

Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени

В. А. Ахмедов, Т. И. Меликов

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных причин хронической болезни печени. В настоящее время НАЖБП имеет предполагаемую распространенность в общей популяции от 20% до 30% в западных странах и от 5% до 18% в Азии и, по прогнозам, со временем возрастет [1–4]. Примечательно, что общая распространенность НАЖБП среди детей достигла примерно 10%, с тревожным показателем распространенности 17% у подростков [5]. Эта распространенность резко увеличивается от 40% до 70% у детей с ожирением [6–7]. От 3% до 5% пациентов с НАЖБП могут заболеть ранним неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [8], характеризующимся долевыми и портальными воспалительными инфильтратами, происходящими из моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов; различной степенью фиброза, гибелью гепатоцитов и патологическим ангиогенезом [9].

Изотопные исследования биопсий печени у пациентов с ожирением, гипертриглицеридемией, гиперинсулинемией, имеющих НАЖБП, выявили повышенные уровни потока свободных жирных кислот, полученных из жировой ткани, и липогенез *de novo* [10], а также нарушение окисления и секреции жирных кислот [11]. Модулированная экспрессия и/или секреция транскрипционных факторов и цитокины, соответственно, влияют на последующие метаболические пути и, таким образом, играют решающую роль в патогенезе НАЖБП. Например, регуляторный элемент, связывающий стерол-регуляторный белок 1с (SREBP-1c/SREBF1), контролирует экспрессию липогенных генов. Повышенный SREBP-1c коррелирует с печеночным стеатозом у пациентов с НАЖБП [12]. Отсутствие элемента, связывающего белок (ChREBP/MLXIP), который регулирует метаболизм глюкозы и липогенез, облегчает течение стеатоза печени, что указывает на то, что ChREBP также связан с НАЖБП [13]. Помимо факторов транскрипции, участвующих в эндогенном липидном обмене, ядерные рецепторы, регулирующие метаболизм ксенобиотиков, такие как рецептор прегнана X (PXR/NR1I2), конститутивный андростановый рецептор (CAR/NR1I3) и ферменты метаболизма лекарств, также имеют измененные показатели у пациентов с НАЖБП [14].

Пататин-подобный фосфолипазный домен 3 (PNPLA3)

PNPLA3 является одним из немногих примеров, которые были подтверждены в нескольких популяциях и убедительно показали общую связь с НАЖБП. Экспрессия PNPLA3 регулируется ChREBP и SREBP, которые влияют на его функцию в метаболизме глюкозы и липидов [15]. Удивительно, но мыши с повышенной экспрессией PNPLA3 не показали нарушения липолиза или наличие стеатоза печени [16]. Вариант rs738409 [G] значительно ассоциируется с повышенным печеночным накоплением жировых клеток в печени и воспалением, тогда как rs6006460 [T] коррелирует с низким содержанием печеночного жира. Это наблюдение было обнаружено в финском исследовании [17] и недавнем крупномасштабном исследовании геномных ассоциаций GWAS (GWAS — Genome-Wide Association Studies), в котором проводилось генотипирование 2,4 млн полиморфных единичных нуклеотидов у 7100 человек в качестве метаанализа из нескольких крупных популяционных исследований [18]. Кроме того, исследование населения Китая, Индии, Малайзии, Японии и Соединенного Королевства указало, что к наличию гомозиготности в варианте rs738409 [G] предрасположены пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) [19–21]. G-аллель rs738409 PNPLA3 также был чрезмерно представлен при алкогольном/метаболическом циррозе [22].

Марганцевая супероксиддисмутаза (MnSOD/SOD2)

Так как окислительный стресс является одним из главных механизмов в развитии НАСГ, то молекулярные механизмы, которые приводят к генерации активных форм кислорода (АФК), могут способствовать патогенезу НАСГ. SOD2 защищает от АФК путем детоксикации супероксидов в кислород и перекись водорода. T1183C был идентифицирован как ген, который направляет SOD2 в митохондрии [23]. У пациентов с НАЖБП наблюдалось снижение транспорта белка в митохондрии. Эта связь была дополнительно подтверждена семейным анализом с использованием теста неравновесия передачи в 55 информативных семьях европейской популяции с НАЖБП [24].

Фактор некроза опухоли α (ФНО- α)

ФНО- α является цитокином с широким спектром функциональных возможностей при воспалении, иммунном ответе, апоптозе опухолевых клеток и метаболической регуляции организма [25]. Рост активности ФНО- α коррелирует с инсулинорезистентностью и степенью активности воспалительных процессов, таким образом увеличивая риск прогрессирования НАЖБП в стеатогепатит [26]. Было выявлено несколько различных вариантов промотора гена ФНО- α . Варианты гена изучались на итальянской популяции, и была определена более высокая распространенность промотора ФНО- α -308 у контрольной группы, по сравнению с пациентами, имеющими НАЖБП, у которых более распространен вариант ФНО- α -238 [27]. Несмотря на нарушение чувствительности к инсулину, вариант ФНО- α -238 также был связан с пониженным уровнем холестерина, липопротеинов низкой

плотности (ЛПНП) и сравнительно более низким индексом массы тела (ИМТ), что указывает на обратное влияние на регуляцию глюкозы и липидного обмена [28].

Фосфатидилэтаноламинметилтрансфераза (phosphatidylethanolamine N-methyltransferase, PEMT)

PEMT способствует синтезу фосфатидилхолина из фосфатидилэтаноламина. Фосфатидилхолин является важным компонентом формирования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) для секреции триглицеридов (ТГ) печени. В экспериментальном исследовании было показано, что потеря функции PEMT приводит к увеличению накопления липидов у мышей [29].

Аполипопротеин E (apolipoprotein E, ApoE)

ApoE является основным компонентом липопротеинов, и его роль в патогенезе НАЖБП широко признана. Экспериментальные исследования, проведенные на грызунах, показывают пониженную восприимчивость к развитию ожирения и НАЖБП при отсутствии ApoE [30]. Ген ApoE имеет варианты ε2, ε3 и ε4. Встречаемость аллеля ApoE ε3 значительно выше у представителей кавказских национальностей с НАСГ по сравнению с контрольной группой, в то время как наличие аллеля ApoE ε2 может защищать от НАЖБП [31].

Адипонектин (АН)

АН выполняет многочисленные системные защитные функции, такие как повышение чувствительности тканей к инсулину, противовоспалительные, антифиброгенные и антиатерогенные эффекты, участвует в керамидном катаболизме и подавлении глюконеогенеза в печени. Генотипы полиморфизма (SNP, Single nucleotide polymorphism) G45T и G276T — наиболее часто встречающиеся варианты гена, кодирующего АН (ADIPOQ), в итальянской когорте пациентов с НАЖБП, по сравнению с контрольной группой [32]. АН в печени связывается с рецептором ADIPOR2, который отрицательно коррелирует с инсулинорезистентностью [33]. Вариант rs767870 гена, кодирующего рецептор адипонектина ADIPOR2, значительно чаще ассоциируется с печеночным накоплением липидов, наблюдаемым в финской когорте и подтвержденным в двух независимых исследованиях [34].

Рецепторы инсулина

Инсулинорезистентность является обычным явлением при НАЖБП и НАСГ. Воспалительные факторы нацелены на субстрат рецепторов инсулина для осуществления убиквитин-опосредованной деградации белков через активацию супрессоров передачи сигналов цитокинов 3 (SOCS-3), вызывая тем самым подавление чувствительности к инсулину [35]. Больные с НАЖБП и сахарным диабетом (СД) 2 типа обычно лечатся PPARγ-таргетированным тиазолидиндионом, сенситайзером инсулина, который уменьшает высвобождение липидов, вызывает поглощение и хранение липидов и подавляет печеночный глюконеогенез [36].

Гормон роста (ГР) и инсулиноподобный фактор роста (ИФР)

НАЖБП и другие варианты метаболического синдрома часто встречаются у пациентов с синдромом дефицита гормона роста взрослых и гипопитуитаризмом. ГР оказывает активное влияние на окисление жирных кислот, липолиз, клиренс ЛПНП и глюконеогенез [37]. Большинство этих эффектов осуществляется через взаимодействие ГР с ИФР-1, который является катаболическим гормоном, секретируемым гепатоцитами при стимуляции ГР. Исследования, проводимые на грызунах, также выявили ГР-независимые эффекты ИФР-1, заключающиеся в улучшении течения стеатогепатита путем подавления окислительного стресса [38]. Пациенты, имеющие ожирение, синдром дефицита гормона роста взрослых, НАЖБП и резистентность к инсулину, показывают низкий уровень ГР и ИФР-1 и увеличение ГР-связывающего белка, который коррелирует со стадиями стеатоза и фиброза печени [39]. ГР-заместительная терапия уменьшает окислительный стресс у пациентов с НАСГ, с синдромом дефицита гормона роста взрослых [40].

Циркадные ритмы — еще один фактор риска заболеваний печени

В печени циркадный ритм является результатом взаимодействия цир-регуляторных элементов [41]. Было выявлено несколько циркадных факторов транскрипции, которые могут включать и выключать экспрессию генов, но знания о глобальных изменениях ритмической транскрипции на уровне генома только начинают накапливаться [42]. Циркадные процессы на уровне тела включают цикл сна/бодрствования, температуру тела, кровяное давление, секрецию гормонов и т. д. Концентрация нескольких метаболитов крови, включая холестерин [43] и кортикостерон [44], аналог кортизола у мышей, изменяется в течение 24 часов. Таким образом, неудивительно, что неповрежденные циркадные часы необходимы для поддержания гомеостаза организма [45] и что нарушение часов приводит к десинхронизации метаболизма и, следовательно, к патологиям, включая ожирение и рак [46]. Кроме того, часовые гены были определены как потенциальные терапевтические мишени. Небольшая синтетическая молекула KL001 связывается с криптохромом CRY1 и предотвращает его деградацию, что приводит к удлинению циркадного периода. Стабилизация белка CRY имеет важные метаболические последствия, так как он ингибирует печеночный глюконеогенез [47]. Основными причинами нарушения работы часов являются хронические нарушения образа жизни, профессиональные факторы или длительная сменная работа. Экспериментальные исследования

показали, что, по-видимому, люди и мыши имеют сходные механизмы, поскольку циркадная десинхрония также способствует нарушению обмена веществ в мышинной модели сменной работы [48]. Поскольку связь между печеночными часами и метаболическими нарушениями у людей трудно оценить, мышинные модели остаются важными инструментами [49]. Животные с мутациями в генах часов предоставили ключевую информацию о взаимозависимости между циркадными часами и метаболизмом [50]. Одно из самых ярких доказательств существенной связи между часами и метаболизмом у людей вытекает из 14-летнего проспективного исследования, проведенного в Японии, в котором около 7000 работников сталелитейной промышленности регулярно обследовались на предмет общего состояния здоровья и липидных показателей крови. В ходе исследования было установлено неблагоприятное влияние чередующейся сменной работы на липидный обмен, что привело к статистически значимому повышению уровня общего холестерина в крови [51]. Последствия разрушения часов при заболеваниях кишечной системы, включая воздействие на печень, также были рассмотрены [52], но прямая связь между нарушением часов и заболеваниями печени была показана только на моделях мышей. Фиброз печени у мышей приводит к изменениям циркадного ритма и генов печеночных часов, где суточный ритм криптохрома CRY2 заметно снижается и связан с потерей цитохром-Р450-редуктазы (POR) [53]. Более того, нарушение циркадного ритма ускоряет канцерогенез в печени у мышей, указывая на то, что постоянная циркадная координация может замедлять или возобновлять развитие рака [54].

Другое исследование сообщило о связи между общими генетическими вариациями циркадного гена CLOCK и восприимчивостью к НАЖБП [55]. В исследование были включены 136 пациентов с НАЖБП и 64 здоровых человека, и было показано, что частоты гаплотипов варианта CLOCK значительно различаются между пациентами с НАЖБП и контрольной группой. Новые показания указывают на то, что ферменты модификации гистонов являются дополнительными мишенями генов, связанных с нарушениями циркадного ритма. Циркадная модификация гистоновых областей в ежедневно активируемых генах подчеркивает эпигенетическую модификацию как ключевой узел, регулируемый часами. Было обнаружено, что гистон-ремоделирующий фермент MLL3 модулирует сотни эпигенетически нацеленных циркадных «выходных» генов печени. Таким образом, MLL3 является ферментом, связывающим циркадные часы и заболевания печени. Можно полагать, что другие гены и метаболиты, связанные с циркадным ритмом, могут в будущем стать признанными многообещающими неинвазивными маркерами, которые будут полезны при определении стадий и прогноза заболеваний печени.

Заключение

Сложный патогенез НАЖБП отражает гетерогенную природу заболевания с точки зрения прогрессирования, серьезности и восприимчивости в разных этнических группах. Хотя исследование GWAS и другие генные подходы выявили несколько факторов восприимчивости, связанных с НАЖБП, только немногие (в случае НАЖБП только PNPLA3) были подтверждены в нескольких популяциях. Большинство исследований имеют недостаточную статистическую выборку, не имеют хорошо подобранных образцов и отсутствие различных стадий заболевания. Биопсия печени остается золотым стандартом для диагностики НАСГ, но большинство современных исследований основано на ультразвуковой идентификации стадии заболевания, у которой не хватает точности из-за невозможности различить стеатоз от ранних стадий НАСГ. Дальнейшее развитие комбинированной оценки рисков полиморфизма в сочетании с секвенированием всего генома может помочь в выявлении групп высокого риска для профилактики и раннего выявления заболевания.

Литература

1. Masarone M., Federico A., Abenavoli L. et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history // *Rev Recent Clin Trials*. 2014; 9: 126–133.
2. Loomba R., Sanyal A. J. The global NAFLD epidemic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 686–690.
3. Brunt E. M. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 195–203.
4. Adams L. A., Lymp J. F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology*. 2005; 129: 113–121.
5. Patton H. M., Sirlin C., Behling C. et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 43: 413–427.
6. Schwimmer J. B., Newton K. P., Awai H. I. et al. Paediatric gastroenterology evaluation of overweight and obese children referred from primary care for suspected non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 1267–1277.
7. Schwimmer J. B., Pardee P. E., Lavine J. E. et al. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Circulation*. 2008; 118: 277–283.
8. Williams C. D., Stengel J., Asike M. I. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study // *Gastroenterology*. 2011; 140: 124–131.
9. Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 274–285.
10. Donnelly K. L., Smith C. I., Schwarzenberg S. J. et al. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Invest*. 2005; 115: 1343–1351.
11. Kohjima M., Enjoji M., Higuchi N. et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic

- fatty liver disease // *Int. J. Mol. Med.* 2007; 20: 351–358.
12. Yang Z. X., Shen W., Sun H. Effects of nuclear receptor FXR on the regulation of liver lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Hepatol. Int.* 2010; 4: 741–748.
 13. Dentin R., Benhamed F., Hainault I. et al. Liver-specific inhibition of ChREBP improves hepatic steatosis and insulin resistance in ob/ob mice // *Diabetes.* 2006; 55: 2159–2170.
 14. Naik A., Belic A., Zanger U. M. et al. Molecular interactions between NAFLD and xenobiotic metabolism // *Front. Genet.* 2013; 4: 2.
 15. Dubuquoy C., Robichon C., Lasnier F. et al. Distinct regulation of adiponutrin/PNPLA3 gene expression by the transcription factors ChREBP and SREBP1c in mouse and human hepatocytes // *J. Hepatol.* 2011; 55: 145–153.
 16. Basantani M. K., Sitnick M. T., Cai L. et al. Pnpla3/Adiponutrin deficiency in mice does not contribute to fatty liver disease or metabolic syndrome // *J. Lipid Res.* 2011; 52: 318–329.
 17. Kotronen A., Johansson L. E., Johansson L. M. et al. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans // *Diabetologia.* 2009; 52: 1056–1060.
 18. Speliotes E. K., Yerges-Armstrong L. M., Wu J. et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2010; 51: 1209–1217.
 19. Kawaguchi T., Sumida Y., Umemura A. et al. Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese // *PLoS One.* 2012; 7: e38322.
 20. Zain S. M., Mohamed R., Mahadeva S. et al. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease // *Hum. Genet.* 2012; 131 (7): 1145–1152.
 21. Takeuchi Y., Ikeda F., Moritou Y. et al. The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis // *J. Gastroenterol.* 2012; 48 (3): 405–412.
 22. Namikawa C., Shu-Ping Z., Vyselaar J. R. et al. Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.* 2004; 40: 781–786.
 23. Al-Serri A., Anstee Q. M., Valenti L. et al. The sod2 c47t polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studie // *J. Hepatol.* 2011; 56 (2): 448–454.
 24. Pfeffer K. Biological functions of tumor necrosis factor cytokines and their receptors // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 185–191.
 25. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S. et al. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity // *Diabetes Metab.* 2008; 34: 2–11.
 26. Valenti L., Fracanzani A. L., Dongiovanni P. et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2002; 122: 274–280.
 27. Trujillo-Murillo K., Bosques-Padilla F. J., Calderyn-Lozano I. et al. Association of tumor necrosis factor α and manganese superoxide dismutase polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis from northeast Mexico // *Open Hepatol. J.* 2011; 3: 1–6.
 28. Noga A. A., Zhao Y., Vance D. E. An unexpected requirement for phosphatidylethanolamine N-methyltransferase in the secretion of very low density lipoproteins // *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 42358–42365.
 29. Karavia E. A., Papachristou D. J., Kotsikogianni I. et al. Deficiency in apolipoprotein E has a protective effect on diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice // *FEBS J.* 2011; 278 (17): 3119–3129.
 30. Sazci A., Akpinar G., Aygun C. et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53: 3218–3224.
 31. Holland W. L., Miller R. A., Wang Z. V. et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin // *Nat. Med.* 2011; 17: 55–63.
 32. Musso G., Gambino R., De Michiel F. et al. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH // *Hepatology.* 2008; 47: 1167–1177.
 33. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocr. Rev.* 2005; 26: 439–451.
 34. Rui L., Yuan M., Frantz D. et al. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2 // *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 42394–42398.
 35. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? // *Dig. Liver Dis.* 2010; 42: 320–330.
 36. Takahashi Y. Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver // *Endocr. J.* 2012; 59: 955–962.
 37. Nishizawa H., Takahashi M., Fukuoka H. et al. GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 423: 295–300.
 38. Hong J. W., Kim J. Y., Kim Y. E. et al. Metabolic parameters and nonalcoholic fatty liver disease in hypopituitary men // *Horm. Metab. Res.* 2011; 43: 48–54.
 39. Takahashi Y., Iida K., Takahashi K. et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency // *Gastroenterology.* 2012; 132: 938–943.
 40. Korencic A., Bordyugov G., Košir R. et al. The interplay of cis-regulatory elements rules circadian rhythms in mouse liver // *PLoS One.* 2012; 7: e46835.
 41. Valekunja U. K., Edgar R. S., Oklejewicz M. et al. Histone methyltransferase MLL3 contributes to genome-scale circadian transcription // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013; 110 (4): 1554–1559.
 42. Green C. B., Takahashi J. S., Bass J. The meter of metabolism // *Cell.* 2008; 134: 728–742.

43. Acimovic J., Košir R., Kastelec D. et al. Circadian rhythm of cholesterol synthesis in mouse liver: a statistical analysis of the post-squalene metabolites in wild-type and Crem-knock-out mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011; 408: 635–641.
44. Košir R., Zmrzljak U. P., Bele T. et al. Circadian expression of steroidogenic cytochromes P450 in the mouse adrenal gland-involvement of cAMP-responsive element modulator in epigenetic regulation of Cyp17a1 // FEBS J. 2012; 279: 1584–1593.
45. Sahar S., Sassone-Corsi P. Metabolism and cancer: the circadian clock connection // Nat. Rev. Cancer. 2009; 89: 886–896.
46. Hirota T., Lee J. W., St John P. C. et al. Identification of small molecule activators of cryptochrome // Science. 2012; 337: 1094–1097.
47. Barclay J. L., Husse J., Bode B. et al. Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork // PLoS One. 2012; 7: e37150.
48. Husse J., Hintze S. C., Eichele G. et al. Circadian clock genes Per1 and Per2 regulate the response of metabolism-associated transcripts to sleep disruption // PLoS One. 2012; 7: e52983.
49. Froy O. The circadian clock and metabolism // Clin. Sci (Lond.). 2011; 120: 65–72.
50. Dochi M., Suwazono Y., Sakata K. et al. Shift work is a risk factor for increased total cholesterol level: a 14-year prospective cohort study in 6886 male workers // Occup. Environ. Med. 2009; 66: 592–597.
51. Konturek P. C., Brzozowski T., Konturek S. J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options // J. Physiol. Pharmacol. 2011; 62: 591–599.
52. Chen P., Kakan X., Zhang J. Altered circadian rhythm of the clock genes in fibrotic livers induced by carbon tetrachloride // FEBS Lett. 2010; 584: 1597–1601.
53. Filipinski E., Subramanian P., Carriure J. et al. Circadian disruption accelerates liver carcinogenesis in mice // Mutat. Res. 2009; 680: 95–105.
54. Sookoian S., Castaco G., Gemma C. et al. Common genetic variations in CLOCK transcription factor are associated with nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. 2007; 13: 4242–4248.

В. А. Ахмедов¹, доктор медицинских наук, профессор
Т. И. Меликов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

¹ Контактная информация: v_akhmedov@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.70.74.004

Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени/ В. А. Ахмедов
Для цитирования: Лечащий врач № 8/2019; Номера страниц в выпуске: 28-31
Теги: печень, фиброз, хронические заболевания