

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 19, № 3, 2024

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС

95264

www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 19, № 3, 2024

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 19, № 3, 2024

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif.ua.com



Open Journal System

Зміст

Оригінальні дослідження

Зайцев А.В., Березнюк В.В., Березнюк І.В.,
Чорнокур О.А.
Віддалена динаміка імпедансу електродів
кохлеарного імпланта у дітей 5

Мартинюк В.Ю., Руденко Н.М., Стогова О.В.,
Федушка Г.М.
Етапи моторного розвитку у дітей
з ціанотичними вродженими вадами серця
після хірургічного лікування 10

Каримджанов І.А., Мадамінова М.Ш.
Роль інтерлейкіну-17 при ювенільному
ідіопатичному артриті 22

Белова О.Б.
Інтелектуальна функціональність
мовлення в дітей старшого дошкільного віку
з логопатологією 28

Аряєв М.Л., Сеньківська Л.І.
Біоетичні та медико-соціальні проблеми дітей
з дефіцитом гормону росту 35

Маковійчук О.А.
Маркери, асоційовані з розвитком
остеопорозу в дітей, хворих
на ювенільний ідіопатичний артрит 40

Лікарю, що практикує

Бекетова Г.В., Волосовець О.П., Горячева І.П.,
Солдатова О.В., Салтанова С.Д.
Сучасні підходи до підготовки педіатра
та оцінки його професійної компетентності:
вітчизняний та американський досвід 44

Огляд літератури

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Генетична схильність до метаболічно
асоційованої жирової хвороби печінки 50

Contents

Original Researches

A.V. Zaitsev, V.V. Berezniuk, I.V. Berezniuk,
O.A. Chornokur
Long-term impedance dynamics
of cochlear implant electrodes in children 5

V.Yu. Martyniuk, N.M. Rudenko, O.V. Stohova,
H.M. Fedushka
Stages of motor development in children
with cyanotic congenital
heart defects after surgical treatment 10

I.A. Karimdzhanov, M.Sh. Madaminova
Role of interleukin-17 in juvenile
idiopathic arthritis 22

O.B. Bielova
Intellectual functionality of speech
in children of older preschool
age with logopathology 28

M.L. Aryayev, L.I. Senkivska
Bioethical, medical, and social problems
in children with growth hormone deficiency 35

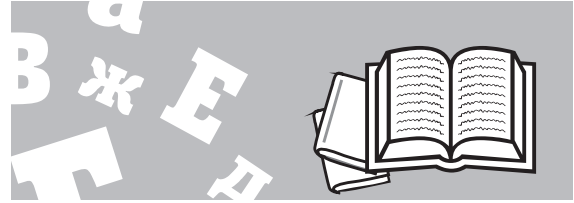
O.A. Makoviichuk
Markers associated with the development
of osteoporosis in children with juvenile
idiopathic arthritis 40

Practicing Physician

H.V. Beketova, O.P. Volosovets, I.P. Horiacheva, O.V.
Soldatova, S.D. Saltanova
Modern approaches to the training of pediatricians
and assessment of their professional competences:
domestic and American experience 44

Review of Literature

O.E. Abaturon, A.O. Nikulina
Genetic predisposition to metabolic
dysfunction-associated fatty liver disease 50



УДК 616.36-003.8-008.9-056.7:575.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696>

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки

Резюме. Літературний огляд присвячений висвітленню питання щодо генетичних факторів ризику, що мають зв'язок з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП). Генетичні обстеження людини виявили 132 гени, серед яких 32 локуси міцно пов'язані з патогенезом МАЖХП. Встановлено, що ризик розвитку МАЖХП несуть однонуклеотидні варіанти різних генів, продукти яких беруть участь у ліпідному, вуглеводному обміні, підтриманні окиснювально-відновного стану, розвитку запалення й фіброзу тканини печінки, тобто є компонентами МАЖХП-реактому. Автори навели детальний перелік генетичних факторів, окремо виділивши серед них ті, що впливають на ризик виникнення МАЖХП та безпосередньо метаболічно асоційованого стеатогепатиту й фіброзу печінки. Автори акцентували, що саме однонуклеотидні варіанти генів протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен, трансмембранного протеїну 6 — члена суперродини 2 і 17 β -гидроксистероїд-дегідрогенази 13-го типу характеризуються найбільш високим ступенем асоціації з МАЖХП ($VP > 1,6$) порівняно з однонуклеотидними варіантами інших генів, ідентифікованих за допомогою досліджень генних асоціацій. Поєднання декількох поліморфізмів збільшує ризик розвитку і тяжкого перебігу МАЖХП. Адитивний стеатогенний ефект однонуклеотидних варіантів генів протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен, і трансмембранного протеїну 6 — члена суперродини 2, ймовірно, обумовлений посиленням експресії генів, що беруть участь у ліпогенезі *de novo*. Автори наголошують на необхідності оцінки генетичного ризику МАЖХП, що має включати молекулярно-генетичні дослідження на ранньому етапі обстеження.

Ключові слова: метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; генетичні фактори ризику; ожиріння; діти

Вступ

Згідно з даними генеалогічних та генетичних досліджень, ймовірність розвитку і характер перебігу метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) має генетичну зумовленість. Продемонстровано, що стеатоз і фіброз печінки є успадкованими ознаками [1–3]. У хворих, родичі першої лінії яких страждали на цироз печінки, пов'язаний з МАЖХП, ризик розвитку фіброзу печінки був у 12,5 раза вищим, ніж в осіб без спадкової схильності [4]. Ступінь ризику розвитку вираженого фіброзу у пробандів першої лінії спорідненості не залежить від статі та наявності цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [5].

Генетичні дослідження людини виявили кілька генетичних варіантів, значно пов'язаних з МАЖХП.

Встановлено, що ризик розвитку МАЖХП детермінують однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants — SNV) різних генів, продукти яких беруть участь у вуглеводному і ліпідному обміні, підтриманні окиснювально-відновного стану, розвитку запалення і фіброзу тканини печінки, тобто є компонентами МАЖХП-реактому [6].

Спадкові захворювання, які проявляються розвитком стеатозу печінки, асоційовані зі 132 генами, серед яких 32 локуси пов'язані з патогенезом МАЖХП. Генетичні поліморфізми більшою мірою сприяють стеатогенезу печінки, ніж інсулінорезистентності та фіброзу [7]. Генетичні порушення є основними факторами розвитку МАЖХП в осіб із нормальною масою тіла [8].

© «Здоров'я дитини» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; тел.: +380 (99) 978-16-59

For correspondence: Anna Nikulina, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59

Full list of authors information is available at the end of the article.

Генетичні фактори, що впливають на ризик виникнення метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки

Велика частина SNV, асоційованих з виникненням МАЖХП, ідентифікована в генах, що беруть участь в обслуговуванні ліпідних краплин (lipid droplets — LD), включно з генами: протеїну 3, що містить пататин-подібний фосфоліпазний домен (patatin-like phospholipase domain-containing 3 — *PNPLA3*); транс-

мембранного протеїну 6 — члена суперродини 2 (transmembrane 6 superfamily member 2 — *TM6SF2*); регулятора глюкокінази (glucokinase regulator — *GCKR*); протеїну 7, що містить домен мембранозв'язаної О-ацилтрансферази (membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7 — *MBOAT7*), пов'язаної з імунною системою ГТФази М (immunity related GTPase M — *IRGM*); 17b-гідроксистероїд-дегідрогенази 13-го типу (17b-Hydroxysteroid dehydrogenase type 13 — *HSD17B13*) тощо (табл. 1) [9, 10].

Таблиця 1. Однуклеотидні генетичні варіанти, що асоційовані з МАЖХП

Ген	Функція протеїну	Варіант	Фенотип	Джерело
1	2	3	4	5
Поширені SNV				
<i>PNPLA3</i>	Гідроліз тригліцеридів	rs738409 C>G	↑ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[11–13]
		rs2896019 T>G	↑ МАЖХП	[14, 15]
		rs6006460 G>T	↓ МАЖХП	[16]
<i>TM6SF2</i>	Регуляція секреції ліпопротеїнів	rs58542926 C>T	↑ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[17, 18]
<i>GCKR</i>	Регуляція ліпогенезу <i>de novo</i>	rs1260326 C>T, rs780094 C>T	↑ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[19, 20]
<i>IRGM</i>	Регуляція ліпогенезу <i>de novo</i>	rs10065172	↑ МАЖХП	[21]
<i>MBOAT7</i>	Регуляція обміну фосфоліпідів	rs641738 C>T	↑ МАЖХП, фіброз	[22]
<i>HSD17B13</i>	Регуляція біогенезу, зростання та деградації LD, перетворення ретинолу в ретиноеву кислоту	rs72613567 T>TA, rs6834314 A>G, rs9992651 G>A	↓ МАСГ, фіброз	[23, 24]
SNV, що рідко зустрічаються				
<i>AGXT2</i>	Мітохондріальна амінотрансфераза, яка бере участь у метаболізмі L-аланіну шляхом трансамінування	rs2291702 T>A,C	↓ фіброз	[25]
<i>APOC3</i>	Входить до складу ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ)	rs2854116	↑ МАЖХП	[26]
<i>ATGR1</i>	Регуляція артеріального тиску	rs2276736 A>G/T, rs3772630 T>A/C, rs3772627 A>G	↑ МАЖХП, фіброз	[27]
<i>ELOVL2</i>	Синтез довголанцюгових жирних кислот	rs2236212 G>C	↑ МАЖХП	[28]
<i>GATAD2A</i>	Репресор транскрипції р66-альфа	rs4808199 G>A	↑ МАЖХП	[29]
<i>HMOX1</i>	Гемоксигеназа 1	rs2071746 A>T	↑ МАСГ	[30]
<i>KLB</i>	Протеїн KLB опосередковує зв'язування фактора росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor 21 FGF21) з рецептором фактора росту фібробластів (FGF рецептор — FGFR)	rs7674434 T>G, rs12152703 G>T, rs17618244 G>A	↑ МАЖХП	[31]
<i>LPIN1</i>	Регуляція ліпідного обміну, транскрипції РНК-полімерази II	rs13412852 C>T	↓ МАЖХП, МАСГ, фіброз	[32]
<i>LYPLAL1</i>	Бере участь у депальмітоїлюванні білків	rs12137855 C>T	↑ МАЖХП	[33]
<i>MARC1</i>	Забезпечує активність зв'язування іонів молібдену, активність зв'язування кофактора молібдоптерину і активність оксидоредуктази, діючи на інші сполуки азоту як донор.	rs2642438 A>C	↓ тяжкість МАЖХП	[34]

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5
	Сприяє активності нітритредуктази. Бере участь у клітинній детоксикації сполук азоту; процесах обміну нітратів і біосинтезу оксиду азоту			
MTTP	Перенесення тригліцеридів	rs2306986	↑ МАЖХП	[35]
PARVB	Актин-зв'язуючий білок, пов'язаний з фокальними контактами	rs5764455 A>C/G	↑ МАЖХП	[36]
PEMT	Бере участь у синтезі холіну та мембрани гепатоцитів, секреції жовчі та ЛПДНЩ	rs7946 C>T	↑ МАЖХП	[37]
PPARGC1A	Регуляція енергетичного обміну	rs8192678 G>A	↑ МАЖХП, МАСГ	[38]
		rs2290602 G>T		[39]
PPP1R3B	Регуляція метаболізму жовчних кислот	rs4240624 G>A/C	↓ МАЖХП	[40]
		rs61756425 G>T	↑ МАЖХП	[41]
REPIN1	Ініціація реплікації хромосомної ДНК	Делеція	↑ МАЖХП	[42]
SAMM50	Транспортування білків через зовнішню мембрану мітохондрій	rs3761472 A>G	↑ МАЖХП, МАСГ	[43]
		rs738491 C>T	↑ МАЖХП	[44]
		rs2143571 G>A	↑ МАЖХП	[45]
SOD2	Контроль над окиснювально-відновним статусом	rs4880 A>G	↑ МАЖХП, фіброз	[46]
TRIB1	Інгібує фактор ChREBP, що пригнічує експресію ліпогенних генів і зменшує секрецію ЛПДНЩ, таким чином знижуючи накопичення ліпідів у печінці	rs17321515 A>G,T	↑ МАЖХП	[47]
UCP3	Роз'єднувальний білок	rs1800849 C>T	↑ МАСГ	[48]
UGT1A1	Уридин-5-дифосфоглюкуронозилтрансфераза 1A1	rs10929303 C>T	↑ МАСГ	[49]

Примітки: AGXT2 – ген аланін-гліоксилатамінотрансферази 2 (alanine-glyoxylate aminotransferase 2); APOC3 – ген аполіпопротеїну C3 (apolipoprotein C3); ATGR1 – ген рецептора ангіотензину II типу 1 (angiotensin II receptor type 1); ELOVL2 – ген елонгази жирних кислот (ELOVL fatty acid elongase 2 – ELOVL2); GATAD2A – ген протеїну 2A, що містить домен цинкового пальця GATA (GATA zinc finger domain containing 2A); HMOX1 – ген гемоксигенази-1 (heme oxygenase-1); KLB – ген протеїну β-Klotho (β-Klotho); LPIN1 – ген ліпіну 1 (lipin 1); LYPLAL1 – ген протеїну 1, подібного до лізофосфоліпази (lysophospholipase like 1); MARC1 – ген мітохондріального амідоксимвідновлюючого компонента 1 (mitochondrial amidoxime reducing component 1); MTTP – ген білка перенесення мікросомальних тригліцеридів (microsomal triglyceride transfer protein); PARVB – ген бета-парвіну (parvin beta); PEMT – ген печінкової фосфатидилетаноламін N-метилтрансферази (hepatic phosphatidylethanolamine N-methyltransferase); PPARGC1A – ген коактиватора 1α рецептора PPARγ.

Варіант rs738409 гена *PNPLA3* призводить до заміни ізолейцину на метіонін у положенні 148 білка *PNPLA3* (*PNPLA3*^{148M}) (рис. 2). Мутований протеїн *PNPLA3*^{148M} високорезистентний до протеасомної деградації. Надлишок *PNPLA3*^{148M} призводить до інактивації тригліцеридліпази жирової тканини та акумуляції жирних кислот у LD гепатоцитів [53].

Варіант rs738409 гена *PNPLA3* є асоційованим зі збільшенням вмісту TAG на поверхні LD, зменшуючи їх оборот та вивільнення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), посилюючи відкладення жиру в клітині [54]. Протеїн *PNPLA3*^{148M} викликає структурні зміни морфології апарату Гольджі у первинних гепатоцитах людини, включно зі збільшенням ділянок контакту LD з апаратом Гольджі, що призводить до акумуляції

жиру у ліпідних краплях. Крім накопичення LD протеїн *PNPLA3*^{148M} індукує транскриптомні та протеомні зміни, що супроводжують розвиток МАЖХП [55, 56].

Також протеїн *PNPLA3*^{148M} індукує запальну реакцію та розвиток фіброзу печінки [57]. Продемонстровано, що надекспресія *PNPLA3*^{148M} супроводжується фосфорилуванням трансдуктора та активатора транскрипції 3 (transducer and activator of transcription 3 – STAT3) й активацією продукції прозапальних інтерлейкінів IL-1β та IL-6 [58, 59]. Протеїн *PNPLA3*^{148M} активує зірчасті клітини печінки (hepatic stellate cells – HSC), індукуючи розвиток фіброзу печінки. Відомо, що протеїн *PNPLA3*^{148M} у HSC гідролізує складні ефіри ретинолу, сприяючи його вивільненню з цих клітин. Ретиноева кислота, вивільняючись із HSC, пригнічує

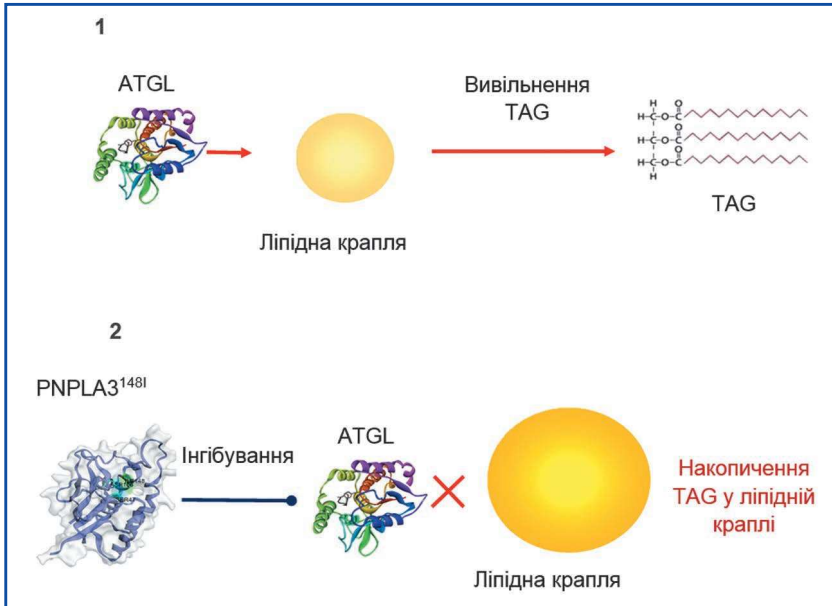


Рисунок 1. Роль протеїну PNPLA3^{148I} дикого типу у підтримці оптимального розміру ліпідних крапель

їх активацію та інгібує проліферацію, міграцію клітин і секрецію хемокінів (рис. 3) [60].

Варіант rs738409 PNPLA3^{1148M} призводить до втрати гідролазної активності ADPN і, як наслідок, до акумуляції ефірів ретинолу у HSC. Зниження активності звільнення ретинолу сприяє активації HSC, продукції прозапальних хемокінів CCL2, CCL5, CXCL8, які рекрутують моноцити, Т-лімфоцити, нейтрофіли відповідно. Протеїн PNPLA3^{1148M} інгібує секрецію матричних металопротеїназ та тканинних інгібіторів металопротеїназ HSC, що призводить до розвитку тяжкого фіброзу печінки [61–63]. Зниження гідролітичної активності протеїну PNPLA3 посилює фіброзну відповідь печінкової тканини незалежно від генотипу [64].

Згідно з даними метааналізу, особи, які є носіями мінорного G-алеля, мають на 19 % вищий ризик розвитку МАЖХП (BP = 1,70–3,26), ніж носії мажорного алеля [50, 65].

Варіант rs738409 PNPLA3^{1148M} асоційований з високим ризиком як розвитку МАСГ, фіброзу, цирозу

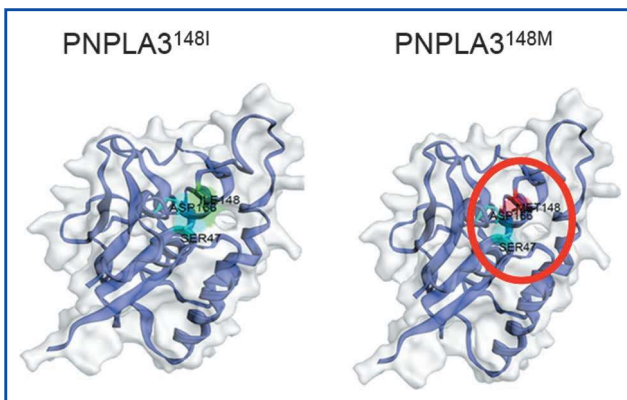


Рисунок 2. Молекулярна структура протеїнів PNPLA3^{148I} та PNPLA3^{148M} [52]

печінки та гепатоцелюлярної карциноми, так і виникнення передчасної смерті [66].

Другим генетичним фактором за значимістю внеску в ризик виникнення МАЖХП є SNV rs58542926 гена *TM6SF2*. Поширеність алеля Т зазначеного SNV досягає у європейців 7,2 %, латиноамериканців — 4,7 %, афроамериканців та китайців — від 1,1 до 3,3 %. Як правило, носії мінорного алеля SNV rs58542926 гена *TM6SF2* мають безсимптомний перебіг МАЖХП, і стеатоз печінки діагностується у них випадково при візуалізації органів черевної порожнини [67–69]. Протеїн *TM6SF2* переважно локалізований в ендоплазматичному ретикуліумі клітин тонкого кишечника та печінки і бере участь у внутрішньоклітинній ліпідизації, тим самим запобігаючи розвитку стеатозу печінки [70]. Відомо, що основними постачальниками ліпідів є

кишечник та печінка. Клітини кишечника захоплюють екзогенні ліпіди в люмені та секретують їх у циркулююче русло крові у вигляді хіломікронів. Водночас гепатоцити синтезують ліпіди або абсорбують залишки ліпопротеїдних частинок та вільні жирні кислоти з крові. Гепатоцити секретують ліпіди, попередньо спакувавши їх у ЛПДНЩ-1, основний переносник TAG із печінки. Протеїн *TM6SF2* бере участь у ліпидуванні ЛПДНЩ, що виникають [71, 72]. Абсолютний або відносний дефіцит протеїну *TM6SF2* супроводжується зниженням секреції TAG з гепатоцитів [73].

Несинонімічний варіант rs58542926 гена *TM6SF2* призводить до заміни глутаміну на лізин у 167-му положенні амінокислотної послідовності, формуючи мутований протеїн *TM6SF2*^{E167K}, який відрізняється низьким рівнем функціональної активності [74]. Частота мінорного алеля Т SNV rs58542926 гена *TM6SF2* зустрічається у 34 % східноазійців, 26 % європейців, 10 % латиноамериканців, 6 % африканців [50]. Експресія протеїну *TM6SF2*^{E167K} призводить до внутрішньоклітинного утримання ЛПДНЩ-1, підвищення вмісту TAG у гепатоцитах та зниження їх рівнів в плазмі. Порушення секреції ЛПДНЩ-1 гепатоцитами пояснює

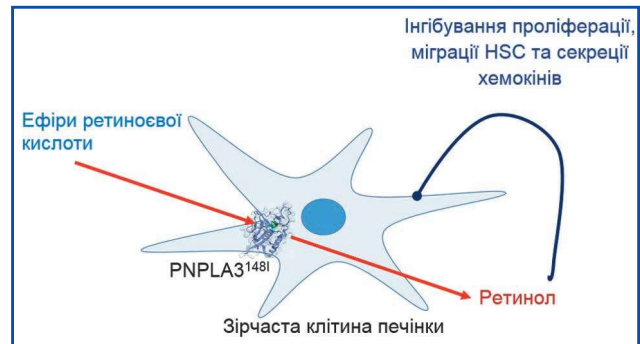


Рисунок 3. Механізм пригнічення зірчастих клітин печінки протеїном PNPLA3^{148I}

як зниження концентрації TAG у сироватці крові, так і відносно низький ризик розвитку серцево-судинних захворювань, пов'язаних з SNV rs58542926 гена *TM6SF2*. Недостатність функціональної активності у мутантного протеїну *TM6SF2*^{E167K} знижує секрецію ЛПДНЩ гепатоцитами, сприяє розвитку стеатозу та фіброзу печінки [75, 76]. Однонуклеотидний варіант rs58542926 гена *TM6SF2* пов'язаний з високим ризиком виникнення МАЖХП (BP = 1,65) [76–78], фіброзу печінки та гепатоцелюлярної карциноми у мишей [80]. Згідно з даними метааналізу, у який були включені дані 44 досліджень (123 800 хворих), алель T SNV rs58542926 гена *TM6SF2* асоційований з підвищеним ризиком розвитку МАЖХП як у дорослих індивідуумів (BP = 1,62; 95% довірчий інтервали (ДІ): 1,40–1,86), так і у дітей (BP = 2,87; 95% ДІ: 1,85–4,46), прогресуванням стеатозу печінки та фіброзу у дорослих [17]. Слід зазначити, що продукція протеїну *TM6SF2*^{E167K} пов'язана з більш високим ризиком розвитку МАЖХП, стеатозу та вираженого фіброзу печінки, але не з активністю запального процесу тканини печінки. Крім того, цей патогенний ефект варіанта E167K більш значний у дітей, ніж у дорослих [81].

Також з високим рівнем ризику виникнення МАЖХП асоційовані поліморфізми rs780094 (інтронний варіант) та rs1260326 (місенс-варіант) гена *GCKR*, rs10065172 гена *IRGM* та rs641738 гена *MBOAT7*, що супроводжуються посиленням ліпогенезу *de novo* [50, 82–84].

Ген *GCKR* кодує регуляторний білок глікокінази (glucokinase — GCK), який відіграє ключову роль у гомеостазі глюкози, регулюючи надходження глюкози в гепатоцити і активуючи ліпогенез *de novo*. Глікокіназа є фосфорилазою, яка фосфорилує глюкозу з утворенням глюкозо-6-фосфату як «другого месенджера», який регулює вивільнення інсуліну з β-клітин та глюкагону — з α-клітин підшлункової залози [85] (рис. 4).

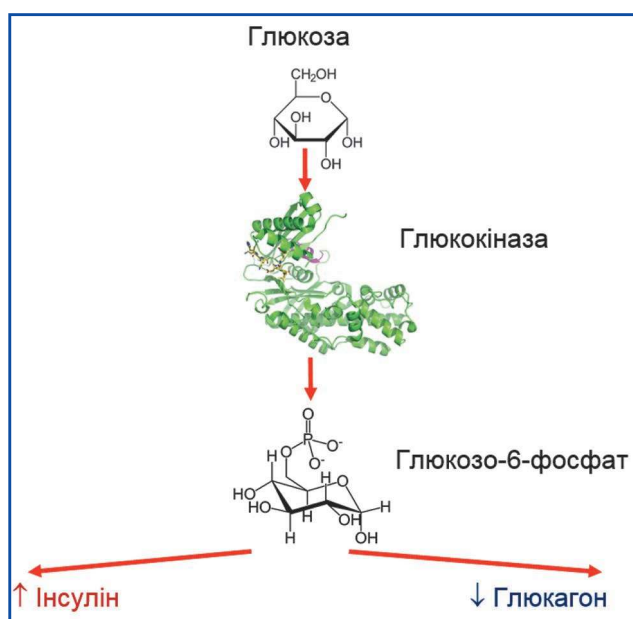


Рисунок 4. Роль глікокінази в метаболізмі глюкози

Регулюючи активність GCK, протеїн GKRР визначає швидкість утилізації глюкози та ресинтезу ліпідів жиру гепатоцитами. При гіпоглікемії регулятор GKRР зв'язується з GCK і секвеструє її в ядрі клітини, таким чином запобігаючи транслокації GCK у цитоплазму клітини, що супроводжується зниженням активності утилізації глюкози та підвищенням рівня глікемії. У регуляції зв'язування GKRР з GCK беруть участь фруктозо-1-фосфат та фруктозо-6-фосфат. Фруктозо-1-фосфат є природним деградантом комплексу GKRР/GCK, тоді як фруктозо-6-фосфат стимулює зв'язування GKRР з GCK. При гіперглікемії відбувається дисоціація комплексу GKRР/GCK, і GCK транслокується з ядра в цитоплазму клітини, де вона перетворює глюкозу на глюкозо-6-фосфат. Глюкозо-6-фосфат може конвертуватися в глікоген або за допомогою ліпогенезу *de novo* в ліпіді, які акумулюються у гепатоцитах [86, 87]. Протеїн GCKR бере участь у вуглеводному, ліпідному, пуриновому, амінокислотному обміні, у зв'язку з чим зміна його активності може сприяти прогресуванню МАЖХП [88].

Місенс-варіант rs1260326 C>T гена *GCKR* супроводжується заміною пролінового на лейциновий залишок у положенні 446 амінокислотної послідовності протеїну GCKR, формуючи функціонально неповноцінний білок GCKR^{P446L}. Недостатня активність протеїну GCKR^{P446L} супроводжується посиленням гліколізу та ліпогенезу *de novo*. Припускають, що білок GCKR^{P446L} знижує чутливість комплексу GKRР/GCK до дії фруктозо-6-фосфату, полегшуючи дисоціацію GCK від GKRР, що сприяє транслокації GCK у цитоплазму гепатоцитів. Це призводить до збільшення активності гліколізу, ліпогенезу *de novo* та синтезу глікогену. Так, посилення метаболізму глюкози за гліколітичним шляхом призводить до підвищення рівня малоніл-КоА, який, з одного боку, служить субстратом для ліпогенезу *de novo*, а з іншого — лімітує β-окиснення жирних кислот шляхом інгібування мітохондріального переносника жирних кислот карнітинпальмітоїлтрансферази-1, стеатозу печінки та інсулінорезистентності (рис. 5) [89, 90].

Вважають, що підвищена активність GCK супроводжується посиленням поглинання глюкози печінкою, а на тлі високого споживання вуглеводів (глюкози та фруктози) й жирів сприяє збільшенню активності ліпогенезу в гепатоцитах, що зумовлює розвиток МАЖХП [91, 92]. Високий рівень споживання фруктози та сахарози викликає посилення ліпогенезу *de novo* шляхом регулювання експресії ліпогенних генів. У гепатоцитах глюкоза та фруктоза активують активність транскрипційного фактора вуглевод-реагуючого елемент-зв'язуючого білка (carbohydrate response element-binding protein — ChREBP), що призводить до посилення експресії ліпогенних генів, як-от *ACCI*, *FASN*, *ELOVL6* та *SCD1*. Цей процес має вирішальне значення для зберігання енергії у вигляді TAG у гепатоцитах [93, 94]. Також фактор транскрипції ChREBP регулює апетит, уподобання до солодкого, контролюючи фактор зростання фіброblastів 21, який сприяє витратам енергії [95].

Синтез протеїну $GSKR^{P446L}$ супроводжується розвитком стеатозу печінки, підвищенням концентрації загального холестерину, ЛПДНЩ і, меншою мірою, TAG у сироватці крові, зниженням рівня глікемії [91, 96]. Згідно з результатами досліджень «випадок — контроль» та метааналізу, SNV rs780094 і rs1260326 гена $GSKR$ високо асоційовані з підвищеним ризиком розвитку МАЖХП (OR = 1,37–1,45) [96–98]. Продемонстровано, що у дітей та підлітків — гомозиготних носіїв мінорного алеля T SNV rs1260326 гена $GSKR$ [99] на 180 % більше ліпідів у тканині печінки та вірогідно вищий рівень ЛПДНЩ у сироватці крові, ніж у гомо-

зиготних носіїв мажорного алеля C. Згідно з результатами GWAS, особи — носії алеля T SNV rs780094 гена $GSKR$ також відрізняються високим вмістом жиру в печінці та ЛПДНЩ у сироватці крові [100]. Аallel T SNV rs780094 гена $GSKR$ асоційований з більш тяжким перебігом МАЖГ, зумовленим фіброзом печінки, і абдомінальним боєм [101].

Протеїн MBOAT7 являє собою лізофосфатидилінозитолацилтрансферазу 1, яка специфічна до арахідоноїл-КоА та бере участь у циклі Лендса, ремоделюючи ацильний ланцюг фосфоліпідів шляхом введення арахідонової кислоти в молекулу фосфатидилінозитулу.

Цикл Лендса являє собою ремоделювання ацильного ланцюга фосфоліпідів за рахунок двох ферментативних реакцій: 1) деацилювання ненасичених фосфоліпідів, що каталізується фосфоліпазами, і 2) етерифікації жирних кислот у лізофосфоліпідів, що каталізується ацилтрансферазами. Протеїн MBOAT7 додає арахідонову кислоту до фосфатидилінозитулу мембран клітини. Активність протеїну MBOAT7 визначає текучість клітинних мембран (рис. 6) [102–104].

Продемонстровано, що нокдаун гена $MBOAT7$, що опосередкований антисмисловими олігонуклеотидами, у гепатоцитах та адипоцитах мишей сприяє розвитку стеатозу печінки, гіперінсулінемії та системної інсулінорезистентності. Делеція гена $MBOAT7$ виключно в адипоцитах експериментальних тварин призводить до розвитку гіперінсулінемії, системної інсулінорезистентності та МАЖХП. На відміну від гепатоцитів, де протеїн MBOAT7 відіграє відносно незначну роль у підтримці фосфатидилінозитолового пулу, в адипоцитах протеїн MBOAT7 є основним джерелом фосфатидилінозитулу, що містить арахідонову кислоту. Вважають, що протеїн MBOAT7 є критичним регулятором гомеостазу фосфатидилінозитулу жирової тканини [105]. Варіант rs641738 гена $MBOAT7$ зменшує текучість і динамізм мембран, змінюючи перетворення фосфоліпідних ацильних ланцюгів, ініціює ліпогенну програму в гепатоцитах та збільшує кількість вільної арахідонової кислоти в імунних клітинах, що викликає запалення та розвиток фіброзу [106, 107].

Згідно з результатами метааналізу, SNV rs641738 C>T гена $MBOAT7$ високо асоційований з ризиком розвитку та тяжкістю МАЖХП (OR = 1,2–1,4) в осіб європейського походження [50, 108]. Також продемонстровано,

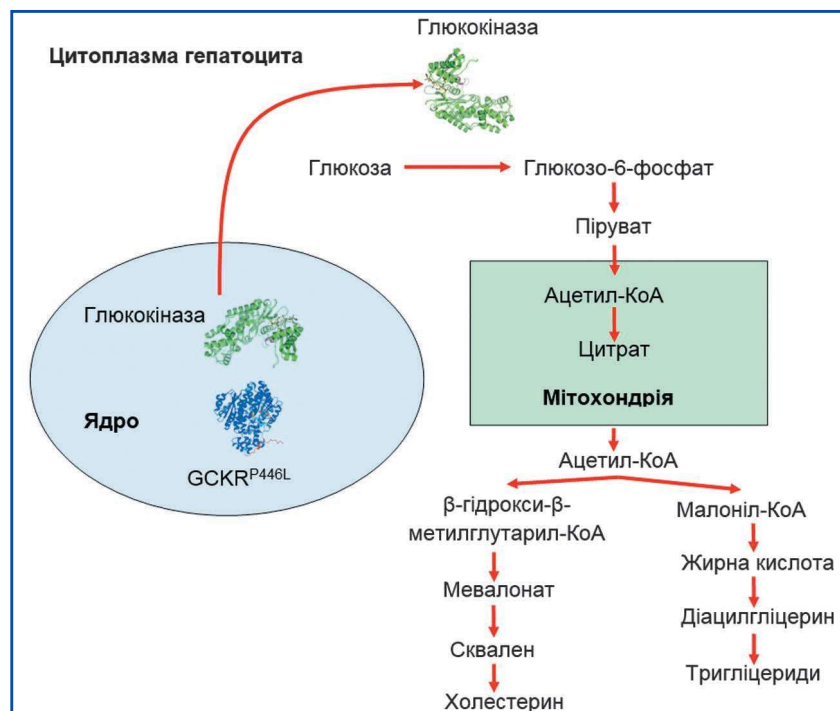


Рисунок 5. Шляхи розвитку стеатозу печінки у носіїв алеля T SNV rs1260326 гена $GSKR$

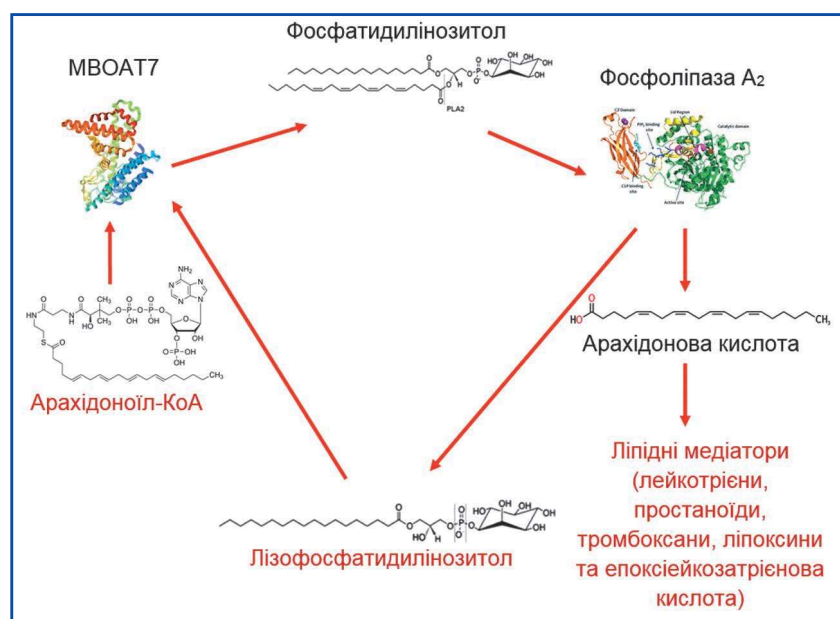


Рисунок 6. Цикл Лендса

що наявність SNV rs641738 C>T гена *MBOAT7* сприяє розвитку фіброзу печінки у чоловіків китайського походження. Водночас SNV rs641738 C>T гена *MBOAT7* знижує ризик виникнення ЦД 2-го типу та інших метаболічних порушень [109].

З розвитком МАЖХП також пов'язані гени, які беруть участь у ліпідному обміні, як-от гени *ELOVL2*, *MTTP* та *LIPIN1* [110, 111].

Сплайсинг-варіант rs72613567 гена *HSD17B13* з втраченою функцією протеїну та мінорні варіанти SNV rs4240624 гена *PPP1R3B* і rs13412852 гена *LPIN1* асоційовані з низьким ризиком виникнення МАЖХП [101, 112].

Білок HSD17B13 являє собою високоекспресований стероїдперетворюючий фермент, що належить до родини HSD17B, представники якої мають NAD(P)H/NAD(P)⁺-залежну оксидоредуктазну активність і каталізують взаємну конверсію 17-кетостероїдів і 17-гідроксистероїдів. Ферменти HSD17B1, HSD17B2, HSD17B3, HSD17B5, HSD17B6 здійснюють активацію або інактивацію естрогенів та андрогенів, а інші десять представників родини HSD17B беруть участь у метаболізмі жирних кислот, біосинтезі холестерину та синтезі жовчних кислот. Протеїн HSD17B13 вибірково експресується у гепатоцитах і локалізується лише на поверхні LD. Окрім участі в регуляції біогенезу, росту та деградації LD білок HSD17B13 діє як ретинолдегідрогеназа, яка перетворює ретинол на ретиноеву кислоту, а її підвищений рівень тісно пов'язаний з розвитком МАЖХП [113, 114]. Зокрема, продемонстровано, що надекспресія людського гена *HSD17B13* у гепатоцитах мишей протягом 4 днів призводить до прискорення біогенезу LD та надмірного накопичення нейтральних ліпідів у печінці. Також HSD17B13 активує альфа-рецептор X печінки (liver X receptor alpha — LXR α) через SREBP1-залежний механізм, що призводить до розвитку стеатозу печінки [114, 115].

Варіанти rs72613567 T>TA, rs6834314 A>G та rs9992651 G>A гена *HSD17B13*, які призводять до синтезу дисфункціонального білка, асоційовані зі зниженим ризиком розвитку стеатозу печінки й стеатогепатиту [23, 24, 116, 117].

Мінорний варіант rs4841132 G>A гена *PPP1R3B*, який бере участь у регуляції метаболізму жовчних кислот, асоціюється з протекцією стеатозу і фіброзу печінки, але тільки в осіб з високим ризиком МАЖХП, а не в загальній популяції людей [118].

Генетичні фактори, що впливають на розвиток метаболічно асоційованого стеатогепатиту й фіброзу печінки

Розвиток метаболічно асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) й фіброзу печінки асоційований з мутаціями генів, продукти яких беруть участь у розвитку оксидативного стресу, запалення, інсулінорезистентності.

Встановлено, що гени деяких молекулярних компонентів про- і антиоксидантної систем, як-от гени *SOD2*, *PPARGC1A*, *HMOX1*, *UGT1A1*, високо асоційовані з розвитком стеатогепатиту при МАЖХП [9, 119].

Численні гени, продукти яких беруть участь у запальному процесі, пов'язані з розвитком МАСГ. Генетичні поліморфізми, які супроводжуються гіперактивацією прозапальних механізмів, пов'язані з прогресуючим перебігом захворювання, а ті, що призводять до зниження активності запальної відповіді, перешкоджають розвитку МАЖХП. Так, однонуклеотидні варіанти генів: rs116454156 G>A гена рецептора вільних жирних кислот 4 (free fatty acid receptor 4 — *FFAR4*), rs35761398 A>G гена канабіноїдного рецептора 2 (cannabinoid receptor 2 — *CNR2*); rs17618244 G>A, генотипи TT SNV rs7674434, rs12152703 гена *KLB* (*KLB* — β -Klotho) — асоційовані з високим ризиком прогресуючого перебігу МАЖХП. Тоді як SNV rs12979860 C>T, rs368234815 TT>deltaG гена інтерферону лямбда 4 (interferon lambda 4 — *IFNL4*) та rs4374383 G>A мієлоїдної-епітеліально-репродуктивної тирозинкінази (*MER proto-oncogene, tyrosine kinase* — MerTK) асоційовані зі сприятливим перебігом МАЖХП [82].

Активация рецептора *FFAR4*, рецептора 120, пов'язаного з G-білком (*GPR120*), призводить до пригнічення прозапального фактора транскрипції NF- κ B та до ініціації (через *PIK3*) транспорту глюкози в клітину. Поліморфізм rs116454156, у результаті якого синтезується протеїн *FFAR4*^{R270H} з дефіцитом функціональної активності, супроводжується посиленням активності фактора транскрипції NF- κ B, що сприяє розвитку запалення [120, 121]. Водночас гомозиготний генотип мінорного алеля TT SNV rs11187533 C>T гена *FFAR4* асоціюється з більш зниженим рівнем як глюкози, так і печінкових ферментів (аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази) у сироватці у дітей з ожирінням [122].

Мінорний варіант rs35761398 гена канабіноїдного рецептора 2-го типу (cannabinoid receptor type 2 — *CNR2*) також асоційований з розвитком МАСГ, оскільки мутований протеїн *CNR2*^{Q63R} не пригнічує фактор транскрипції NF- κ B [9].

Протеїн β -Klotho опосередковує зв'язування фактора росту фібробластів *FGF21* з рецептором *FGFR* [123]. Передача сигналів *FGF21-KLB-FGFR* бере участь у регуляції різноманітних метаболічних асоційованих внутрішньоклітинних каскадів у гепатоцитах, у тому числі тих, що опосередковують акумуляцію ліпідів. Аallel A SNP rs7670903 гена *KLB* корелює з вищим індексом маси тіла. Частота G-алеля rs7674434 і частота T-алеля rs12152703 гена *KLB* значно вища в осіб з ожирінням та МАЖХП, ніж у людей з ожирінням без МАЖХП. Мінорні алелі варіантів rs7674434 та rs12152703 гена *KLB* асоційовані з вищими рівнями аланінамінотрансферази та гамма-глутамілтрансферази у сироватці крові [124]. Мінорний алель A rs17618244 гена *KLB* асоційований з підвищеним ризиком розвитку балонного й лобулярного запалення та фіброзу печінки і супроводжується більш низьким рівнем протеїну *KLB* у сироватці крові у дітей. Експериментальне пригнічення експресії гена *KLB* у клітинах HepG2 і Huh7 викликає внутрішньоклітинне накопичення ліпідів та підвищення експресії генів p62, ацил-КоА-оксидази 1 (acyl-CoA oxidase 1 — *ACO1*), довголанцю-

гової ацил-КоА-синтетази 1 (acyl-CoA synthetase long chain family member 1 — ACSL1), IL-1 β та TNF- α [31].

Продемонстровано, що активність запалення і прогресування фіброзу тканини печінки пов'язані з експресією IFN- λ 3 CD163⁺ активованими макрофагами, а інгібування продукції IFN- λ 3 супроводжується менш вираженим ураженням печінки. Рецепторна тирозинкіназа MerTK високо експресується на макрофагах і активується специфічним протеїном 6, який індукує затримку росту клітин (growth arrest specific 6 — GAS6). Вплив ліганда GAS6 на HSC людини посилює їх міграцію та індукує продукцію проколагену. Активізація MerTK сприяє розвитку запалення і фіброзу печінки при МАЖХП. Встановлено, що у хворих з МАЖХП та фіброзом F2–F4 спостерігається надекспресія гена *MerTK* у печінці. Захисний ефект генотипу AA SNV rs4374383 пов'язаний з низькою експресією гена *MerTK* у печінці. Клінічно значущий фіброз (стадії F2–F4) спостерігається у 19 % хворих з генотипом AA порівняно з 30 % хворих з генотипами GG або GA SNV rs4374383 (BP = 0,43; 95% ДІ: 0,21–0,88) гена *MerTK* [125–128].

Розвиток фіброзу печінки при МАЖХП асоціюється з SNV генів протеїну 5, що містить домен фібронектину III типу (fibronectin type III domain-containing 5 — FNDC5), Крупель-подібного фактора 6 (Kruppel like factor 6 — KLF6). Причому SNV rs3480 A>G гена *FNDC5*, який кодує міокін — іризин, що опосередковує фіброгенну активацію і синтез колагену HSC та rs3750861 G>A гена *KLF6*, асоційовані з низьким ризиком розвитку фіброзу у хворих на МАЖХП [129–131]. Імуногістохімічне дослідження тканини печінки хворих з МАЖХП продемонструвало, що підвищена продукція повнорозмірного KLF6 пов'язана з МАЖХП, яка характеризується розвинутим стеатозом і фіброзом. Експресія *KLF6* збільшується під час прогресування стеатозу в стеатогепатит. Однонуклеотидний варіант rs3750861 G>A гена *KLF6* пов'язаний з більш легкою формою МАЖХП [132]. Слід зазначити, що алель A SNV rs3750861 гена *KLF6* пов'язаний зі зниженим розрахунковим значенням швидкості клубочкової фільтрації [133].

Ризик розвитку метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки при поєднанні поліморфізмів асоційованих генів

Поєднання декількох поліморфізмів збільшує ризик розвитку і тяжкого перебігу МАЖХП. Наявність поєднання SNV генів *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR* у 8 разів збільшує полігенний ризик розвитку МАЖХП у дітей з ожирінням. Адитивний стеатогенний ефект SNV генів *PNPLA3* і *TM6SF2*, ймовірно, обумовлений посиленням експресії генів, що беруть участь в ліпогенезі *de novo*. Ліпогенний вплив поліморфізмів *PNPLA3*, *TM6SF2* та *GCKR* пояснює лише на 16,1 % варіації вмісту жиру в печінці. Полігенний вплив SNV генів *PNPLA3*, *TM6SF2* і *HSD17B13* збільшує ризик розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми [134, 135].

Висновок

Наявність мінорних алелів SNV МАЖХП-асоційованих генів у хворого істотно впливає як на ймовірність виникнення, так і на прогноз перебігу захворювання. Варіанти деяких генів *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7* несуть високий відносний ризик розвитку МАЖХП. Оскільки приблизно у 10–30 % пацієнтів із простим стеатогепатозом розвивається MACG, особлива увага приділяється розробці методів ранньої (ще на початковій стадії фіброзу) діагностики MACG. Вважають, що оцінка генетичного ризику повинна включати дослідження SNV генів, які продемонстрували найсильнішу та найстійкішу асоціацію з розвитком MACG: *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7*. За відсутності результатів дослідження SNV генів, які високо асоційовані з розвитком стеатозу печінки або MACG, рекомендується застосування методів глибокого секвенування геному, як-от повноекзомне або повногеномне секвенування, які дозволяють виявити низькочастотні SNV та варіації числа копій (copy number of variants — CNV). Оцінка ризику, що поєднує генотипування з клінічними параметрами, може допомогти клініцистам ефективніше виявляти пацієнтів із МАЖХП, які перебувають у групі ризику розвитку MACG, уникаючи проведення біопсії печінки [136].

Подальші дослідження генних асоціацій мають на меті з'ясувати патологічні механізми, що призводять до МАЖХП, виявити нові мішені терапевтичних втручань і поліпшити стратифікацію ризику хворих [50].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Cui J., Chen C.H., Lo M.T., Schork N., Bettencourt R., Gonzalez M.P., et al.; For The Genetics Of Nafld In Twins Consortium. Shared genetic effects between hepatic steatosis and fibrosis: A prospective twin study. *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1547-1558. doi: 10.1002/hep.28674.
2. Loomba R., Friedman S.L., Shulman G.I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 2021 May 13;184(10):2537-2564. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015.
3. Wajsbrot N.B., Leite N.C., Salles G.F., Villela-Nogueira C.A. Non-alcoholic fatty liver disease and the impact of genetic, epigenetic and environmental factors in the offspring. *World J Gastroenterol*. 2022 Jul 7;28(25):2890-2899. doi: 10.3748/wjg.v28.i25.2890.
4. Caussy C., Soni M., Cui J., Bettencourt R., Schork N., Chen C.H., et al.; Familial NAFLD Cirrhosis Research Consortium. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis. *J Clin Invest*. 2017 Jun 30;127(7):2697-2704.
5. Tamaki N., Ahlholm N., Luukkonen P.K., Porthan K., Sharpston S.R., Ajmera V., et al. Risk of advanced fibrosis in first-degree relatives of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2022 Nov 1;132(21):e162513. doi: 10.1172/JCI162513.
6. Sookoian S., Pirola C.J. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2017 Mar;23(1):1-12. doi: 10.3350/cmh.2016.0109.
7. Sookoian S., Pirola C.J., Valenti L., Davidson N.O. Genetic Pathways in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Insights From Systems Biology. *Hepatology*. 2020 Jul;72(1):330-346. doi: 10.1002/hep.31229.

8. Tidwell J., Wu G.Y. Unique Genetic Features of Lean NAFLD: A Review of Mechanisms and Clinical Implications. *J Clin Transl Hepatol.* 2024 Jan 28;12(1):70-78. doi: 10.14218/JCTH.2023.00252.
9. Lin Y.C., Wu C.C., Ni Y.H. New Perspectives on Genetic Prediction for Pediatric Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Front Pediatr.* 2020 Dec 9;8:603654. doi: 10.3389/fped.2020.603654.
10. Sookoian S., Pirola C.J. Genetics in non-alcoholic fatty liver disease: The role of risk alleles through the lens of immune response. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Feb;29(Suppl):S184-S195. doi: 10.3350/cmh.2022.0318.
11. Idilman R., Karatayli S.C., Kabacam G., Savas B., Elhan A.H., Bozdayi A.M. The role of PNPLA3 (rs738409) C>G variant on histological progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Forum.* 2020 Sep 21;1(3):82-87. doi: 10.14744/hf.2020.2020.0023.
12. Meroni M., Dongiovanni P. PNPLA3 rs738409 Genetic Variant Inversely Correlates with Platelet Count, Thereby Affecting the Performance of Noninvasive Scores of Hepatic Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Oct 10;24(20):15046. doi: 10.3390/ijms242015046.
13. Abaturov A., Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med.* 2023;21(1):5-13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.
14. Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M., Mitsumoto Y., Umemura A., Kanbara Y., et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS One.* 2018 Jan 31;13(1):e0185490. doi: 10.1371/journal.pone.0185490.
15. Ma'ruf M., Irham L.M., Adikusuma W., Sarasmita M.A., Khairi S., Purwanto B.D., et al. A genomic and bioinformatic-based approach to identify genetic variants for liver cancer across multiple continents. *Genomics Inform.* 2023 Dec;21(4):e48. doi: 10.5808/gi.23067.
16. Kubiliun M.J., Cohen J.C., Hobbs H.H., Kozlitina J. Contribution of a genetic risk score to ethnic differences in fatty liver disease. *Liver Int.* 2022 Oct;42(10):2227-2236. doi: 10.1111/liv.15322.
17. Li X.Y., Liu Z., Li L., Wang H.J., Wang H. TM6SF2 rs58542926 is related to hepatic steatosis, fibrosis and serum lipids both in adults and children: A meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 24;13:1026901. doi: 10.3389/fendo.2022.1026901.
18. Pourteymour S., Drevon C.A., Dalen K.T., Norheim F.A. Mechanisms Behind NAFLD: a System Genetics Perspective. *Curr Atheroscler Rep.* 2023 Nov;25(11):869-878. doi: 10.1007/s11883-023-01158-3.
19. Mohammadi S., Farajnia S., Shadmand M., Mohseni F., Baghban R. Association of rs780094 polymorphism of glucokinase regulatory protein with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Res Notes.* 2020 Jan 10;13(1):26. doi: 10.1186/s13104-020-4891-y.
20. Yuan F., Gu Z., Bi Y., Yuan R., Niu W., Ren D., Zhang L., et al. The association between rs1260326 with the risk of NAFLD and the mediation effect of triglyceride on NAFLD in the elderly Chinese Han population. *Aging (Albany NY).* 2022 Mar 25;14(6):2736-2747. doi: 10.18632/aging.203970.
21. Bellini G., Miraglia Del Giudice E., Nobili V., Rossi F. The IRGM rs10065172 variant increases the risk for steatosis but not for liver damage progression in Italian obese children. *J Hepatol.* 2017 Sep;67(3):653-655. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.037.
22. Ismaiel A., Spinu M., Osan S., Leucuta D.C., Popa S.L., Chis B.A., Farcas M., et al. MBOAT7 rs641738 variant in metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and cardiovascular risk. *Med Pharm Rep.* 2023 Jan;96(1):41-51. doi: 10.15386/mpr-2504.
23. Tang S., Zhang J., Mei T.T., Zhang W.Y., Zheng S.J., Yu H.B. Association of HSD17B13 rs72613567: TA allelic variant with liver disease: review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2021 Dec 20;21(1):490. doi: 10.1186/s12876-021-02067-y.
24. Ting Y.W., Kong A.S., Zain S.M., Chan W.K., Tan H.L., Mohamed Z., et al. Loss-of-function HSD17B13 variants, non-alcoholic steatohepatitis and adverse liver outcomes: Results from a multi-ethnic Asian cohort. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jul;27(3):486-498. doi: 10.3350/cmh.2020.0162.
25. Yoo T., Joo S.K., Kim H.J., Kim H.Y., Sim H., Lee J., Kim H.H., et al.; Innovative Target Exploration of NAFLD (ITEN) consortium. Disease-specific eQTL screening reveals an anti-fibrotic effect of AGXT2 in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):514-523. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.011.
26. Wang J., Ye C., Fei S. Association between APOC3 polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease risk: a meta-analysis. *Afr Health Sci.* 2020 Dec;20(4):1800-1808. doi: 10.4314/ahs.v20i4.34.
27. Zain S.M., Mohamed Z., Mahadeva S., Rampal S., Basu R.C., Cheah P.L., et al. Susceptibility and gene interaction study of the angiotensin II type 1 receptor (AGTR1) gene polymorphisms with non-alcoholic fatty liver disease in a multi-ethnic population. *PLoS One.* 2013;8(3):e58538. doi: 10.1371/journal.pone.0058538.
28. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty Acid Profile and Genetic Variants of Proteins Involved in Fatty Acid Metabolism Could Be Considered as Disease Predictor. *Diagnostics (Basel).* 2023 Mar 4;13(5):979. doi: 10.3390/diagnostics13050979.
29. Mu T., Peng L., Xie X., He H., Shao Q., Wang X., Zhang Y. Single Nucleotide Polymorphism of Genes Associated with Metabolic Fatty Liver Disease. *J Oncol.* 2022 Feb 3;2022:9282557. doi: 10.1155/2022/9282557.
30. Severson T.J., Besur S., Bonkovsky H.L. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 7;22(29):6742-56. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742.
31. Ji F., Liu Y., Hao J.G., Wang L.P., Dai M.J., Shen G.F., Yan X.B. KLB gene polymorphism is associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese. *Aging (Albany NY).* 2019 Sep 23;11(18):7847-7858. doi: 10.18632/aging.102293.
32. Valenti L., Motta B.M., Alisi A., Sartorelli R., Buonaiuto G., Dongiovanni P., Rametta R., et al. LPIN1 rs13412852 polymorphism in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 May;54(5):588-93. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182442a55.
33. Yuan C., Lu L., An B., Jin W., Dong Q., Xin Y., Xuan S. Association Between LYPLAL1 rs12137855 Polymorphism With Ultrasound-Defined Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Han Population. *Hepat Mon.* 2015 Dec 19;15(12):e33155. doi: 10.5812/hepatmon.33155.
34. Luukkonen P.K., Juuti A., Sarmalkorpi H., Penttilä A.K., Orešić M., Hyötyläinen T., Arola J., et al. MARC1 variant rs2642438 increases hepatic phosphatidylcholines and decreases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):725-726. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.021.
35. Dai D., Wen F., Zhou S., Su Z., Liu G., Wang M., Zhou J., et al. Association of MTTP gene variants with pediatric NAFLD: A candidate-gene-based analysis of single nucleotide variations in obese children. *PLoS One.* 2017 Sep 27;12(9):e0185396. doi: 10.1371/journal.pone.0185396.
36. Xu K., Zheng K.I., Zhu P.W., Liu W.Y., Ma H.L., Li G., Tang L.J., et al. Interaction of SAMM50-rs738491, PARVB-rs5764455 and PNPLA3-rs738409 Increases Susceptibility to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Apr 28;10(2):219-229. doi: 10.14218/JCTH.2021.00067.
37. Piras I.S., Raju A., Don J., Schork N.J., Gerhard G.S., DiStefano J.K. Hepatic PEMT Expression Decreases with Increasing NAFLD Severity. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 18;23(16):9296. doi: 10.3390/ijms23169296.

38. Zhang R.N., Shen F., Pan Q., Cao H.X., Chen G.Y., Fan J.G. *PPARGC1A rs8192678 G>A polymorphism affects the severity of hepatic histological features and nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7;27(25):3863-3876. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3863.
39. Yoneda M., Hotta K., Nozaki Y., Endo H., Uchiyama T., Mawatari H., et al. *Association between PPARGC1A polymorphisms and the occurrence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. *BMC Gastroenterol*. 2008 Jun 27;8:27. doi: 10.1186/1471-230X-8-27.
40. Hernaez R., McLean J., Lazo M., Brancati F.L., Hirschhorn J.N., Borecki I.B., et al.; Genetics of Obesity-Related Liver Disease (GOLD) Consortium; Nguyen T., Kamel I.R., Bonekamp S., Eberhardt M.S., Clark J.M., Kao W.H., et al. *Association between variants in or near PNPLA3, GCKR, and PPP1R3B with ultrasound-defined steatosis based on data from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep;11(9):1183-1190.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.011.
41. Di Costanzo A., Belardinilli F., Bailetti D., Sponziello M., D'Erasmus L., Polimeni L., et al. *Evaluation of Polygenic Determinants of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) By a Candidate Genes Resequencing Strategy*. *Sci Rep*. 2018 Feb 27;8(1):3702. doi: 10.1038/s41598-018-21939-0.
42. Abshagen K., Berger C., Dietrich A., Schütz T., Wittekind C., Stumvoll M., et al. *A Human REPIN1 Gene Variant: Genetic Risk Factor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020 Jan;11(1):e00114. doi: 10.14309/ctg.000000000000114.
43. Zhao J., Xu X., Wei X., Zhang S., Xu H., Wei X., et al. *SAMM50-rs2073082, -rs738491 and -rs3761472 Interactions Enhancement of Susceptibility to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Biomedicines*. 2023 Aug 29;11(9):2416. doi: 10.3390/biomedicines11092416.
44. Qiao M., Yang J.H., Zhu Y., Hu J.P. *Association of sorting and assembly machinery component 50 homolog gene polymorphisms with non-alcoholic fatty liver disease susceptibility*. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 22;101(29):e29958. doi: 10.1097/MD.00000000000029958.
45. Wu N., Zhai X., Yuan F., Li J., Yu N., Zhang F., Li D., et al. *Fasting glucose mediates the influence of genetic variants of SOD2 gene on lean non-alcoholic fatty liver disease*. *Front Genet*. 2022 Oct 18;13:970854. doi: 10.3389/fgene.2022.970854.
46. Liu Q., Liu S.S., Zhao Z.Z., Zhao B.T., Du S.X., Jin W.W., Xin Y.N. *TRIB1 rs17321515 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in general population and non-alcoholic fatty liver disease patients in Chinese Han population*. *Lipids Health Dis*. 2019 Aug 31;18(1):165. doi: 10.1186/s12944-019-1108-2.
47. Xu Y.P., Liang L., Wang C.L., Fu J.F., Liu P.N., Lv L.Q., Zhu Y.M. *Association between UCP3 gene polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese children*. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21;19(35):5897-903. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5897.
48. Zhang P.P., Song J.Y., Wang H.J., Wang H. [Combined effect of PNPLA3 rs738409 and UGT1A1 rs10929303 gene polymorphisms on nonalcoholic fatty liver disease in children]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2023 Jul 20;31(7):723-728. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20220222-00084.
49. Zusi C., Mantovani A., Olivieri F., Morandi A., Corradi M., Miraglia Del Giudice E., et al. *Contribution of a genetic risk score to clinical prediction of hepatic steatosis in obese children and adolescents*. *Dig Liver Dis*. 2019 Nov;51(11):1586-1592. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.029.
50. Kozlitina J. *Genetic Risk Factors and Disease Modifiers of Nonalcoholic Steatohepatitis*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Mar;49(1):25-44. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.001.
51. Park H., Yoon E.L., Chung G.E., Choe E.K., Bae J.H., Choi S.H., et al. *Genetic and Metabolic Characteristics of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Korean Health Examinee Cohort*. *Gut Liver*. 2024 Mar 15;18(2):316-327. doi: 10.5009/gnl230044.
52. Tidwell J., Wu G.Y. *Unique Genetic Features of Lean NAFLD: A Review of Mechanisms and Clinical Implications*. *J Clin Transl Hepatol*. 2024 Jan 28;12(1):70-78. doi: 10.14218/JCTH.2023.00252.
53. Pingitore P., Romeo S. *The role of PNPLA3 in health and disease*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2019 Jun;1864(6):900-906. doi: 10.1016/j.bbalip.2018.06.018.
54. Lulić A.M., Katalinić M. *The PNPLA family of enzymes: characterisation and biological role*. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2023 Jun 26;74(2):75-89. doi: 10.2478/aiht-2023-74-3723.
55. Tavaglione F., Targher G., Valenti L., Romeo S. *Human and molecular genetics shed lights on fatty liver disease and diabetes conundrum*. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020 Sep 4;3(4):e00179. doi: 10.1002/edm2.179.
56. Dhar D., Loomba R. *Emerging Metabolic and Transcriptional Signature of PNPLA3-Associated NASH*. *Hepatology*. 2021 Apr;73(4):1248-1250. doi: 10.1002/hep.31735.
57. Sherman D.J., Liu L., Mamrosh J.L., Xie J., Ferbas J., Lomenick B., et al. *The fatty liver disease-causing protein PNPLA3-I148M alters lipid droplet-Golgi dynamics*. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Oct 14:2023.10.13.562302. doi: 10.1101/2023.10.13.562302.
58. Xiang H., Wu Z., Wang J., Wu T. *Research progress, challenges and perspectives on PNPLA3 and its variants in Liver Diseases*. *J Cancer*. 2021 Aug 13;12(19):5929-5937. doi: 10.7150/jca.57951.
59. Banini B.A., Kumar D.P., Cazanave S., Seneshaw M., Mirshahi F., Santhekadur P.K., et al. *Identification of a Metabolic, Transcriptional, and Molecular Signature of Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3-Mediated Acceleration of Steatohepatitis*. *Hepatology*. 2021 Apr;73(4):1290-1306. doi: 10.1002/hep.31609.
60. Park J., Zhao Y., Zhang F., Zhang S., Kwong A.C., Zhang Y., et al. *IL-6/STAT3 axis dictates the PNPLA3-mediated susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*. 2023 Jan;78(1):45-56. doi: 10.1016/j.jhep.2022.08.022.
61. Wagner C., Hois V., Pajed L., Pusch L.M., Wolinski H., Trauner M., et al. *Lysosomal acid lipase is the major acid retinyl ester hydrolase in cultured human hepatic stellate cells but not essential for retinyl ester degradation*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020 Aug;1865(8):158730. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158730.
62. Pirazzi C., Valenti L., Motta B.M., Pingitore P., Hedfalk K., Mancina R.M., et al. *PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells*. *Hum Mol Genet*. 2014 Aug 1;23(15):4077-85. doi: 10.1093/hmg/ddu121.
63. Bruschi F.V., Tardelli M., Einwallner E., Claudel T., Trauner M. *PNPLA3 I148M Up-Regulates Hedgehog and Yap Signaling in Human Hepatic Stellate Cells*. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 18;21(22):8711. doi: 10.3390/ijms21228711.
64. Gou Y., Wang L., Zhao J., Xu X., Xu H., Xie F., et al. *PNPLA3-I148M Variant Promotes the Progression of Liver Fibrosis by Inducing Mitochondrial Dysfunction*. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 2;24(11):9681. doi: 10.3390/ijms24119681.
65. Rady B., Nishio T., Dhar D., Liu X., Erion M., Kisseleva T., et al. *PNPLA3 downregulation exacerbates the fibrotic response in human hepatic stellate cells*. *PLoS One*. 2021 Dec 8;16(12):e0260721. doi: 10.1371/journal.pone.0260721.
66. Salari N., Darvishi N., Mansouri K., Ghasemi H., Hosseini-an-Far M., Darvishi F., Mohammadi M. *Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic*

- review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021 Jun 19;21(1):125. doi: 10.1186/s12902-021-00789-4.
67. Shi F., Zhao M., Zheng S., Zheng L., Wang H. Advances in genetic variation in metabolism-related fatty liver disease. *Front Genet.* 2023 Sep 11;14:1213916. doi: 10.3389/fgene.2023.1213916.
68. Li Y., Liu S., Gao Y., Ma H., Zhan S., Yang Y., et al. Association of TM6SF2 rs58542926 gene polymorphism with the risk of non-alcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma in Chinese Han population. *BMC Biochem.* 2019 Feb 6;20(1):3. doi: 10.1186/s12858-019-0106-3.
69. 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 Apr;46(4):352-6. doi: 10.1038/ng.2901.
70. Maier S., Wieland A., Cree-Green M., Nadeau K., Sullivan S., Lanaspá M.A., et al. Lean NAFLD: an underrecognized and challenging disorder in medicine. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Jun;22(2):351-366. doi: 10.1007/s11154-020-09621-1.
71. Luo F., Smagris E., Martin S.A., Vale G., McDonald J.G., Fletcher J.A., et al. Hepatic TM6SF2 Is Required for Lipidation of VLDL in a Pre-Golgi Compartment in Mice and Rats. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13(3):879-899. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.008.
72. Hussain M.M. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol.* 2014 Jun;25(3):200-6. doi: 10.1097/MOL.0000000000000084.
73. Reyes-Soffer G., Liu J., Thomas T., Matveyenko A., Seid H., Ramakrishnan R., et al. TM6SF2 Determines Both the Degree of Lipidation and the Number of VLDL Particles Secreted by the Liver. *medRxiv [Preprint].* 2023 Jun 29:2023.06.23.23291823. doi: 10.1101/2023.06.23.23291823.
74. Liu J., Ginsberg H.N., Reyes-Soffer G. Basic and translational evidence supporting the role of TM6SF2 in VLDL metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2024 Mar 11. doi: 10.1097/MOL.0000000000000930.
75. Jiang X., Qian H., Ding W.X. New Glance at the Role of TM6SF2 in Lipid Metabolism and Liver Cancer. *Hepatology.* 2021 Sep;74(3):1141-1144. doi: 10.1002/hep.31851.
76. Borén J., Adiels M., Björnsön E., Matikainen N., Söderlund S., Rämö J., et al. Effects of TM6SF2 E167K on hepatic lipid and very low-density lipoprotein metabolism in humans. *JCI Insight.* 2020 Dec 17;5(24):e144079. doi: 10.1172/jci.insight.144079.
77. Newberry E.P., Hall Z., Xie Y., Molitor E.A., Bayguinov P.O., Strout G.W., et al. Liver-Specific Deletion of Mouse Tm6sf2 Promotes Steatosis, Fibrosis, and Hepatocellular Cancer. *Hepatology.* 2021 Sep;74(3):1203-1219. doi: 10.1002/hep.31771.
78. Trépo E., Valenti L. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic. *J Hepatol.* 2020 Jun;72(6):1196-1209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.020.
79. Xue W.Y., Zhang L., Liu C.M., Gao Y., Li S.J., Huai Z.Y., et al. Research progress on the relationship between TM6SF2 rs58542926 polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;16(2):97-107. doi: 10.1080/17474124.2022.2032661.
80. Buchynskiy M., Oksenysh V., Kamyshna I., Vari S.G., Kamyshnyi A. Genetic Predictors of Comorbid Course of COVID-19 and MAFLD: A Comprehensive Analysis. *Viruses.* 2023 Aug 12;15(8):1724. doi: 10.3390/v15081724.
81. Luo F., Oldoni F., Das A. TM6SF2: A Novel Genetic Player in Nonalcoholic Fatty Liver and Cardiovascular Disease. *Hepatol Commun.* 2022 Mar;6(3):448-460. doi: 10.1002/hep4.1822.
82. Sulaiman S.A., Dorairaj V., Adrus M.N.H. Genetic Polymorphisms and Diversity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Mini Review. *Biomedicines.* 2022 Dec 30;11(1):106. doi: 10.3390/biomedicines11010106.
83. Meroni M., Longo M., Rustichelli A., Dongiovanni P. Nutrition and Genetics in NAFLD: The Perfect Binomial. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 23;21(8):2986. doi: 10.3390/ijms21082986.
84. Schwerbel K., Kamitz A., Kraemer N., Hallahan N., Jähnert M., Gottmann P., et al. Immunity-related GTPase induces lipophagy to prevent excess hepatic lipid accumulation. *J Hepatol.* 2020 Oct;73(4):771-782. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.031.
85. Xia M., Zeng H., Wang S., Tang H., Gao X. Insights into contribution of genetic variants towards the susceptibility of MAFLD revealed by the NMR-based lipoprotein profiling. *J Hepatol.* 2021 Apr;74(4):974-977. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.019.
86. Matschinsky F.M., Wilson D.F. The Central Role of Glucokinase in Glucose Homeostasis: A Perspective 50 Years After Demonstrating the Presence of the Enzyme in Islets of Langerhans. *Front Physiol.* 2019 Mar 6;10:148. doi: 10.3389/fphys.2019.00148.
87. Raimondo A., Rees M.G., Gloyd A.L. Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 2015 Apr;26(2):88-95. doi: 10.1097/MOL.0000000000000155.
88. Bianco C., Casirati E., Malvestiti F., Valenti L. Genetic predisposition similarities between NASH and ASH: Identification of new therapeutic targets. *JHEP Rep.* 2021 Mar 30;3(3):100284. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100284.
89. Zhang Z., Ji G., Li M. Glucokinase regulatory protein: a balancing act between glucose and lipid metabolism in NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 29;14:1247611. doi: 10.3389/fendo.2023.1247611.
90. Carlsson B., Lindén D., Brolén G., Liljebäck M., Bjursell M., Romeo S., Loomba R. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jun;51(12):1305-1320. doi: 10.1111/apt.15738.
91. Ford B.E., Chachra S.S., Rodgers K., Moonira T., Al-Oanzi Z.H., Anstee Q.M., et al. The GCKR-P446L gene variant predisposes to raised blood cholesterol and lower blood glucose in the P446L mouse — a model for GCKR rs1260326. *Mol Metab.* 2023 Jun;72:101722. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101722.
92. Kang H., You H.J., Lee G., Lee S.H., Yoo T., Choi M., et al.; Innovative Target Exploration of NAFLD (ITEN) consortium. Interaction effect between NAFLD severity and high carbohydrate diet on gut microbiome alteration and hepatic de novo lipogenesis. *Gut Microbes.* 2022 Jan-Dec;14(1):2078612. doi: 10.1080/19490976.2022.2078612.
93. Pusec C.M., Ilievski V., De Jesus A., Farooq Z., Zapater J.L., Sweis N., et al. Liver-specific overexpression of HKDC1 increases hepatocyte size and proliferative capacity. *Sci Rep.* 2023 May 17;13(1):8034. doi: 10.1038/s41598-023-33924-3.
94. Iizuka K., Takao K., Yabe D. ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Dec 3;11:587189. doi: 10.3389/fendo.2020.587189.
95. Régnier M., Carbinatti T., Parlati L., Benhamed F., Postic C. The role of ChREBP in carbohydrate sensing and NAFLD development. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Jun;19(6):336-349. doi: 10.1038/s41574-023-00809-4.
96. Iizuka K. The Roles of Carbohydrate Response Element Binding Protein in the Relationship between Carbohydrate Intake and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 8;22(21):12058. doi: 10.3390/ijms222112058.
97. Li J., Zhao Y., Zhang H., Hua W., Jiao W., Du X., et al. Contribution of Rs780094 and Rs1260326 Polymorphisms in GCKR Gene to Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis Invol-

- ing 26,552 Participants. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(9):1696-1708. doi: 10.2174/1871530320999201126202706.
98. Nisar T., Arshad K., Abbas Z., Khan M.A., Safdar S., Shaikh R.S., Saeed A. Prevalence of GCKR rs1260326 Variant in Subjects with Obesity Associated NAFLD and T2DM: A Case-Control Study in South Punjab, Pakistan. *J Obes*. 2023 Oct 4;2023:6661858. doi: 10.1155/2023/6661858.
99. Wu N., Li J., Zhang J., Yuan F., Yu N., Zhang F., Li D., et al. Waist circumference mediates the association between rs1260326 in GCKR gene and the odds of lean NAFLD. *Sci Rep*. 2023 Apr 20;13(1):6488. doi: 10.1038/s41598-023-33753-4.
100. Santoro N., Zhang C.K., Zhao H., Pakstis A.J., Kim G., Kur-sawe R., Dykas D.J., et al. Variant in the glucokinase regulatory protein (GCKR) gene is associated with fatty liver in obese children and adolescents. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):781-9. doi: 10.1002/hep.24806.
101. Speliotes E.K., Yerges-Armstrong L.M., Wu J., Hernaez R., Kim L.J., Palmer C.D., et al.; NASH CRN; GIANT Consortium; MAGIC Investigators; Voight B.F., Carr J.J., Feitosa M.F., Harris T.B., Fox C.S., Smith A.V., 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 Mar;7(3):e1001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324.
102. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M., Govaere O., Tiniakos D., et al.; EPoS Consortium Investigators. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):505-515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003.
103. Varadharajan V., Massey W.J., Brown J.M. Membrane-bound O-acyltransferase 7 (MBOAT7)-driven phosphatidylinositol remodeling in advanced liver disease. *J Lipid Res*. 2022 Jul;63(7):100234. doi: 10.1016/j.jlr.2022.100234.
104. O'Donnell V.B. New appreciation for an old pathway: the Lands Cycle moves into new arenas in health and disease. *Biochem Soc Trans*. 2022 Feb 28;50(1):1-11. doi: 10.1042/BST20210579.
105. Caddeo A., Spagnuolo R., Maurotti S. MBOAT7 in liver and extrahepatic diseases. *Liver Int*. 2023 Nov;43(11):2351-2364. doi: 10.1111/liv.15706.
106. Massey W.J., Varadharajan V., Banerjee R., Brown A.L., Horak A.J., Hohe R.C., et al. MBOAT7-driven lysophosphatidylinositol acylation in adipocytes contributes to systemic glucose homeostasis. *J Lipid Res*. 2023 Apr;64(4):100349. doi: 10.1016/j.jlr.2023.100349.
107. Meroni M., Longo M., Fracanzani A.L., Dongiovanni P. MBOAT7 down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD. *EBioMedicine*. 2020 Jul;57:102866. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102866.
108. Thangapandi V.R., Knittelfelder O., Brosch M., Patsenker E., Vvedenskaya O., Buch S., et al. Loss of hepatic Mboat7 leads to liver fibrosis. *Gut*. 2021 May;70(5):940-950. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320853.
109. Teo K., Abeysekera K.W.M., Adams L., Aigner E., Anstee Q.M., Banales J.M., et al. rs641738C>T near MBOAT7 is associated with liver fat, ALT and fibrosis in NAFLD: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2021 Jan;74(1):20-30. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.027.
110. Xu X., Xu H., Liu X., Zhang S., Cao Z., Qiu L., et al. MBOAT7 rs641738 (C>T) is associated with NAFLD progression in men and decreased ASCVD risk in elder Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 22;14:1199429. doi: 10.3389/fendo.2023.1199429.
111. Pan G., Cavalli M., Wadelius C. Polymorphisms rs55710213 and rs56334587 regulate SCD1 expression by modulating HNF4A binding. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2021 Aug;1864(8):194724. doi: 10.1016/j.bbagr.2021.194724.
112. Wang P., Wu C.X., Li Y., Shen N. HSD17B13 rs72613567 protects against liver diseases and histological progression of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Sep;24(17):8997-9007. doi: 10.26355/eur-rev_202009_22842.
113. Su W., Mao Z., Liu Y., Zhang X., Zhang W., Gustafsson J.A., Guan Y. Role of HSD17B13 in the liver physiology and pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol*. 2019 Jun 1;489:119-125. doi: 10.1016/j.mce.2018.10.014.
114. Zhang H.B., Su W., Xu H., Zhang X.Y., Guan Y.F. HSD17B13: A Potential Therapeutic Target for NAFLD. *Front Mol Biosci*. 2022 Jan 7;8:824776. doi: 10.3389/fmolb.2021.824776.
115. Su W., Wang Y., Jia X., Wu W., Li L., Tian X., et al. Comparative proteomic study reveals 17β-HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Aug 5;111(31):11437-42. doi: 10.1073/pnas.1410741111.
116. Abul-Husn N.S., Cheng X., Li A.H., Xin Y., Schurmann C., Stevis P., et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2018 Mar 22;378(12):1096-1106. doi: 10.1056/NEJMoa1712191.
117. Motomura T., Amirneni S., Diaz-Aragon R., Faccioli L.A.P., Malizio M.R., Coard M.C., et al. Is HSD17B13 Genetic Variant a Protector for Liver Dysfunction? Future Perspective as a Potential Therapeutic Target. *J Pers Med*. 2021 Jun 30;11(7):619. doi: 10.3390/jpm11070619.
118. Dongiovanni P., Stender S., Pietrelli A., Mancina R.M., Cespiati A., Petta S., et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver. *J Intern Med*. 2018 Apr;283(4):356-370. doi: 10.1111/joim.12719.
119. Ji F., Liu Y., Hao J.G., Wang L.P., Dai M.J., Shen G.F., Yan X.B. KLB gene polymorphism is associated with obesity and non-alcoholic fatty liver disease in the Han Chinese. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 23;11(18):7847-7858. doi: 10.18632/aging.102293.
120. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: role of ethnicity and genetics. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7347-55. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7347.
121. Vestmar M.A., Andersson E.A., Christensen R., Hauge M., Glümer C., Linneberg A., et al. Functional and genetic epidemiological characterisation of the FFAR4 (GPR120) p.R270H variant in the Danish population. *J Med Genet*. 2016 Sep;53(9):616-23. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103728.
122. Codoñer-Alejos A., Carrasco-Luna J., Codoñer-Franch P. The rs11187533 C>T Variant of the FFAR4 Gene Is Associated with Lower Levels of Fasting Glucose and Decreases in Markers of Liver Injury in Children with Obesity. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):122-128. doi: 10.1159/000506618.
123. Aaldijk A.S., Verzijl C.R.C., Jonker J.W., Struik D. Biological and pharmacological functions of the FGF19- and FGF21-coreceptor beta klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 16;14:1150222. doi: 10.3389/fendo.2023.1150222.
124. Dongiovanni P., Crudele A., Panera N., Romito I., Meroni M., De Stefanis C., et al. β-Klotho gene variation is associated with liver damage in children with NAFLD. *J Hepatol*. 2020 Mar;72(3):411-419. doi: 10.1016/j.jhep.2019.10.011.
125. Petta S., Valenti L., Marra F., Grimaudo S., Tripodo C., Bugianesi E., et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Mar;64(3):682-90. doi: 10.1016/j.jhep.2015.10.016.
126. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol*. 2018 Feb;68(2):268-279. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.003.

127. Wang X., Cai B., Yang X., Sonubi O.O., Zheng Z., Ramakrishnan R., et al. Cholesterol Stabilizes TAZ in Hepatocytes to Promote Experimental Non-alcoholic Steatohepatitis. *Cell Metab.* 2020 May 5;31(5):969–986.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2020.03.010.

128. Al-Qarni R., Iqbal M., Al-Otaibi M., Al-Saif F., Alfadda A.A., Alkhalidi H., et al. Validating candidate biomarkers for different stages of non-alcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2020 Sep 4;99(36):e21463. doi: 10.1097/MD.00000000000021463.

129. Canivet C.M., Bonnafous S., Rousseau D., Leclere P.S., Lacas-Gervais S., Patouraux S., et al. Hepatic FNDC5 is a potential local protective factor against Non-Alcoholic Fatty Liver. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 May 1;1866(5):165705. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165705.

130. Gao F., Zheng K.I., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., Pan K.H., et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;36(1):204–207. doi: 10.1111/jgh.15112.

131. Syafruddin S.E., Mohtar M.A., Wan Mohamad Nazarie W.F., Low T.Y. Two Sides of the Same Coin: The Roles of KLF6 in Physiology and Pathophysiology. *Biomolecules.* 2020 Sep 28;10(10):1378. doi: 10.3390/biom10101378.

132. Holmer M., Ekstedt M., Nasr P., Zenlander R., Wester A., Tavaglione F., et al. Effect of common genetic variants on the risk of cir-

rhosis in non-alcoholic fatty liver disease during 20 years of follow-up. *Liver Int.* 2022 Dec;42(12):2769–2780. doi: 10.1111/liv.15438.

133. Villani R., Magnati G.P., De Girolamo G., Sangineto M., Romano A.D., Cassano T., Serviddio G. Genetic Polymorphisms and Clinical Features in Diabetic Patients With Fatty Liver: Results From a Single-Center Experience in Southern Italy. *Front Med (Lausanne).* 2021 Oct 21;8:737759. doi: 10.3389/fmed.2021.737759.

134. Paternostro R., Staufer K., Traussnigg S., Stättermayer A.F., Halilbasic E., Keritam O., et al. Combined effects of PNPLA3, TM6SF2 and HSD17B13 variants on severity of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2021 Aug;15(4):922–933. doi: 10.1007/s12072-021-10200-y.

135. Ioannou G.N. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *J Hepatol.* 2021 Dec;75(6):1476–1484. doi: 10.1016/j.jhep.2021.08.012.

136. Jonas W., Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab.* 2021 Aug;50:101111. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111.

Отримано/Received 04.03.2024

Рецензовано/Revised 14.03.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2024 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <http://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Conflict of interest. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Genetic predisposition to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Abstract. The literature review highlights the issue of genetic risk factors associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Human genetic examinations revealed 132 genes among which 32 loci are strongly associated with the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. It has been found that the risk of developing metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is carried by single-nucleotide variants of various genes whose products are involved in lipid and carbohydrate metabolism, maintenance of the redox state, the development of inflammation and fibrosis of liver tissue, which are components of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease reactome. The authors presented a detailed list of genetic factors singling out those that influence the risk of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and directly metabolic dysfunction-associated steatohepatitis and liver fibrosis. Also, they emphasized that it is the single-nucleotide variants of the genes of protein 3 containing a patatin-like phos-

pholipase domain, transmembrane 6 superfamily member 2, and 17b-hydroxysteroid dehydrogenase type 13 that are characterized by the highest degree of association with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (odds ratio > 1.6) compared to single-nucleotide variants of other genes identified by gene association studies. The combination of several polymorphisms increases the risk of development and severity of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. The additive steatogenic effect of protein 3 single-nucleotide gene variants containing a patatin-like phospholipase domain and transmembrane 6 superfamily member 2 is probably due to an increased expression of genes involved in de novo lipogenesis. The authors emphasize the need for genetic risk assessment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, which should include molecular genetic testing at an early stage of examination.

Keywords: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; genetic disposition; obesity; children