н., врач-генетик, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия). ORCID: 0000-0003-1427-4734

Абрамова Анастасия Николаевна – ординатор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Conflict of interest

Tkachuk E.A. and Seminsky I.Z. have been deputy editors-in-chief of the Baikal Medical Journal since 2022, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declared no other conflicts of interest.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Authors' contribution

Elena A. Tkachuk – development of study design, review of publications, writing of the manuscript.

Igor Z. Seminsky – writing of the article, scientific editing.

Natalia M. Kozlova – scientific editing.

Sergey I. Malov – scientific editing.

Tatyana A. Astakhova – scientific editing.

Anastasia N. Abramova – collecting material.

Raisa G. Ubusheeva – collecting material.

Information about the authors

Elena A. Tkachuk – Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation); Senior Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation); Leading Research Officer, East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665826, Angarsk, microdistrict 12a, 3, Russian Federation). ORCID: 0000-0001-7525-2657

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-7530-0716

Natalia M. Kozlova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-0083-8845

Sergey I. Malov – Dr. Sci. (Med.), Vice-Rector for Science, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0000-0002-3135-4616

Tatyana A. Astakhova – Cand. Sci. (Med.), Geneticist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazeva str., 16, Russian Federation). ORCID: 0000-0003-1427-4734

Anastasia N. Abramova – Resident at the department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation)

Убушеева Раиса Георгиевна – ординатор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: 0009-0005-0978-7991

Для переписки

Ткачук Елена Анатольевна, zdorowie38@gmail.com

Raisa G. Ubusheeva – Resident at the department of Faculty Therapy, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: 0009-0005-0978-7991

Corresponding author

Elena A. Tkachuk, zdorowie38@gmail.com

Получена 02.05.2024
Принята 10.05.2024
Опубликована 10.06.2024

Received 02.05.2024
Accepted 10.05.2024
Published 10.06.2024