

УДК 575.174.015.3:616.36-003.826(476.2)

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-06>

# Полиморфизм генов *PNPLA3* и *TM6SF2* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в Гомельской области

Н. С. Брановицкая

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

## Резюме

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs738409) и гена *TM6SF2* (rs58542926) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и здоровых добровольцев, проживающих на территории Гомельской области.

**Материалы и методы.** Обследовано 127 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза печени в возрасте 55 (46; 62) лет и 98 здоровых добровольцев в возрасте 41 (31; 44) года. ДНК выделяли с помощью набора реагентов производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь) согласно инструкции производителя (набор предназначен для выделения РНК и ДНК из широкого спектра клинического материала).

**Результаты.** Полиморфизмы rs738409 в гене *PNPLA3* и rs58542926 гена *TM6SF2* ассоциированы с прогрессирующим течением неалкогольной жировой болезни печени (развитием стеатоза, фиброза и гепатоцеллюлярного рака). При исследовании полиморфизма гена *PNPLA3* генотип GG у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени встречался в 43 (34 %) случаях и показал значимую разницу с группой сравнения — 21 человек (21,4 %),  $p = 0,0356$ , генотип GC определился у 17 пациентов (13,3 %) и 15 здоровых лиц (15,3 %),  $p = 0,7040$ . При анализе полиморфизма гена *TM6SF2* генотип TT встречался у 2 (1,5 %) пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и 3 (3 %) здоровых лиц, генотип TC определился у 24 (19 %) пациентов и у 16 (16,4 %) здоровых лиц.

**Заключение.** В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени распространенность генотипа GG гена *PNPLA3* значимо выше, чем у здоровых лиц. У здоровых лиц среди генотипов полиморфного локуса rs738409 *PNPLA3* наиболее распространенным оказался генотип CC (63,3 %). Для полиморфного локуса rs58542926 *TM6SF2* было характерно более частое присутствие генотипа CC (80,6 %).

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, полиморфизм, *PNPLA3*, *TM6SF2*

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Работа выполнена в рамках НИР ГНТП «Разработать и внедрить метод оценки риска прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени с использованием молекулярно-генетических маркеров», № госрегистрации: 20221504 от 08.09.2022.

**Для цитирования:** Брановицкая НС. Полиморфизм генов *PNPLA3* и *TM6SF2* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в Гомельской области. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(3):45–51. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-06>

## Polymorphism of *PNPLA3* and *TM6SF2* genes in patients with nonalcoholic fatty liver disease resident at Gomel region

Natalia S. Branovitskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Abstract

**Objective.** To conduct a comparative analysis of the genotype distribution of polymorphic variants of the *PNPLA3* gene (rs738409) and the *TM6SF2* gene (rs58542926) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and healthy volunteers resident at Gomel region.

**Materials and methods.** 127 patients with nonalcoholic fatty liver disease without liver cirrhosis aged 55 (46; 62) and 98 healthy volunteers aged 41 (31;44) were examined. DNA was isolated using a set of reagents manufactured by «ArtBioTech» LLC, according to the manufacturer's instructions (the kit is designed to isolate RNA and DNA from a wide range of clinical material).

**Results.** The rs738409 polymorphism in the *PNPLA3* gene and rs58542926 of the *TM6SF2* gene is associated with the progressive course of nonalcoholic fatty liver disease (the development of steatosis, fibrosis and hepatocellular carcinoma). Through the study of the polymorphism of the *PNPLA3* gene the GG genotype occurred in 43 (34%) patients with nonalcoholic fatty liver disease, and it showed a significant difference with the comparison group — 21 people (21,4%),  $p=0.0356$ , the GC genotype was determined in 17 patients (13,3%) and 15 healthy individuals (15,3%),  $p=0.7040$ . When analyzing the polymorphism of the *TM6SF2* gene, TT genotype was found in 2 (1.5%) patients with nonalcoholic fatty liver disease, 3 (3%) healthy individuals; the TC genotype was determined in 24 (19%) patients and 16 (16.4%) healthy individuals.

**Conclusion.** As a result of the study, it was revealed that the prevalence of the GG genotype of the *PNPLA3* gene is significantly higher in patients with nonalcoholic fatty liver disease than in healthy individuals. In healthy individuals the CC genotype was the most common (63,3%) among the genotypes of the polymorphic locus rs738409 *PNPLA3*. The polymorphic locus rs58542926 *TM6SF2* was characterized by a more frequent presence of the CC genotype (80,6%).

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, polymorphism, *PNPLA3*, *TM6SF2*

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Funding.** The work was carried out within the research and development project of the State Research and Technical Program “To develop and implement a method for assessing the risk of progression of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver using molecular genetic markers” State registration No.: 20221504 dated 09/08/2022.

**For citation:** Branovitskaya NS. Polymorphism of *PNPLA3* and *TM6SF2* genes in patients with nonalcoholic fatty liver disease resident at Gomel region. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):45–51. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-06>

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени является одним из самых распространенных заболеваний печени в мире. Частота его встречаемости среди взрослого населения по данным Teng MLT с соавт. (2023) [1] составляет 47 случаев на 1000 населения. Распространенность НАЖБП существенно различается в зависимости от региона. Общая распространенность НАЖБП в Азии составляет примерно 30 %, в Европе — 30,9 %, в Северной Америке — 35,3 % (в США распространенность была зарегистрирована на уровне 47,8 %), в Южной Америке — 35,7 %, в Африке — 13,5 % [1]. В последние 20 лет произошло увеличение мировой распространенности НАЖБП практически вдвое, ее уровень составляет по данным различных авторов 25–46 % и варьирует в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и методов диагностики [2, 3]. Это обусловлено распространенностью ожирения, метаболического синдрома (МС) и его компонентов, сахарного диабета 2-го типа, что также увеличивает риск развития тяжелой формы заболевания у взрослых и детей [4, 5].

Среди факторов, влияющих на развитие НАЖБП, выделяют несбалансированное питание, богатое углеводами и насыщенными жирными кислотами, а также низкую физическую активность, ведущую к набору массы тела [6]. Однако в последние годы стали активно проводиться исследования, результаты которых свидетельствуют о роли наследственных механизмов, predisposing к развитию и прогрессированию НАЖБП до фиброза и цирроза с возможной гепатоцеллюлярной карциномой [7]. Самая ран-

няя и наиболее широко известная геномная ассоциация представляет собой ген, кодирующий фосфолипазу 3, содержащую пататиноподобный домен (*PNPLA3*). Продуктом данного гена служит белок с одновременной активностью триглицеридлипазы и ацилглицеролтрансацилазы. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) I148M (замена изолейцина на метион в позиции 148 белка) *PNPLA3* оказывает наибольшее влияние на прогрессирование НАЖБП. Белок *PNPLA3* обладает гидролазной активностью по отношению к триглицеридам и ретиниловым эфирам, способствуя ремоделированию липидных капель в гепатоцитах и звездчатых клетках печени [8]. Также недавно получены данные о том, что полиморфизм гена *TM6SF2* связан с повышением содержания жира в печени. *TM6SF2* высоко экспрессируется в печени и тонком кишечнике, а в варианте rs58542926 цитозин заменяется тимином в кодирующем нуклеotide 499, что приводит к замене глутамата на лизин. Последующие исследования подтвердили, что этот вариант связан с НАЖБП как у взрослых, так и у детей [9].

Выделяют следующие виды генотипов гена *PNPLA3*: генотип GG — ген в гомозиготном состоянии, GC — ген в гетерозиготном состоянии, CC — полиморфизма нет. Для гена *TM6SF2*: генотип TT — ген в гомозиготном состоянии, TC — ген в гетерозиготном состоянии, CC — полиморфизма нет.

При этом распространенность полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3* и rs58542926 в гене *TM6SF2*, ассоциированных с прогрессирующим течением НАЖБП, до настоящего времени среди населения Республики Беларусь, в том числе

у жителей Гомельской области, не изучалась. С учетом вышеизложенного представляется важным изучение этих факторов в данном регионе.

### Цель исследования

Провести сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs738409) и гена *TM6SF2* (rs58542926) у пациентов с НАЖБП и здоровых добровольцев, проживающих в Гомельской области.

### Материалы и методы

Обследовано 127 пациентов, в их числе 51 (40 %) мужчина и 76 (60 %) женщин, с НАЖБП без цирроза печени, медиана возраста — 55 [46; 62] лет. Все пациенты имели индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии у женщин составляла более 80 см, у мужчин — более 94 см. Группу сравнения составили 98 практически здоровых лиц: 39 (40 %) мужчин и 59 (60 %) женщин, медиана возраста — 41 [31; 44] год. Индекс массы тела у здоровых добровольцев составлял менее 25 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии у женщин — менее 80 см, у мужчин — менее 94 см. Критериями отбора в исследование для пациентов были: отсутствие хронических вирусных гепатитов, болезни Вильсона – Коновалова, аутоиммунных гепатитов, наследственного гемохроматоза, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, а также отсутствие злоупотребления алкоголем (> 30 г/л для мужчин и > 20 г/л для женщин) на протяжении их жизни. Ответы на вопросы опросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), который используется для раннего выявления лиц группы риска и лиц, злоупотребляющих алкоголем, были отрицательными. Все пациенты не принимали в течение 6 месяцев гепатотоксичные препараты и биодобавки. Всем участникам исследования проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование для подтверждения диагноза. Обследование включало антропометрию (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии и окружность бедер), анализы на маркеры вирусных гепатитов, биохимические показатели, такие как билирубин,

сывороточные трансаминазы (АЛТ, АСТ), ГГТП, щелочную фосфатазу, ЛДГ, иммунологическое исследование, исследование показателей обмена железа (сывороточное железо, ферритин, трансферрин), медь, церулоплазмин, липидограмму, глюкозу крови, гликированный гемоглобин, уровень инсулина, гормоны щитовидной железы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластометрию печени. Все испытуемые были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах, у них было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Молекулярно-генетический анализ проводился на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) Гомельского государственного медицинского университета. Взятие крови проводили в вакуумную систему типа «Vacuette» с ЭДТА в соответствии со стандартной методикой. Лейкоциты для экстракции ДНК получали традиционным способом. Экстрагировали ДНК набором «АртРНК» (производитель «АртБиоТех», Республика Беларусь) согласно инструкции. На основании научных публикаций подобрана последовательность праймеров к исследуемым генам. Синтез праймеров производился ОДО «Праймтех» (Республика Беларусь) по заказу. Выявление генотипа *PNPLA3* проведено с помощью метода ПЦР-полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ампликонов. ПЦР проводили с 2 мкл ДНК в режиме амплификации с последующей электрофоретической детекцией ампликонов в 1,7 % агарозном геле. Ампликоны, полученные с помощью праймеров *PNPLA3*, обрабатывались рестриктазой BstF5I (BseGI). Ампликоны, полученные с помощью праймеров *TM6SF2*, обрабатывались рестриктазой Hpy 188I. Объем ампликона в одном образце — 6 мкл, рестриктазы — 0,3 мкл. Программа амплификации для гена *PNPLA3* составляет 35 циклов: денатурация 94° — 30 с, 94° — 30 с, 60° — 30 с, 68° — 30 с, 4° — 3 мин.; для гена *TM6SF2* (35 циклов): 94° — 30 с, 94° — 30 с, 66° — 30 с, 68° — 30 с, 4° — 3 мин. Нуклеотидная последовательность праймеров представлена в таблице 1.

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров  
Table 1. Nucleotide sequence of primers

Название	Последовательность	Ожидаемая длина зоны, пар нуклеотидов (п. н.)
<i>PNPLA3</i> прямой	TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT	333
<i>PNPLA3</i> обратный	CCGACACCAGTGCCCTGCAG	
<i>TM6SF2</i> прямой	GCATGGCACCAGCAGGTA	80
<i>TM6SF2</i> обратный	CCTGCACCATGGAAGGCAAATA	

Детекцию рестриктаз проводили при помощи электрофоретической разгонки в 2,5 % ага-

розном геле. Описание рестриктаз представлено в таблице 2.

Таблица 2. Описание рестриктаз *BstF5I* (*BseGI*), *Hpy 188I*

Table 2. Description of restrictionases *BstF5I* (*BseGI*), *Hpy 188I*

Рестриктаза	Температура инкубации, °С	Время инкубации, ч	Температура инактивации, °С	Время инактивации, мин.
<i>BstF5I</i> ( <i>BseGI</i> )	55	2	80	20
<i>Hpy 188I</i>	37	2	65	20

Ожидаемая зона после амплификации гена *PNPLA3* — 333 п. н.

После обработки рестриктазой *BstF5I* (*BseGI*) могут визуализироваться три зоны размером 333, 200, 133 п. н. Образцы размером 333 п. н. соответствуют GG-генотипу, размером 200, 133 п. н. — CC-генотипу, размером 333, 200, 133 п. н. — GC-генотипу. Ожидаемая зона после амплификации гена *TM6SF2* — 80 п. н.

После обработки рестриктазой *Hpy 188I* визуализируются три зоны размером 80, 52, 28 п. н. Образцы размером 80 п. н. соответствуют TT-генотипу, размером 52, 28 п. н. — CC-генотипу, размером 80, 52, 28 п. н. — TC-генотипу.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного обеспече-

ния «Statistica», 10.0. Количественные данные описывались с использованием непараметрических критериев — медианы (Med) и квартилей (q25, q75). Для сравнения долей в независимых группах использовался двухсторонний критерий Фишера (при  $n$  менее 10 использовалась поправка Йетса). За уровень статистической значимости принимался  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования полиморфизма гена *PNPLA3* и *TM6SF2* у пациентов с НАЖБП представлены на рисунке 1.

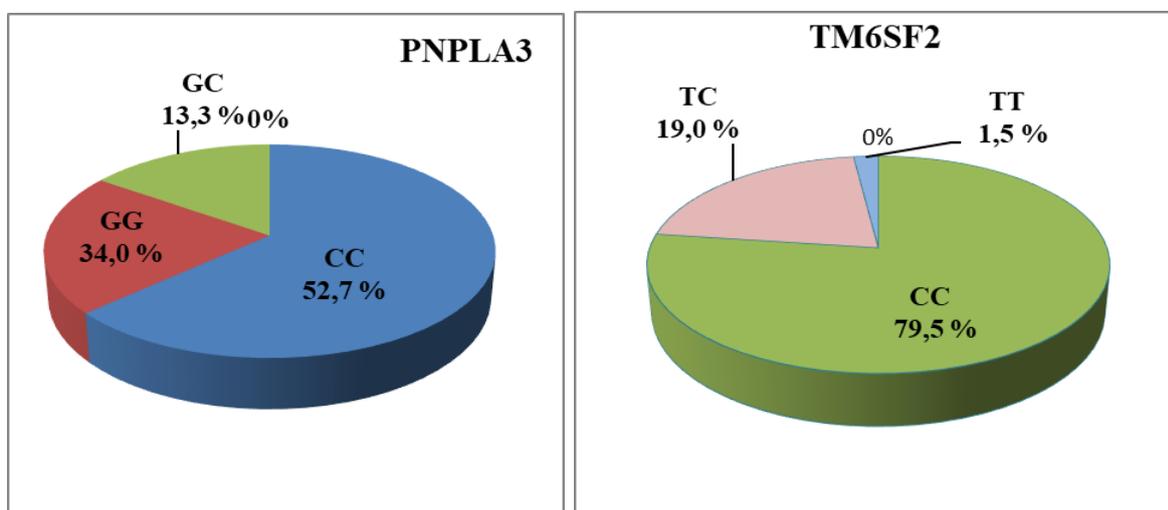


Рисунок 1. Частота встречаемости полиморфизма *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 у пациентов с НАЖБП  
Figure 1. Frequency of occurrence of *PNPLA3* rs738409 and *TM6SF2* rs58542926 polymorphisms in patients with NAFLD

По результатам данного исследования полиморфизм гена *PNPLA3* среди пациентов Гомельской области с НАЖБП в гомозиготном варианте (GG) встречался в 43 (34 %) случаях. Гетерозиготный вариант (GC) оказался менее распространенным и выявлен у 17 человек (13,3 %) из чис-

ла обследуемых. Генотип CC зарегистрирован у 67 пациентов (52,7 %). Полиморфизм гена *TM6SF2* оказался менее распространенным по сравнению с полиморфизмом гена *PNPLA3* в данной группе обследуемых. Гомозиготный вариант (TT) составил 2 случая (1,5 %), гетерозиготный

вариант (TC) зарегистрирован у 24 пациентов (19 %). Самым распространенным при оценке полиморфизма гена *TM6SF2* оказался генотип CC, он определился у 79 (80,6 %) пациентов.

Анализ полиморфизма генов *PNPLA3* и *TM6SF2* у здоровых добровольцев представлен на рисунке 2.

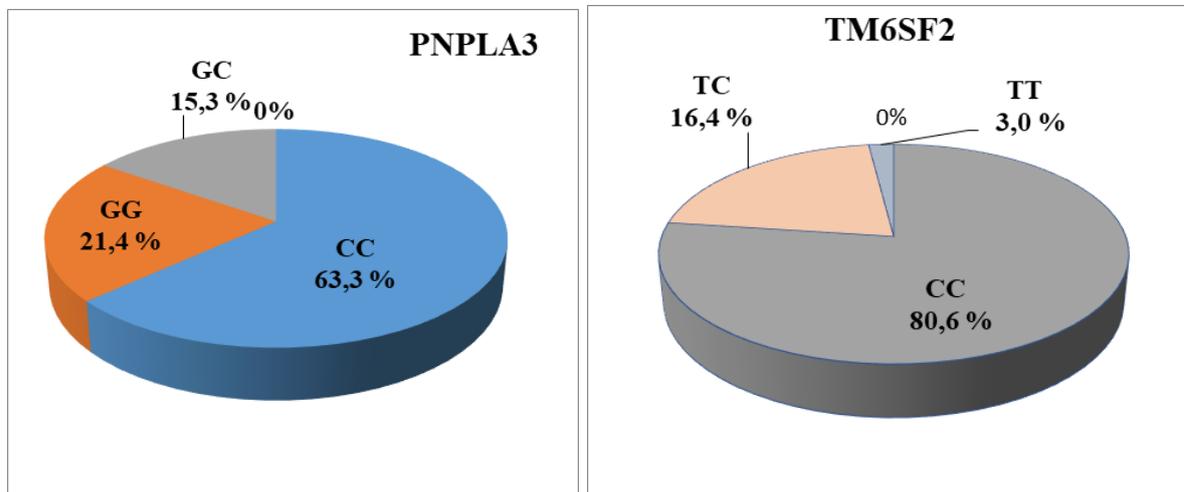


Рисунок 2. Частота встречаемости полиморфизма *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 у здоровых добровольцев  
Figure 2. Frequency of occurrence of *PNPLA3* rs738409 and *TM6SF2* rs58542926 polymorphism in healthy volunteers

Как видно на рисунке 2, среди 98 здоровых добровольцев, проживающих на территории Гомельской области, наиболее частым вариантом гена *PNPLA3* является генотип CC — 62 человека (63,3 %), генотипы GG и GC встречались реже — в 21,4 и 15,3 % случаев соответственно. При анализе полиморфизма гена *TM6SF* генотип CC также был самым распространенным среди исследуемых, он определился у 79 человек

(80,6 %), вариант генотипа TT встречался у 3 человек (3 %), генотип TC — у 16 человек (16,4 %).

Далее был проведен сравнительный анализ распространенности полиморфизма генов *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 среди пациентов с НАЖБП и здоровых лиц, проживающих в Гомельской области. Результаты анализа полиморфизма гена *PNPLA3* приведены в таблице 3.

Таблица 3. Полиморфизм гена *PNPLA3* rs738409 в сравниваемых группах  
Table 3. Polymorphism of the *PNPLA3* rs738409 in compared groups.

Генотип <i>PNPLA3</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Здоровые лица (n = 98)		p
	n	%	n	%	
GG	43	34	21	21,4	0,0356
GC	17	13,3	15	15,3	0,7040
CC	67	52,7	62	63,3	0,1352

Как видно из данных таблицы 3, при анализе полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 генотип GG среди пациентов с НАЖБП показал статистически значимую разницу с группой сравнения,  $p < 0,05$ . У носителей гетерозиготного генотипа GC и генотипа CC статистических различий в частоте встречаемости не выявлено. При этом в группе сравнения отмечается тенденция к более

высокой частоте генотипа CC по сравнению с основной группой (63,3 и 52,7 % соответственно).

При анализе полиморфизма гена *TM6SF2* rs58542926 среди всех вариантов генотипа (TT, TC, CC) не отмечалось значимой разницы между пациентами с НАЖБП и здоровыми лицами (таблица 4).

Таблица 4. Полиморфизм гена *TM6SF2* rs58542926 в сравниваемых группах  
 Table 4. Polymorphism of the *TM6SF2* rs58542926 in compared groups

Генотип <i>TM6SF2</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Здоровые лица (n = 98)		p
	n	%	n	%	
ТТ	2	1,5	3	3	0,1486
ТС	24	19	16	16,4	0,6552
СС	101	79,5	79	80,6	0,8681

Согласно полученным данным, при сопоставлении распределения частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена *TM6SF2* самым распространенным оказался генотип СС как среди пациентов с НАЖБП, так и среди здоровых лиц.

Далее была рассмотрена частота встречаемости полиморфизма гена *PNPLA3* в сравнении

с данными, приведенными в литературных источниках. В качестве сравнения были использованы данные Luca Valenti с соавт. (2012) [10], в исследовании которых были изучены генотипы 144 пациентов с НАЖБП итальянского происхождения.

Таблица 5. Частота встречаемости полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 у пациентов с НАЖБП в сравнении с данными Luca Valenti с соавт.

Table 5. Frequency of *PNPLA3* gene polymorphism rs738409 in patients with NAFLD compared with data from Luca Valenti et al.

Генотип <i>PNPLA3</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Пациенты с НАЖБП по данным Luca Valenti с соавт. (n = 144)		p
	n	%	n	%	
GG	43	34	21	15	0,0003
GC	17	13,3	68	47	0,0001
CC	67	52,7	55	38	0,0200

Как видно из данных таблицы 5, среди лиц итальянского происхождения самым частым является генотип GC (47 %) в отличие от пациентов из Гомельской области (13,3 %). Генотипы GG и CC встречались чаще среди пациентов из Гомельской области и показали статистически значимую разницу с аналогичными показателями в группе сравнения.

Для сравнения частоты встречаемости полиморфизма гена *TM6SF2* rs58542926 были использованы данные Marcin Krawczyk с соавт. (2017) [11], где был определен полиморфизм гена *TM6SF2* у 515 пациентов с НАЖБП, являющихся жителями Германии. Результаты сравнения представлены в таблице 6.

Таблица 6. Частота встречаемости полиморфизма гена *TM6SF2* rs58542926 у пациентов с НАЖБП в сравнении с данными Marcin Krawczyk с соавт.

Table 6. Frequency of *TM6SF2* gene polymorphism rs58542926 in patients with NAFLD compared with data from Marcin Krawczyk et al.

Генотип <i>TM6SF2</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Пациенты с НАЖБП по данным Martin Krawczyk с соавт. (n = 515)		p
	n	%	n	%	
ТТ	2	1,5	9	1,7	> 0,05
ТС	24	19	97	18,8	> 0,05
СС	101	79,5	409	79,5	> 0,05

Как следует из представленных выше данных, статистически значимой разницы в частоте полиморфизма гена *TM6SF2* среди пациентов с НАЖБП, проживающих в Гомельской области, и жителями Германии не выявлено. Самым частым вариантом являлся генотип CC в двух группах обследуемых. Полученные результаты по распределению каждого генотипа изучаемых полиморфных вариантов гена *TM6SF2* для Гомельской области согласуются с литературными данными.

### Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что среди жителей Гомельской области Республики Беларусь при сравнительном

анализе полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 самым распространенным вариантом оказался генотип CC, причем как среди пациентов с НАЖБП, так и среди группы сравнения. Полиморфизм гена *TM6SF2* rs58542926 не показал значимой разницы в частоте встречаемости среди всех вариантов генотипа.

Генотип GG показал значимую разницу в частоте встречаемости среди пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами ( $p < 0,05$ ). Дальнейшее исследование катанеза и применение дополнительных методов статистики (критических выживаемости) на более крупных группах пациентов позволит дополнить и уточнить эти данные.

### Список литературы / References

1. Teng MLT, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):32-42. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>
2. Russo MF, Lembo E, Mari A, Angelini G, Verrasto O, Nanni G, et al. Insulin Resistance Is Central to Long-Term Reversal of Histologic Nonalcoholic Steatohepatitis After Metabolic Surgery. *Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):750-761. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa892>
3. Li Q, Dhyani M, Grajo RJ, Sirlin C, Samir AE. Currents status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018;10(8):530-542. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i8.530>
4. Janssen A, Grobbee DE, Dentale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(10):1059-1063. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487319891783>
5. Jeeyavudeen MS, Khan SKA, Fouda S, Pappachan JM. Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetes perspective. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):126-143. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.126>
6. Setroame AM, Kormla Affrim P, Abaka-Yawson A, Kwadzokpui PK, Eyram Adrah F, Bless H, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Premenopausal and Postmenopausal Women in Ho Municipality: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020(6):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2168381>
7. Constanzo A, Pacifico L, Chiesa C, Perla FM, Ceci F, Angeloni A, et al. Genetic and metabolic predictors of hepatic fat content in cohort of Italian children with obesity. *Pediatr Res*. 2019;85(5):671-677. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0303-1>
8. Linden D, Ahnmark A, Pingitore P, Ciociola E, Ahlstedt I, Andréasson AC, et al. Pnpla3 silencing with antisense oligonucleotides ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in Pnpla3 I148M knock-in mice. *Mol Metab*. 2019;22(3):49-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.013>
9. Xu M, Li Y, Zhang S, Wang X, Shen J, Zhang S. Interaction of *TM6SF2* E167 and *PNPLA3* I148M variants in NAFLD in northeast China. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):456-460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.10.005>
10. Valenti L, Rametta R, Ruscica M, Dongiovanni P, Steffani L, Motta BM, et al. The i148M *PNPLA3* polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:111. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-111>
11. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, et al. Combined effects of the *PNPLA3* rs738409, *TM6SF2* rs58542926, and *MBOAT7* rs641738 variants on NAFLD severity: A multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res*. 2017;58(1):247-255. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.P067454>

### Информация об авторе / Information about the author

**Брановицкая Наталья Сергеевна**, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1609-9781>

e-mail: [nata.branovitskaya@mail.ru](mailto:nata.branovitskaya@mail.ru)

**Natalia S. Branovitskaya**, Senior Lecturer at the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1609-9781>

e-mail: [nata.branovitskaya@mail.ru](mailto:nata.branovitskaya@mail.ru)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Брановицкая Наталья Сергеевна**

e-mail: [nata.branovitskaya@mail.ru](mailto:nata.branovitskaya@mail.ru)

**Natalia S. Branovitskaya**

e-mail: [nata.branovitskaya@mail.ru](mailto:nata.branovitskaya@mail.ru)

Поступила в редакцию / Received 25.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 29.06.2024

Принята к публикации / Revised 12.08.2024