DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-96-100

Молекулярно-генетические исследования при хронических диффузных заболеваниях печени

Кривошеев А. Б.¹, Максимов В. Н.², Бойко К. Ю.³, Левыкина Е. Е.³, Кондратова М. А.¹, Тов Н. Л.¹¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Российская Федерация, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия, 630089, ул. Бориса Богаткова, 175/1³ ГБУЗ НСО ГКБ № 1, 630047, Новосибирск, ул. Залесского 6

Molecular genetic studies in chronic diffuse liver diseases

A. B. Krivosheev¹, V. N. Maximov^{1,2}, K. Yu. Boyko³, E. E. Levykina³, M. A. Kondratova¹, N. L. Tov¹¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Krasnyj prospect, 52² FSBO Institute internal medicine and preventive medicine, Siberian Branch of RAMS, 630089, st. Boris Bogatkov, 175/1, Russia³ SBOH NR MCH N1, 630047, Novosibirsk, st. Zalesky 6, Russia

Для цитирования: Кривошеев А. Б., Максимов В. Н., Бойко К. Ю., Левыкина Е. Е., Кондратова М. А., Тов Н. Л. Молекулярно-генетические исследования при хронических диффузных заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;182(10): 96–100. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-96-100

For citation: Krivosheev A. B., Maximov V. N., Boyko K. Yu., Levykina E. E., Kondratova M. A., Tov N. L. Molecular genetic studies in chronic diffuse liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;182(10): 96–100. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-182-10-96-100

✉ Corresponding author:

Кривошеев
Александр Борисович
Alexander B. Krivosheev
krivosheev-ab@narod.ru

Кривошеев Александр Борисович, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского
Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры биологии и медицинской генетики

Бойко Константин Юрьевич, врач-ординатор отделения эндокринологии

Левыкина Елена Евгеньевна, врач-ординатор отделения гастроэнтерологии

Кондратова Мария Александровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского

Тов Никита Львович, д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой

Alexander B. Krivosheev, doctor of medical sciences, professor of the chair for facultet therapy

Vladimir N. Maximov, doctor of medical sciences, head of the laboratory of molecular genetic studies of therapeutic diseases

Konstantin Yu. Boyko, residentdoctor of the Department of endocrinology

Elena E. Levykina, residentdoctor of the Department of gastroenterology

Maria A. Kondratova, candidate of medical Sciences, assistant of the chair for facultet therapy

Nikita L. Tov, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Internal Diseases named after Acad. L.D. Sidorova

Резюме

Изучение генетического полиморфизма и ассоциаций определенных аллелей и генотипов при хронических диффузных заболеваниях печени получает все большее распространение и позволяет в ряде случаев обнаружить некоторые закономерности, которые позволяют уточнить характер патологического процесса. Понимание генетических основ хронических диффузных заболеваний печени предоставляет перспективные возможности в понимании патогенетического механизма болезни. Это также позволяет разработать новые подходы к их диагностике, лечению и профилактике.

Ключевые слова. Молекулярно-генетическое исследование, хронические диффузные заболевания печени

Summary

The study of genetic polymorphism and associations of certain alleles and genotypes in chronic diffuse liver diseases is becoming more widespread and, in some cases, reveals some patterns that make it possible to clarify the nature of the pathological process. Understanding the genetic foundations of chronic diffuse liver diseases provides promising opportunities in understanding the pathogenetic mechanism of the disease. It also allows you to develop new approaches to their diagnosis, treatment and prevention.

Keywords. Molecular genetic research, chronic diffuse liver disease

Развитие современной теоретической и практической медицины характеризуется неуклонно возрастающим применением генетических методов. Это связано с несколькими обстоятельствами. Важнейшим из них является то, что прогресс в понимании этиологии и патогенеза ряда распространенных заболеваний (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, болезни печени, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др. болезни) свидетельствует о существенном значении наследственного предрасположения в возникновении таких форм патологии [1].

При хронических заболеваниях печени проведение генетических исследований позволяет не только идентифицировать конкретные гены-кандидаты, ассоциирующиеся с той или иной патологией печени, но и позволяет прогнозировать течение заболевания, а также риск возникновения осложнений. При этом генетические маркеры могут определять не только подверженность заболеванию в целом, но и ассоциироваться с конкретными патогенетически значимыми признаками. В частности, И. А. Гончаровой и соавт. [2] было доказано, что при хроническом вирусном гепатите В полиморфизм по аллели Ile50Val гена IL4RA ассоциируется с повышенным риском формирования и прогрессирования фиброза печени.

Не менее важной и актуальной проблемой современной гепатологии является поиск новых и надежных предикторов достижения устойчивого вирусологического ответа при проведении противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. В этом отношении наиболее перспективным оказалось изучение полиморфизма гена IL28B [3, 4]. Отмечено, что аллели rs 12979860 и rs 8099917 гена IL28B регистрируются с различной частотой, но при этом назначение противовирусной терапии более обосновано и благоприятно при генотипе CC/TT полиморфизма по аллелям rs 12979860 и rs 8099917 [5, 6, 7].

В настоящее время достаточно хорошо известно, что употребление этанола недостаточно для развития алкогольной болезни печени (АБП). В формировании алкогольной зависимости и органных осложнений при АБП в настоящее время рассматривают участие ряда генов-кандидатов, в частности CYP2E1, который, вероятно, кодирует синтез ферментов – цитозольная алкогольдегидрогеназа и митохондриальная альдегиддегидрогеназа, вовлеченных в метаболизм алкоголя при АБП. Не исключается, что в этих условиях возникает риск формирования алкогольного цирроза печени [8, 9, 10].

При АБП изучение полиморфизма гена ангиотензиногена рассматривается как повышенный биологический риск алкогольной зависимости и алкогольного цирроза печени (аллель T174M). Возникновение полиморфизма в аллели M235T влияет на течение алкогольного цирроза печени. При сочетании генотипов ADT2–1/1 и TT ангиотензиногена T174M у пациентов с алкогольным циррозом печени наблюдается заметное повышение активности АсАТ, ГГТП и более частое развитие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [11]. Нотманн Н. и соавт. [12] доказали роль гена ADH1C*1/1в развитии гепатоцеллюлярной карциномы у больных алкогольным циррозом печени.

Следует отметить, что во многих исследованиях изучение взаимосвязей генетических вариантов не были подтверждены в независимых исследованиях или имели противоречивый характер [13, 14]. При АБП была убедительно доказана значимая роль только двух генов: ФНО- α -238A и PNPLA3 rs 738409G. По мнению большинства авторов, именно их можно назвать генетическими факторами риска развития АБП [15–19].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это приобретенное метаболическое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с инсулинорезистентностью и генетической предрасположенностью [20, 21]. Имеются случайные наблюдения и данные единичных исследований о наличии НАЖБП у нескольких членов одной семьи. Поэтому не случайно в последние годы активно изучается наследственная предрасположенность формирования НАЖБП. О генетических факторах, как, вероятной, причине НАЖБП косвенно могут свидетельствовать значительные этнические колебания в распространенности заболевания [22]. Отмечается низкая регистрация стеатоза печени у афроамериканцев [23] и, напротив, высокая среди мексиканцев, страдающих СД 2 типа [24]. По данным I. R. Willner и соавт. [25] неалкогольный стеатогепатит часто выявляется среди ближайших родственников.

В последнее время появились исследования доказывающие наследственные механизмы формирования НАЖБП. В этом направлении целенаправленно проводился поиск полиморфизма определенных генов предположительно отвечающих за метаболизм липидов, оксидативного стресса, активность цитокинов [26, 27].

В лабораторных экспериментах на различных линиях мышей были обнаружены полиморфизмы генов, отвечающих за липогенез в печени [28]. Позднее, в 2008 году S. Romeo и соавт. [21], также в экспериментальных работах, показали, что при НАЖБП более высокое содержание жира в печени наблюдается при замене изолейтина на метионин в позиции 148 аллели rs738409 в белке адипонутрин (PNPLA3), а при генотипе GG содержание триглицеридов в ткани печени в 2 раза выше. S Sookian и соавт. [29] при изучении вариантов мутаций того гена (PNPLA3) показали, что полиморфизм по аллели rs738409 связан не только со степенью накопления жира в печени, но и с тяжестью повреждения гепатоцитов, и формированием фиброза печени. Эти данные были подтверждены и другими авторами [30, 31]. Имеются сведения, что генетический полиморфизм гена PNPLA3 (аллель 148M) является независимым предикторным фактором прогрессирующего течения НАЖБП [32, 33]. В ряде исследований было продемонстрировано, что предрасположенность к развитию НАЖБП может быть связана с носительством полиморфного гена ADIPOPI (аллель rs6666086) [20, 34]. К другим возможным генетическим факторам формирования НАЖБП относят белок CD36 – транслоказа, которая обеспечивает роль рецепторов в транспорте свободных жирных кислот и липопротеидов низкой плотности [35]. В отношении риска формирования дислипидемии рассматривают

полиморфизм гена APOE [36, 37] Также имеются сообщения о генах, полиморфизм которых может иметь значение в развитии нарушений жирового и углеводного обменов в формировании НАЖБП. В этом отношении особое внимание придается генам: CYP7A1, ENPP1/PC-1 Lys 121 GLN, IRS-1 Gly972Arg; PNPLA3 и MTP-493G/T [38, 39, 40].

Идентификация гена HFE, который ассоциируется с развитием наследственного гемохроматоза стало значимым открытием в молекулярно-генетических исследованиях. У пациентов с наследственным гемохроматозом в гене HFE обнаружен полиморфизм по двум аллелям C282Y и H63D [41,42]. Ген HFE расположен в коротком плече 6-й хромосомы человека около кластера генов главного комплекса гистосовместимости – major histocompatibility complex класса I (МНС I) [43, 44]. Замена C282Y и H63D обеспечивают взаимодействие трансферринового рецептора с комплексом железа и трансферрина, т.е. регулируют состояние обмена железа [45]. Получены данные, которые свидетельствуют о высокой предрасположенности лиц европейской расы к нарушениям обмена железа и полиморфизм гена HFE у них регистрируется существенно чаще [46].

По современным представлениям у 50–100% пациентов наследственный гемохроматоз ассоциирован с гомозиготным состоянием по аллели C282Y, при этом происходит замена цистина в позиции 282 на тирозин гена HFE [47, 48]. Носители аллеля H63D имеют повышенную вероятность заболевания спорадической формой поздней кожной порфирии [49, 50].

Имеются сообщения, что в 73% случаев больные поздней кожной порфирией являются гетеро- или гомозиготными носителями мутантного гена гемохроматоза (HFE), в том числе 42% мутаций по аллели C282Y и 31% мутаций по аллели H63D. Повышенная частота этих мутаций при поздней кожной порфирии рассматривается одним из predisposing факторов к развитию гиперсидеринемии и наряду с хронической HCV-инфекцией и алкогольными эксцессами оценивается одним из совокупных условий, провоцирующих расстройство порфиринового обмена. Поэтому всем

пациентам с поздней кожной порфирией обязательно должно проводиться обследование на мутации гена HFE и вирусный гепатит С [51, 52].

Результаты проведённых нами клинических исследований позволили констатировать, что мутации C282Y и H63D гена HFE у пациентов с НАЖБП и у лиц общей популяции регистрируются с одинаковой частотой, соответственно в 32,1% и 33,9% случаев. В обеих группах чаще регистрировалась мутация по аллелю H63D, соответственно в 26,8% и 28,1% случаев. Зарегистрированы различия по гендерному признаку. В частности, мутация по аллелю H63D в основной группе несколько чаще регистрировалась у женщин, тогда как в группе сравнения – у мужчин. Напротив, мутация по аллелю C282Y в группе сравнения обнаруживалась с одинаковой частотой у мужчин и женщин, а в основной группе – преимущественно у мужчин. Полученные результаты позволяют предположить, что наличие мутации гена HFE не является первопричиной и ведущим патогенетическим механизмом формирования НАЖБП, но может оказывать заметное влияние на обменные процессы [53, 54]. Исследования у этой категории пациентов на наличие полиморфизма аллелей C282Y и H63D гена HFE при НАЖБП показали, что наиболее заметными обменными нарушениями, ассоциированными с мутациями гена HFE оказались расстройства обмена порфиринов, выявленные у 65,3–68,8% больных НАЖБП. Нарушения оказались очень вариабельными [55, 56].

Таким образом, изучение генетического полиморфизма и ассоциаций определенных аллелей и генотипов при хронических диффузных заболеваниях печени получает все большее распространение и позволяет в ряде случаев обнаружить некоторые закономерности, которые позволяют уточнить характер патологического процесса. Изучение генетических основ хронических диффузных заболеваний печени предоставляет перспективные возможности в понимании патогенетического механизма болезни. Это также позволяет разработать новые подходы к их диагностике, лечению и профилактике.

Литература | References

1. Бочков Н.П., Захаров А. Ф., Иванов В. И. Медицинская генетика. М., Медицина. 1984. – 368 с.
Bochkov N. P., Zakharov A. F., Ivanov V. I. Medical genetics. M., Medicine. 1984. 368 p.
2. Гончарова И.А., Дунаева Л. Е., Белобородова Е. В., Фрейдлин М. Б. Изучение связи гена IL4RA (ILE50VAL) с хроническим вирусным гепатитом. Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. 2004; 18: 185.
Goncharova I. A., Dunaeva L. E., Beloborodova E. V., Freidlin M. B. Study of the relationship of the IL4RA (ILE50VAL) gene with chronic viral hepatitis. Siberian Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2004; 18: 185.
3. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знайко О. О. и соавт. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010; 20 (6): 4–60.
Yushchuk N. D., Klimova E. A., Znaiko O. O. et al. Protocol for the diagnosis and treatment of patients with viral hepatitis B and C. Ros. zhur. gastroenterol. hepatol. coloproctol. 2010; 20 (6): 4–60.
4. Stattermayer A.F., Stauber R., Hofer H. Rutter K., et al. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2010; 9 (4): 344–350.
5. Гейвандова Н.И., Ягода А. В., Липов А. В., Бондаренко Е. М. Полиморфизм гена интерликана 28В у больных хронической HCV-инфекцией. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2012; 22 (1). Приложение № 39: 54.
Geyvandova N. I. Yagoda A. V., Lipov A. V., Bondarenko E. M. Polymorphism of the interleukin 28B gene in patients with chronic HCV infection. Grew up. zhurn.

- gastroenterol. hepatol. coloproctol. 2012; 22 (1). Appendix No. 39: 54.
6. Лапшин А.В., Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Богомолов П.О., Никитин И.Г., Знойко О.О. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерферонов- α . Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2013; 23 (1): 23–29.
Lapshin A. V., Mayevskaya M. V., Ivashkin V. T., Bogomolov P. O., Nikitin I. G., Znoiko O. O. Influence of genetic polymorphisms of the IL28B gene on the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C with standard interferon- α . *Grew up. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol.* 2013; 23 (1): 23–29.
 7. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138 (4): 1331–1345.
 8. Bataller R., North K., Brenner D. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology*. 2003; 37 (3): 493–503.
 9. Stickel F., Osterreicher C. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liverdesease. *Alcohol & Alcoholism*. 2006; 41 (3): 209–222.
 10. Zintzaras E., Stefanidis I., Santos M. et al. Do alcohol-metabolizing gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology*. 2006; 43: 352–361.
 11. Русакова О.С., Гармаш И.В., Гушчин А.Е. и др. Алкогольный цирроз печени и генетический полиморфизм алкогольдегидрогеназы (АДГ2) и ангиотензиногена (T174M, M235T). *Клин. фармакология и терапия* 2006; 5: 31–33.
Rusakova O. S., Garmash I. V., Gushchin A. E. et al. Alcoholic cirrhosis of the liver and genetic polymorphism of alcohol dehydrogenase (ADH2) and angiotensinogen (T174M, M235T). *Wedge. pharmacology and therapy* 2006; 5: 31–33.
 12. Homann N., Stickel F., Konig I.R. et al. The alcohol dehydrogenase1C*1 allele is a genetic marker for alcohol-associated cancer in heavy drinkers. *Int. J. Cancer*. 2006; 118: 1998–2002.
 13. Edenberg H.J., Dick D.M., Xuei X. et al. Variations in GABRA2, encoding the alpha 2 subunit of the GABA(A) receptor, are associated with alcohol dependence and with brain oscillations. *Am. J. Hum. Genet.* 2004; 74: 705–714.
 14. Fehr C., Sander T., Tadic A. et al. Confirmation of association of the GABRA2 gene with alcohol dependence by subtype-specific analysis. *Psychiatr. Genet.* 2006; 16 (1): 9–17.
 15. Marcos M., Gomez-Munuera M., Pastor I. et al. Tumor necrosis factor polymorphisms and alcoholic liver disease: a HuGE review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 170: 948–956.
 16. Valenti L., De Feo T., Fracanzani A.L., et al. Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 A49G polymorphism is associated with susceptibility to and severity of alcoholic liver disease in Italian patients. *Alcohol. & Alcohol.* 2004; 39: 276–280.
 17. Sent D., Daly A.K., Haber P.S. et al. Patatin-like phospholipase domain containing 3: a case in point linking genetic susceptibility for alcoholic and nonalcoholic disease. *Hepatology*. 2010; 51: 1463–1465.
 18. Tian C., Stokowski R.P., Kershenovich D. et al. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. *Nat. Genet.* 2010; 42: 21–23.
 19. Stickel F., Buch S., Lau K. et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology*. 2011; 53: 86–95.
 20. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2014; 1: 18–23.
Palgova L. K. Genetic factors of NAFLD pathogenesis: fundamental and applied aspects. Are there any solutions. *Consilium medicum. Gastroenterology*. 2014; 1: 18–23.
 21. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2008; 40: 1461–1465.
 22. Santos L., Molina E.G., Jeffers L.J. et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis among ethnic groups. *Gastroenterology*. 2001; 120: A630.
 23. Caldwell S.H., Harris D.M., Hespenheide E.E. Is NASH underdiagnosed among African Americans. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1496–1500.
 24. Kemmer N.M., McKinney K.H., Xiao S-Y. et al. High prevalence of NASH among Mexican American females with type II diabetes mellitus. *Gastroenterology*. 2001; 120: A117.
 25. Willner I.R., Waters B., Patil S.R. et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 2957–2961.
 26. Day C.P. The potential role of genes in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2004; 8: 673–692.
 27. Merriman R.B., Aouizerat B.E., Bass N.M. Genetic influences in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005; 39 (Suppl. 4): S286–S289.
 28. Lan H., Rabaglia M.E., Stoehr J.P. et al. Gene expression profiles of nondiabetic and diabetic obese mice suggest a role of hepatic lipogenic capacity in diabetes susceptibility. *Diabetes*. 2003; 52: 688–700.
 29. Sookian S., Castano G.O., Burgueno A.L. et al. A non-synonymous gene variant in the adiponutrin genes is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity. *J. Lipid. Res.* 2009; 50: 2111–2116.
 30. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin 1148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology*. 2010; 51: 1209–1217.
 31. Rotman Y., Koh C., Zmuda J.M. et al. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52: 894–903.
 32. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. *Рус. мед. журн.* 2010; 28: 1742.
Pavlov Ch.S., Glushenkov D. V., Bulichenko M. A., Vorobiev A. V., Nikonov E. L., Ivashkin V. T. Non-alcoholic fatty liver disease in the clinic of internal diseases. *RMZh.* 2010; 28: 1742.
 33. Krawczyk M., Grunhage F., Zimmer V., Lammert F. Variant adiponutrin (PNPLA3) represents a common fibrosis risk gene: noninvasive elastography-based study in chronic liver disease. *J. Hepatol.* 2011; 7: e1001324.
 34. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Шуть И.В., Куринная Г.Е., Сытник К.А. Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология*. 2013; 47 (1): 54–59.
Babak O. Ya., Kolesnikova E. V., Shutt I. V., Kurinnaya G. E., Sytnik K. A. The influence of genetic polymorphism on the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013; 47 (1): 54–59.

35. Miyaoka K., Kuwasako T., Hirano K. et al. CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet*. 2001; 357: 686–688.
36. Кох Н.В., Воронина Е.Н., Лившиц Г.И. Полиморфизм гена АРОЕ как фактор риска дислипидемии, атеротромбоза и потенциальный фармагенетический маркер терапии статинами у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Атеросклероз и дислипидемии. 2016; 3: 107–115.
Kokh N. V., Voronina E. N., Livshits G. I. Polymorphism of the APOE gene as a risk factor for dyslipidemia, atherothrombosis and a potential pharmacogenetic marker of statin therapy in patients at high risk of cardiovascular complications. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2016; 3: 107–115.
37. Postmus I., Trompet S., Desbmukh H. A. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat. Cjmmun*. 2014; 5: 5068.
38. Жалдак Д.А., Мелеховец О.К., Орловский В.Ф. Полиморфизм гена CYP7A1 и особенности дислипидемий у больных неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с гипотиреозом. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (10): 62–65.
Zhaldak D. A., Melekhovets O. K., Orlovsky V. F. CYP7A1 gene polymorphism and features of dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with hypothyroidism. *Therapeutic archive*. 2017; 89 (10): 62–65.
39. Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010; 59: 267–273.
40. Oliveira C. P., Stefano J. T., Cavaleiro A. M., Fortes M. A., Vieira S. M., Lima V. M. R. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease. *J. gastroenterology and Hepatology*. 2010; 25 (2): 357–361.
41. Ференци П. Гемохроматоз и болезнь Вильсона. *Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2001; 11 (4): 64–66.
Ferency P. Hemochromatosis and Wilson's disease. *Grew up. zhurn. gastroenterol, hepatol, coloproctol*. 2001; 11 (4): 64–66.
42. Михайлова С.В. Полиморфизм гена наследственного гемохроматоза HFE у населения Сибири. Автореф. канд. мед. наук. Новосибирск. 2010. 19 с.
Mikhailova S. V. Polymorphism of the gene of hereditary hemochromatosis HFE in the population of Siberia. Author's abstract. *Cand. honey. sciences. Novosibirsk*. 2010, 19 p.
43. Feder J.N., Gnirke A., Thomas W. et al. A novel MHC class I-like is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nature Genetics*. 1996; 13: 399–408.
44. Feder J.N., Penny D. M., Irrinki A. et al. The hemochromatosis gene product complexes with the transferrin receptor and lowers its affinity for ligand binding. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1998; 95: 1472–1477.
45. Waheed A., Parkkila S., Zhou X. Y. et al. Hereditary hemochromatosis Effects of C282Y and H63D mutations on association with β_2 -microglobulin, intracellular processing, and cell surface expression of the HFE protein in COS-7 cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1997; 94: 12384–12389.
46. Михайлова С.В., Кобзев В.Ф., Ромашенко А.Г., Хаснулин В.И., Воевода М.И. Распространение аллелей C282Y, H63D и S65C гена HFE и предрасположенность к нарушениям метаболизма железа в популяциях России. *Рос. журн. гастроэнтерол, гепатол, колопроктол*. 2001; 11 (4): 13–17.
Mikhailova S. V., Kobzev V. F., Romashenko A. G., Khasnulin V. I., Voevoda M. I. Distribution of alleles C282Y, H63D and S65C of the HFE gene and predisposition to disorders of iron metabolism in populations of Russia. *Grew up. zhurn. gastroenterol, hepatol, coloproctol*. 2001; 11 (4): 13–17.
47. Cardoso E.M., Stal P., Hagen K., Cabeda J. M. et al. HFE mutations in patients with hereditary haemochromatosis in Sweden. *J. Intern. Med*. 1998; 243 (2): 203–208.
48. Papanikolaou G., Politou M., Terpos E. et al. Hereditary hemochromatosis: HFE mutation analysis in Greeks reveals genetic heterogeneity. *Blood Cells Mol. Dis*. 2000; 26 (1): 163–168.
49. Sampietro M., Piperno A., Lupica L. et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1998; 27 (1): 181–184.
50. Stuart K.A., Busfield F., Jazwinska E. C. et al. The C282Y mutation in the haemochromatosis gene (HFE) and hepatitis C virus infection are independent cofactors for porphyria cutanea tarda in Australian patients. *J. Hepatol*. 1998; 28: 404–409.
51. Bonkovsky H.L., Jawaaid Q., Tortorelli K. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutation of the HFE gene in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2000; 33: 1024–1026.
52. Bulaj Z. J. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000; 95: 1565–1571.
53. Кривошеев А.Б., Максимов В.Н., Воевода М.И. и соавт. Аллели C282Y и H63D гена HFE, инсулинорезистентность и предрасположенность к нарушению порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 115 (3): 39–44.
Krivosheev A. B., Maksimov V. N., Voevoda M. I. et al. Alleles C282Y and H63D of the HFE gene, insulin resistance and predisposition to impaired porphyrin metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015; 115 (3): 39–44.
54. Кондратова М.А., Куимов А.Д., Максимов В.Н., Алешкина А.А., Воевода М.И., Кривошеев А.Б. Мутации в гене HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени, особенности обменных нарушений. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 145 (9): 18–24.
Kondratova M. A., Kuimov A. D., Maksimov V. N., et al. Mutations in the HFE gene in patients with non-alcoholic fatty liver disease, features of metabolic disorders. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017; 145 (9): 18–24.
55. Гмыза О.А. Состояние порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени. Автореф. дис. канд. мед наук. Новосибирск. 2013.
Gmyza O. A. The state of porphyrin metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. Author's abstract. *dis. Cand. medical sciences. Novosibirsk*. 2013.
56. Кондратова М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, мутации C282Y и H63D гена HFE и особенности обменных нарушений. Автореф. дис. канд. мед наук. Новосибирск. 2017.
Kondratova M. A. Non-alcoholic fatty liver disease, C282Y and H63D mutations of the HFE gene and features of metabolic disorders. Author's abstract. *dis. Cand. medical sciences. Novosibirsk*. 2017.