

УДК 616.36-004.4:575.113

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>

## Связь цирроза печени в исходе алкогольной болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409

О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить распространенность вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с циррозом печени (ЦП) в исходе алкогольной болезни печени (АБП) и влияние мутации на течение заболевания на примере белорусской популяции.

**Материалы и методы.** Всего в исследование было включено 260 субъектов европеоидного происхождения, которые были разделены на три группы: группа I — субъекты исследования с АБП с признаками ЦП (n = 91), группа II — субъекты исследования с АБП без ЦП (n = 51), группа III — здоровые добровольцы (n = 118).

**Результаты.** Генотип GG превалировал у субъектов группы I по сравнению с группой II и III ( $\chi^2 = 10,64$ ;  $p = 0,001$  и  $\chi^2 = 4,87$ ;  $p = 0,03$  соответственно). Риск развития алкогольного цирроза печени у субъектов с генотипом GG в 2,2–2,4 раза выше, чем с генотипами CC и CG.

**Заключение.** В исследовании впервые изучена распространенность различных вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с ЦП в исходе АБП и показан более высокий риск прогрессирования заболевания у гомозигот по G аллелю на примере белорусской популяции.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, ген *PNPLA3*, цирроз печени

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Першенкова ОС, Михайлова ЕИ. Связь цирроза печени в исходе алкогольной болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409. *Проблемы здоровья и экологии*. 2024;21(3):17–23. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>

---

## Connection of cirrhosis in the outcome of alcoholic liver disease with the *PNPLA3* gene polymorphism rs738409

Olga S. Pershenkova, Elena I. Mikhailova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

### Abstract

**Objective.** To evaluate the prevalence of *PNPLA3* gene variants in patients with liver cirrhosis (CKD) in the outcome of alcoholic liver disease (ALD), and the influence of the mutation on the course of the disease in the case of the Belarusian population.

**Materials and methods.** A total of 260 subjects of Caucasian origin were included in the study and divided into three groups: group I - subjects with ALD with CKD features (n=91), group II - subjects with ALD without CKD (n=51), group III - healthy volunteers (n=118).

**Results.** The GG genotype was prevalent in persons of group I compared to group II and III ( $\chi^2=10.64$ ;  $p=0.001$  and  $\chi^2=4.87$ ;  $p=0.03$ , respectively). The risk of developing alcoholic liver cirrhosis in persons with the GG genotype is 2.2–2.4 times higher than in those with the CC and CG genotypes.

**Conclusion.** The study was the first to investigate the prevalence of different genotypes of *PNPLA3* gene in patients with CKD in the outcome of ALD and to show a higher risk of disease progression in homozygotes for G allele in the case of the Belarusian population.

**Keywords:** alcoholic liver disease, *PNPLA3* gene, liver cirrhosis

**Author contributions.** All authors contributed significantly to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**For citation:** Pershenkova OS, Mikhailova EI. Connection of cirrhosis in the outcome of alcoholic liver disease with the *PNPLA3* gene polymorphism rs738409. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):17–23. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>

## Введение

Алкогольная болезнь печени по-прежнему является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии в силу возможного постепенного прогрессирования от простого стеатоза до алкогольного стеатогепатита, который в конечном итоге у 8–20 % людей с хроническим алкоголизмом может привести к развитию цирроза печени, а в ряде случаев и к гепатоцеллюлярной карциноме [1]. Эти заболевания вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность, связанных с алкоголем. Так, в 2010 г. алкогольный ЦП стал причиной 500 тыс. смертей во всем мире, что составляет 50 % всей смертности, связанной с циррозом. Еще 80 тыс. смертей произошли в результате гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с алкоголем [2].

Патогенез алкогольного поражения печени продолжает оставаться предметом изучения. Несмотря на то, что многие факторы прогрессирования АБП хорошо известны, усилия исследователей до сих пор направлены на их уточнение. Хорошо известно, что в развитии АБП играют значимую роль не только количество употребляемого алкоголя и длительность его приема, но и еще ряд предрасполагающих факторов. Негативное влияние алкоголя на организм человека также зависит от вида алкогольсодержащего напитка, кратности приема спиртных напитков, пола субъекта, употребляющего алкоголь, пристрастия к курению, характера и качества питания, недостаточного количества витаминов А и Е в организме [3–5].

В современную эру персонализированной медицины особый интерес приобретают генетические риски прогрессирования АБП. В этой связи интересными представляются последние исследования, посвященные изучению полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3*, который, по мнению ряда авторов, может играть непосредственную роль в развитии алкогольного ЦП у представителей европеоидной расы [6–10].

Ген *PNPLA3*, известный также как адипонутрин, располагается в 22-й хромосоме. Он кодирует белок адипонутрин, в аминокислотной последовательности которого возможны изменения аминокислотных остатков (изолейцин или метионин) в положении 148 (однонуклеотидный полиморфизм C>G chr22:43928847 (GRCh38.p14) rs738409), что вызывает нарушение метаболизма триглицеридов. Указанная абберрация лока-

лизуется в непосредственной близости от активного центра одноименного фермента *PNPLA3*, ответственного за гидролиз триглицеридов в печени. Потеря белком своей функции вызывает накопление жирового компонента в гепатоцитах с последующим высвобождением провоспалительных и профиброгенных цитокинов в ответ на повреждение клеток [11, 12].

Несмотря на то, что ассоциация полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3* с прогрессированием АБП была описана исследователями разных стран мира, в Республике Беларусь такие исследования до настоящего времени не проводились. С учетом наличия популяционных различий в частоте генотипов подобное исследование является своевременным и актуальным.

## Цель исследования

Оценить распространенность полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3* у пациентов с ЦП в исходе АБП и влияние мутации на течение заболевания на примере белорусской популяции.

## Материалы и методы

Всего в исследование было включено 260 субъектов европеоидного происхождения, постоянно проживающих на территории Республики Беларусь. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет». Добровольное информированное согласие было получено у каждого субъекта до включения в исследование.

Были сформированы три группы: группа I — субъекты исследования с АБП с признаками ЦП (n = 91), группа II — субъекты исследования с АБП без ЦП (n = 51), группа III — здоровые добровольцы (n = 118).

Все субъекты исследования группы I и II употребляли алкоголь более 100 г в день в течение не менее 10 лет, что было продемонстрировано в ходе использования опросников CAGE и AUDIT.

У субъектов исследования группы I и II были исключены другие этиологические факторы поражения печени, такие, например, как вирусные гепатиты, болезни накопления, аутоиммунные заболевания печени, лекарственные гепатиты, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени. С целью верификации диагноза проводились стандартные клинико-анамнестические, лабораторные и ин-

струментальные методы обследования. Стадия цирроза печени определялась по результатам подсчета баллов по шкале Чайлда-Пью.

Все здоровые добровольцы не состояли в родстве, не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний и не подвергались хирургическим вмешательствам.

С целью определения варианта гена *PNPLA3* взятие крови проводили в вакуумную систему типа Vacuette с ЭДТА с дальнейшим получением лейкоцитарной массы в соответствии со стандартной методикой [13]. ДНК экстрагировали с помощью набора «АртРНК» («АртБиоТех», Рес-

спублика Беларусь) согласно инструкции производителя. Для проведения ПЦР использовали амплификатор QIAamplifier 9 («Qiagen», Германия) и реагенты «5xScreenMix» («Евроген», РФ). Программа амплификации: 1-й этап (1 цикл) — начальная денатурация,  $T = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t = 5\text{ мин}$ ; 2-й этап (34 цикла) — денатурация,  $T = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t = 20\text{ с}$ , отжиг,  $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t = 20\text{ с}$ , элонгация,  $T = 68\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $t = 20\text{ с}$ . Нуклеотидная последовательность праймеров приведена в таблице 1. Праймеры синтезированы ОДО «Праймтех» (Республика Беларусь).

Таблица 1. Праймеры для выявления варианта гена *PNPLA3*

Table 1. Primers for detection of the variant of *PNPLA3* gene

Праймер	Последовательность 5'–3'
1. <i>PNPLA3</i> — прямой	TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT
2. <i>PNPLA3</i> — обратный	CCGACACCAGTGCCTGCAG

Рестрикцию (расщепление) продуктов ПЦР проводили с использованием фермента BstF5I (BseGI) («Thermo Scientific», Литва) согласно инструкции производителя. Для детекции продуктов ПЦР и рестрикции использовали метод электрофореза в агарозном геле (окрашивание с применением этидиум бромидом) с дальнейшим использованием геледокументирующей системы SH-520 (SHST, КНР). После обработки рестриктазой ПЦР-продукта образцы с генотипом GG визуализируются в виде одного фрагмента размером 333 п. н.; образцы с генотипом CC визуализируются в виде двух фрагментов размером 133 и 200 п. н.; образцы с генотипом GC — в виде трех фрагментов размером 133, 200 и 333 п. н.

С использованием пакета программ «Statistica», 10.0 (StatSoft Inc., США) проведена статистическая и графическая обработка полученных данных. Нормальность распределения определялась с помощью теста Лиллиефорса. Во всех случаях распределение отличалось от нормального, поэтому количественные показатели были представлены в виде медианы и доверительного интервала (95 % ДИ). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Гипотеза тренда для категориальных данных проверялась с помощью теста Кокрана – Армидиджа. При сравнении категориальных переменных двух выборок использовался двусторонний точный критерий  $\chi^2$  или критерий Фишера. В качестве меры соотношения

частоты бинарных исходов дополнительно рассчитывали относительный риск (ОР) и его границы в виде 95 % ДИ. При создании многомерных моделей для бинарных исходов проводился логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми результаты признавались при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди субъектов исследования группы I мужчин было 56, женщин — 35, в группе II мужчин было 42, женщин — 9, в группе III — 71 мужчина и 47 женщин. Медиана возраста субъектов группы I составила 48 (95 % ДИ: 43,00–53,00) лет, группы II — 52 (95 % ДИ: 48,00–56,91) года и группы III — 37 (95 % ДИ: 34,00–38,00) лет. Эластометрия была проведена у 21 субъекта группы I и у 24 субъектов группы II. Медиана эластичности печени составила в группе I и II —  $16,28 \pm 3,36$  кПа и  $4,88 \pm 2,10$  кПа соответственно. Эластометрия не проводилась субъектам с выраженным асцитом и отеком передней брюшной стенки.

На рисунке 1 показан линейный тренд изменения частоты интересующего нас генотипа GG между группами исследования ( $\chi^2 = 4,23$ ;  $p = 0,04$ ). Генотип GG превалировал у субъектов группы I по сравнению с группой II и III ( $\chi^2 = 10,64$ ;  $p = 0,001$  и  $\chi^2 = 4,87$ ;  $p = 0,03$  соответственно). Группы II и III по частоте генотипа GG не отличались ( $\chi^2 = 2,95$ ;  $p = 0,09$ ). Полученные результаты не противоречат литературным данным [14].

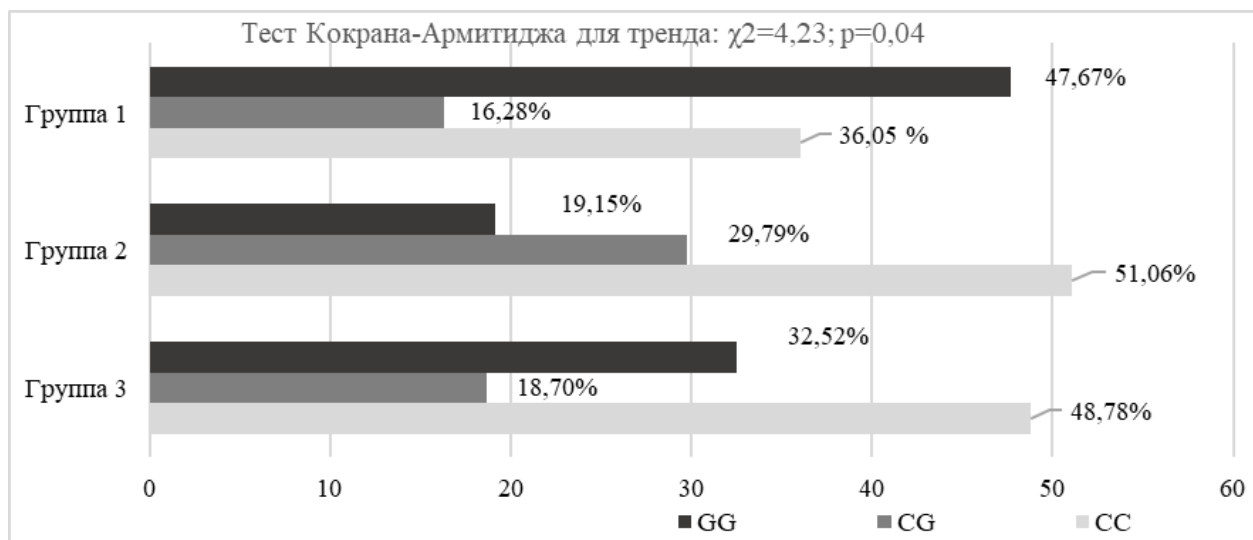


Рисунок 1. Распределение генотипов гена PNPLA3 среди участников исследования  
Figure 1. Distribution of genotypes PNPLA3 gene among study participants

Для изучения ассоциации полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3* с риском развития алкогольного ЦП проведено выделение группы субъектов без ЦП (группа II и III) и группы субъектов с ЦП (группа I).

Таблица 2. Полиморфизм rs738409 гена PNPLA3 и риск развития алкогольного цирроза печени  
Table 2. Polymorphism rs738409 of PNPLA3 gene and risk of alcoholic cirrhosis development

Генотипы	Субъекты без ЦП, n = 169	Субъекты с ЦП, n = 91	$\chi^2$ (p)	ОР (95 % ДИ)	Скорректированное ОР (95 % ДИ)
CC, n (%)	90 (53,25 %)	34 (37,36 %)	—	1	1
GG, n (%)	47 (27,81 %)	44 (48,35 %)	9,90; 0,002	2,47 (1,40–4,38)	2,29 (1,33–4,16)
CG, n (%)	32 (18,93 %)	13 (14,29 %)	4,66; 0,03	1,07 (0,51–2,29)	1,19 (0,48–2,23)
Доминантная модель					
CC, n (%)	90 (53,25 %)	34 (37,36 %)	5,97; 0,01	1,91 (1,13–3,22)	1,77 (1,24–3,58)
CG+GG, n (%)	79 (46,75 %)	57 (62,64 %)			
Рецессивная модель					
CC+CG n (%)	122 (72,19 %)	47 (51,65 %)	10,9; 0,0009	2,43 (1,43–4,13)	2,51 (1,70–4,01)
GG, n (%)	47 (27,81 %)	44 (48,35 %)			
Аллели					
С аллель, n (%)	212 (62,72 %)	81 (44,51 %)	15,93; 0,0001	2,09 (1,45–3,03)	2,18(1,66–3,15)

По данным таблицы 2 можно видеть наличие статистически достоверного линейного тренда изменения частоты генотипов CC, CG и GG между субъектами с и без ЦП ( $\chi^2 = 11,00$ ;  $p = 0,004$ ). Согласно тесту  $\chi^2$ , генотипы CG, GG и CG+GG, а также аллель G встречались чаще в группе субъектов исследования с алкогольным ЦП по сравнению с группой субъектов без ЦП



(таблица 2). Риск развития алкогольного ЦП у обладателей генотипа CG (кодоминантная генетическая модель) незначительно превышал таковой у носителей генотипа CC. Наличие генотипов CG+GG (доминантная генетическая модель) или GG (рецессивная генетическая модель) приводило к значительно более высокому риску заболевания по сравнению с генотипом CC. Носители G аллеля также чаще подвергались риску развития алкогольного ЦП по сравнению с носителями аллеля C (таблица 2). Корректировка на возраст, пол, количество употребляемого алкоголя, коэффициент де Риттиса, уровень гамма-глутамилтранспептидазы не повлияла на увеличение риска развития алкогольного ЦП у субъектов исследования, являющихся носителями аллеля G или генотипов CG, GG и CG+GG (таблица 2).

Для иллюстрирования результатов исследования приводим клинический случай субъекта с ЦП в исходе АБП положительным результатом выявления полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 (генотип GG).

Пациент Л., 55 лет, проходил лечение в гастроэнтерологическом отделении Гомельской областной клинической больницы с 13.09.2021 по 27.09.2021. Предъявлял жалобы на тяжесть в правом подреберье, изжогу не менее двух раз в неделю, общую слабость и недомогание. Из опроса пациента известно, что на протяжении последних шести лет принимает по 400 г алкогольных напитков каждые два дня. Результат по опроснику AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) составил 14 баллов, по опроснику CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) — 3 балла. По данным первичной медицинской документации, ЦП был впервые выявлен в 2019 г. В последующем ежегодно по данному поводу проходил стационарное лечение в плановом порядке. Ухудшение состояния здоровья, на что указывал пациент в вышеперечисленных жалобах, беспокоило его в течение месяца, что и явилось поводом для госпитализации. По данным осмотра и лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: «Декомпенсированный цирроз печени, алкогольной этиологии, класс В по Чайлду – Пью (7 баллов), легкой степени активности (по лабораторным данным) с явлениями портальной гипертензии (реканализация пупочной вены с формированием порто-кавального анастомоза, спленомегалия, асцит I степени) и печеночно-клеточной недостаточности (печеночная энцефалопатия I степени, гипоальбуминемия). Неэрозивная ГЭРБ, средней степени тяжести, обострение, недостаточность кардии».

В отделении проводилась медикаментозная терапия: пантопразол по 40 мг 1 раз в день внутрь; лактулоза по 15 мл 3 раза в день внутрь;

спиронолактон по 50 мг 1 раз в день внутрь; гептрал по 1000 мг 1 раз в сутки в вену. Пациент выписан с улучшением 27.09.2021, ему рекомендовано продолжить прием лекарственных препаратов: пантопразол по 40 мг 1 раза в день внутрь; лактулоза по 15 мл 3 раза в день внутрь, спиронолактон по 50 мг 1 раза в день внутрь, гептрал по 800 мг 1 раз в сутки внутрь.

Во время нахождения пациента в стационаре у него по данным физикального осмотра отмечалось состояние средней степени тяжести. Рост — 172 см, вес — 72 кг, ИМТ — 24 кг/м<sup>2</sup>. Пациент раздражителен, тревожен. Выявлены тремор пальцев рук, легкие координаторные расстройства, нарушенная функция письма. Тест связи чисел выполнил за 67 с. Кожные покровы чистые, сухие. Некоторое увеличение объема живота за счет асцита. На коже живота обнаружены телеангиоэктазии; на ладонях — пальмарная эритема. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Дыхание свободное, везикулярное, хрипы и крепитация отсутствуют. Язык обильно обложен серо-белым налетом. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 4 см, при пальпации острый, плотный, контур печени неровный, умеренно болезненный. Селезенка пальпируется, консистенция ее эластичная, поверхность гладкая. Она выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Стул кашицеобразный, 2–3 раза в сутки, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Суточный диурез около 2 л.

Согласно результатам лабораторного обследования в общем анализе крови СОЭ составило 3 мм/ч; лейкоциты —  $5,89 \times 10^9$ /л; эритроциты —  $3,86 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 143 г/л; гематокрит — 41,6; тромбоциты —  $138 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы — 9 %; сегментоядерные нейтрофилы — 42 %; эозинофилы — 2 %; моноциты — 12 %; лимфоциты — 35 %. В биохимическом анализе крови общий белок соответствовал 72,0 г/л; холестерин общий — 3,6 ммоль/л; С-реактивный белок — 6 мг/мл; билирубин общий — 70,0 мкмоль/л; билирубин связанный (прямой) — 33,5 мкмоль/л; билирубин свободный (непрямой) — 36,5 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза — 43 Ед/л; аспаратаминотрансфераза — 116 Ед/л; щелочная фосфатаза — 294 Ед/л; ГГТП — 166 Ед/л; амилаза — 60,3 Ед/л; железо — 38,9 мкмоль/л; глюкоза — 4,8 ммоль/л; альбумин — 30 г/л; церулоплазмин — 42 мг/дл, креатинин — 91 мкмоль/л. В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время соответствовало 47,2 с, международное нормализованное отношение — 1,5, протромбиновый индекс — 0,7. Им-

мунологический анализ крови показал антитела к митохондриям на уровне 0,2 МЕ/ml, антитела к ядерным антигенам — 0,1 МЕ/ml, антитела к гладкой мускулатуре — 0,3 МЕ/ml. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV на IgM) были отрицательными. Согласно ПЦР-диагностике у пациента обнаружен генотип GG гена *PNPLA3*.

Инструментальная диагностика представлена ультразвуковым исследованием органов брюшной полости, при проведении которого выявлены диффузные изменения печени (цирроз) с признаками портальной гипертензии, реканализация пупочной вены с формированием порто-кавального анастомоза. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии обнаружены катаральный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эритематозная гастро- и дуоденопатия. Эластометрия печени показала жесткость печени на уровне 23,2 кПа (F4 METAVIR).

Клинический пример демонстрирует развернутую клиническую картину ЦП, который раз-

вился в течение непродолжительного времени у сильно пьющего и гомозиготного по аллелю G гена *PNPLA3* пациента. Этот клинический пример показывает циррозогенный потенциал полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3*, что подчеркивает важность его определения у пациентов с АБП с целью прогнозирования риска агрессивного течения заболевания.

## Заключение

В исследовании впервые изучена распространенность различных вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с ЦП в исходе АБП и показан более высокий риск прогрессирования заболевания у гомозигот по G аллелю на примере белорусской популяции. Выявление полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3* у пациентов с АБП белорусской популяции может быть полезно для выделения групп высокого риска прогрессирования заболевания.

## Список литературы / References

- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 16;4(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
- Першенкова О.С., Михайлова Е.И. Диагностические стигмы алкогольной болезни печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):7-13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>  
Pershenkova OS, Mikhailova EI. Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):7-13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>
- Бакулин И.Г., Шаликиани Н.В. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления. Доктор. Ру. *Гастроэнтерология*. 2015;12(113):7-13. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/patogenez-alkogolnoy-bolezni-pecheni-sovremennye-predstavleniya/>
- Bakulin IG, Shalikiani NV. Pathogenesis of alcoholic liver disease: modern concepts. *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2015;12(113):7-13. [date of access 2024 May 12]. Available from: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/patogenez-alkogolnoy-bolezni-pecheni-sovremennye-predstavleniya/> (In Russ.).
- Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease — pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1151-1161. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03110.x>
- Усанова А.А., Павлов Ч.С., Кузма Ф.М., Новикова Э.К., Сергутова Н.П. Актуальность и эпидемиология алкогольной болезни печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(1):156-160. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=32337>
- Usanova AA, Pavlov CS, Kuzma FM, Novikova EK, Sergutova NP. Actuality and epidemiology of alcoholic liver disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanie*. 2023;(1):156-160. [date of access 2024 May 12]. Available from: <https://science-education.ru/article/view?id=32337> (In Russ.).
- Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in *PNPLA3* is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):21-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.488>
- Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the *PNPLA3* gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):86-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24017>
- Dutta AK. Genetic factors affecting susceptibility to alcoholic liver disease in an Indian population. *Ann Hepatol*. 2013 Nov-Dec;12(6):901-907.
- Salameh H, Raff E, Erwin A, Seth D, Nischalke HD, Falletti E, et al. *PNPLA3* Gene Polymorphism Is Associated with Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):846-856. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.137>
- Buch S, Stickel F, Trépo E, Way M, Herrmann A, Nischalke HD, et al. A genome-wide association study confirms *PNPLA3* and identifies *TM6SF2* and *MBOAT7* as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015 Dec;47(12):1443-1448. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3417>
- Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Indiveri C, Pujia A, et al. Recombinant *PNPLA3* protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Apr 4;1841(4):574-580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2013.12.006>
- Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, Pingitore P, Hedfalk K, Mancina RM, et al. *PNPLA3* has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014 Aug 1;23(15):4077-4085. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>
- Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т., Шипулина О.Ю., Карань Л.С., Яцышина С.Б. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации. Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии; 2021. 112 с. DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2>
- Domonova EA, Tvorogova MG, Podkolzin AT, Shipulina OYu, Karanet LS, Yatsyshina SB, et al. Collection, transportation,

storage of biological material for PCR-diagnostics: methodological recommendations. Moscow: FBUN Central Research Institute of Epidemiology. 2021. 112 p. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2>

14. Stickel F, Hampe J, Trépo E, Datz C, Romeo S. PNPLA3 genetic variation in alcoholic steatosis and liver disease progression. *HepatoBiliary Surg Nutr.* 2015;4(3):152-160.  
DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.04>

### Информация об авторах / Information about the authors

**Першенкова Ольга Сергеевна**, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: [70bssr@tut.by](mailto:70bssr@tut.by)

**Михайлова Елена Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: [elena.mikhailova@tut.by](mailto:elena.mikhailova@tut.by)

**Olga S. Pershenkova**, Senior Lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: [70bssr@tut.by](mailto:70bssr@tut.by)

**Elena I. Mikhailova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: [elena.mikhailova@tut.by](mailto:elena.mikhailova@tut.by)

### Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Першенкова Ольга Сергеевна**

e-mail: [70bssr@tut.by](mailto:70bssr@tut.by)

**Olga S. Pershenkova**

e-mail: [70bssr@tut.by](mailto:70bssr@tut.by)

Поступила в редакцию / Received 12.02.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 04.07.2024

Принята к публикации / Revised 06.08.2024