

В.П. Присяжнюк<sup>1</sup>, З.І. Россоха<sup>2</sup>, Н.Г. Горovenko<sup>3</sup><sup>1</sup>Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці<sup>2</sup>Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України», Київ<sup>3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

# Асоціація Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з біохімічними показниками крові, цитокіновим і адипокіновим профілями та структурно-функціональними параметрами печінки у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки

Досліджено зв'язок Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з біохімічними показниками крові, цитокіновим і адипокіновим профілями та структурно-функціональними параметрами печінки у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. Встановлено, що частота поширення мінорного Ala-алеля гена PPAR-γ у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки достовірно не відрізняється від такої у практично здорових осіб. Наявність Ala/Ala- та Pro/Ala-генотипів за геном PPAR-γ у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки асоційована з достовірно вищою активністю маркерів цитолітичного синдрому порівняно з пацієнтами з Pro/Pro-генотипом на тлі подібних структурно-функціональних змін печінки. У обстежених пацієнтів з Ala/Ala- та Pro/Ala-генотипами відзначено вищі рівні лептину та передсердного натрійуретичного пропептиду у крові порівняно з пацієнтами з Pro/Pro-генотипом.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, ген рецепторів — активаторів проліферації пероксисом, лептин, передсердний натрійуретичний пропептид.

## Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) сьогодні є найпоширенішою нозологією серед захворювань печінки, яку діагностують у 20–30% дорослого населення країн Західної Європи та Північної Америки та 15% — Азії (Bellentani S. et al., 2010; Бабак О.Я. та співавт., 2011; Conlon B.A. et al., 2011; Williams R. et al., 2014). Зокрема, у США ознаки НАЖХП визначають у 34% дорослого населення, у дітей поширеність захворювання становить 3–10% (Browning J.D. et al., 2004). Серед причин, які спричиняють розвиток НАЖХП, виділяють метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, синдром інсулінорезистентності, дисліпідемію, ожиріння, швидке зменшення маси тіла, парентеральне харчування тощо (Ratziu V. et al., 2010; Харченко Н.В. та співавт., 2011). Поряд із загальновідомими факторами виникнення НАЖХП, окремі вчені звертають увагу на генетичні чинники, які можуть впливати на розвиток та прогресування цього захворювання. Y.J. Zhou та співавтори (2010) виокремлюють кілька груп генів-кандидатів, які можуть бути залучені у патогенез НАЖХП. Перш за все, це гени, пов'язані з розвитком інсулінорезистентності, зокрема ті, що визначають синтез адипонектину, резистину, інсулінових рецепторів, рецепторів — активаторів проліферації пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors — PPARs)-γ. Другу групу становлять гени, які впливають на печінковий метаболізм ліпідів, серед яких — ген печінкової ліпази, лептину, PPAR-α, цитохрому P450 (CYP) 2E1 і 4A. До третьої групи входять гени, пов'язані з синтезом цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor — TNF)-α та інтерлейкіну (interleukin — IL)-10. До четвертої групи відносять гени, які визначають експресію чинників, що впливають на процеси фіброгенезу, зокрема трансформуючого фактора росту (transforming growth factor — TGF)-β<sub>1</sub>, фактора росту сполучної тканини (connective tissue growth factor). До п'ятої групи належать гени, які кодують експресію рецепторів до ендотоксинів, серед яких Toll-подібний рецептор-4.

У ряді досліджень показаний зв'язок поліморфних варіантів різних генів із активністю цитокінів, медіаторів фіброгенезу та інсулінорезистентності, активних форм кисню (Ostereicher S.H., Brenner D.A., 2007; Wilfred de Alwis N.M., Day C.P., 2007; Zhou Y.J. et al., 2010). Зокрема виявлено, що поліморфні варіанти генів, які визначають експресію TNF-α, адипонектину, лептину, PPAR, фосфатидил-етаноламін-N-метилтрансферази і печінкової ліпази, пов'язані зі сприятливістю до розвитку НАЖХП (Zhou Y.J. et al., 2010).

Одними з найважливіших генів, які впливають на адипо- та фіброгенез, є гени, які кодують синтез PPAR (Boitier E. et al., 2003). PPAR відіграють ключову роль у моделюванні синтезу, депонуванні та транспортуванні печінкових триацилгліцеролів, отже, здатні впливати на розвиток та перебіг НАЖХП. Відомо про кілька поліморфних варіантів гена PPAR-γ, які пов'язані зі схильністю до розвитку метаболічного синдрому та його окремих складових, серед яких і НАЖХП (Semple R.K. et al., 2006). Зокрема, Y. Hui та співавтори (2008) дійшли висновку, що носійство T-алеля гена PPAR-γ (C161T) пов'язане з більш високою схильністю до розвитку цього захворювання. С.У. Сао та співавтори (2012) встановили, що GG-генотип (C681G) зазначеного гена також пов'язаний із вищим ризиком розвитку НАЖХП.

Мета дослідження — визначити можливий зв'язок Pro12Ala поліморфного варіанта гена PPAR-γ з біохімічними показниками крові, цитокіновим і адипокіновим профілями та структурно-функціональними параметрами печінки у пацієнтів із НАЖХП.

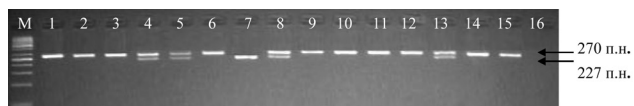
## Об'єкт і методи дослідження

Досліджено Pro12Ala поліморфізм гена PPAR-γ у 104 пацієнтів із НАЖХП та 45 практично здорових осіб (контрольна група). Усі пацієнти та практично здорові волонтери дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Верифікацію діагнозу НАЖХП проводили згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 р. № 826 і адаптивної клінічної настанови, заснованої на доказах, «Неалкогольна жирова хвороба печінки» та настанови

Європейських асоціацій по вивченню захворювань печінки/цукрового діабету/ожиріння (European Association for the Study of the Liver/ European Association for the Study of Diabetes/European Association for the Study of Obesity — EASL/EASD/EASO) щодо лікування НАЖХП (МОЗ України, 2014; European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016).

Кров у пацієнтів збирали вранці натще з ліктьової вени. У ролі антикоагулянта використовували 5% розчин етилендіамінтетраацетату динатрієвої солі. Біохімічні дослідження крові проводили на біохімічному аналізаторі «Accent-200» («Cormay S.A.», Польща) за допомогою стандартних реактивів та методик на базі лабораторії Чернівецького обласного діагностичного центру. Визначення показників цитокінового та адипокінового профілів здійснювали за допомогою імуноферментного аналізатора «Statfax 303/Plus» («Awareness Technology Inc.», США). У крові обстежених пацієнтів та практично здорових осіб визначали рівень TNF- $\alpha$  («Bender MedSystems GmbH», Австрія), IL-10 («Bender MedSystems GmbH», Австрія), TGF- $\beta_1$  («Bender MedSystems GmbH», Австрія), лептину («Diagnostics Biochem Canada Inc», Канада), адипонектину («BioVendor — Laboratori medicina», Чеська Республіка), передсердного натрійуретичного пропептиду (proANP) («Biomedica», Австрія).

Дослідження Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR*- $\gamma$  проводили у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (Київ). Геному ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферичної крові за допомогою комерційної тест-системи «innuPREP Blood DNA Mini Kit» («Analytik Jena», Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення поліморфних варіантів генів *PPAR*- $\gamma$  (Pro12Ala) rs 1801282 використовували модифіковані протоколи із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції та подальшим аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (Canbay E. et al., 2012). Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів *PPAR*- $\gamma$  підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції BstI та Alw261 (BsmAI) («Thermo Scientific», США). Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували в 2% агарозному гелі, а рестрикційних фрагментів *PPAR*- $\gamma$  (Pro12Ala) — у 3% агарозному гелі (агароза фірми «Cleaver Scientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію, маркера молекулярної маси «GeneRuler 50 bp DNA Ladder» («Thermo Scientific», США) та подальшою візуалізацією у транслюмінаторі за допомогою комп'ютерної програми «Vitran». Як видно (рисунк), амплікони ділянки гена *PPAR*- $\gamma$  підлягали гідролітичному розщепленню за наявності сайту рестрикції 5'...CG $\downarrow$ CG...3', внаслідок чого утворювалися рестрикції молекулярною масою 227 та 43 п.н. (генотип Ala/Ala).



**Рисунок.** Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів гена *PPAR* $\gamma$  Зразки 1–3, 6, 9–12, 14, 15 – генотип Pro/Pro, зразки 4, 5, 8, 13 – генотип Pro/Ala, зразок 7 – генотип Ala/Ala, зразок 16 – негативний контроль, М – маркер молекулярної маси.

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани та за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували непараметричний ранговий критерій Манна — Уїтні. Визначали відповідність розподілу генотипів у популяції рівновазі Харді — Вайнберга; порівняння частот алелей генів виконували з показником ступеня свободи 1 df, частот генотипів між групами і контролем зі ступенем свободи 2 df.

## Результати та їх обговорення

Досліджено Pro12Ala поліморфізм гена *PPAR*- $\gamma$  у 104 пацієнтів із НАЖХП і 45 практично здорових осіб (група контролю). Розподіл генотипів визначеного поліморфізму гена *PPAR*- $\gamma$  наведений у табл. 1. Серед обстежених пацієнтів Pro/Pro-генотип виявлено у 74 (71,2%), Pro/Ala — у 28 (26,9%), Ala/Ala — у 2 (1,9%) осіб.

Pro-алель гена *PPAR*- $\gamma$  виявлено у 176 (84,6%) пацієнтів, Ala-алель — у 32 (15,4%) пацієнтів із 208 алелей. У групі практично здорових людей було 36 (80,0%) гомозиготних і 9 (20,0%) гетерозиготних носіїв Pro-алеля. Гомозиготних носіїв Ala-алеля серед практично здорових людей не було. Pro-алель гена *PPAR*- $\gamma$  виявлено у 81 (90,0%), Ala — у 9 (10,0%) осіб із 90 алелей відповідно. Із представлених результатів видно, що розподіл генотипів та алелей відрізнявся у групах порівняння.

**Таблиця 1.** Розподіл Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR*- $\gamma$  у пацієнтів із НАЖХП та практично здорових осіб

Генотипи гена <i>PPAR</i> - $\gamma$ , n (%)	Хворі на НАЖХП (n=104)		Практично здорові особи (n=45)	
	n	%	n	%
Ala/Ala	2	1,9	—	—
Pro/Ala	28	26,9	9	20,0
Pro/Pro	74	71,2	36	80,0

Показники біохімічного аналізу крові пацієнтів із НАЖХП залежно від Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR*- $\gamma$  наведено в табл. 2. У зв'язку з тим, що кількість носіїв Ala/Ala-генотипу була обмеженою (n=2), вважали за необхідне аналізувати показники за наявності мінорного Ala-алеля. Аналіз можливих відмінностей досліджуваних показників у практично здорових носіїв різних алельних варіантів Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR*- $\gamma$  не виявив статистично достовірних відмінностей, тому за контрольні показники приймали середні значення досліджуваних параметрів, отримані в усіх обстежених практично здорових людей.

Активність аспартатамінотрансферази (AcAT) у пацієнтів із НАЖХП — носіїв Ala-алеля була достовірно вища на 33,6% (p=0,02) порівняно з такою у практично здорових осіб та на 29,1% (p=0,04) вища, ніж у пацієнтів із Pro/Pro-генотипом. Водночас активність аланінамінотрансферази (AlAT) у пацієнтів із Ala-алелем була достовірно вища на 87,6% (p=0,002) порівняно з контрольними значеннями та на 45,2% (p=0,03), ніж у пацієнтів із Pro/Pro-генотипом гена *PPAR*- $\gamma$ . Таке зростання активності AcAT та AlAT вказує на підвищення активності цитолітичних процесів у пацієнтів із НАЖХП — носіїв мінорного Ala-алеля.

Також у зазначеній когорті хворих — носіїв Ala-алеля — спостерігали тенденцію до вищої активності  $\gamma$ -глутамілтранспептидази та лактатдегідрогенази у крові порівняно з такими у носіїв Pro/Pro-генотипу. За рештою біохімічних показників крові відмінностей між пацієнтами із НАЖХП із різними генотипами не спостерігали.

Аналіз імовірних зв'язків цитокінів та адипокінів від поліморфних варіантів гена *PPAR*- $\gamma$  (Pro12Ala) показав достовірно вищий на 45,6% (p=0,04) рівень лептину у пацієнтів із НАЖХП — носіїв Pro/Ala- та Ala/Ala-генотипів порівняно з таким у хворих носіїв Pro/Pro-генотипу (табл. 3).

Таке зростання вмісту лептину у пацієнтів носіїв Pro/Ala- та Ala/Ala-генотипів гена *PPAR*- $\gamma$  може бути пов'язано з тенденцією до підвищення концентрації TNF- $\alpha$ , який здатний стимулювати вироблення лептину, у хворих цієї групи та, ймовірно, свідчить про формування у них синдрому лептинорезистентності (Altirriba J. et al., 2015; Paniagua J.A., 2016). Також у пацієнтів із Ala-алелем реєстрували у 2,43 раза (p=0,009) більший вміст proANP у крові, ніж у хворих із Pro/Pro-генотипом. Таке підвищення рівня proANP, яке асоціювалося з вищою активністю AcAT, може свідчити про розвиток серцево-судинних ушкоджень, що характерно для пацієнтів із НАЖХП, та формування у них субклінічних стадій серцево-судинної недостатності (Bartkowiak R. et al., 2010; Motamed N. et al., 2016). За іншими показниками цитокінового та адипокінового профілів відмінностей між носіями різних поліморфних варіантів гена *PPAR*- $\gamma$  (Pro12Ala) не виявлено.

У обстежених пацієнтів із НАЖХП незалежно від алельного варіанта гена *PPAR*- $\gamma$  (Pro12Ala) спостерігали більші вертикальні розміри правої та лівої часток печінки порівняно з відповідними параметрами у практично здорових осіб. При розрахунку можливого зв'язку показників ультрасонографічного дослідження розмірів печінки залежно від Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR*- $\gamma$  достовірних відмінностей не виявили (табл. 4).

## Висновки

Досліджений Pro/Ala поліморфізм гена *PPAR*- $\gamma$  не впливає на ризик розвитку НАЖХП. Наявність в гетеро- або гомозиготному стані Ala-генотипу гена *PPAR*- $\gamma$  у пацієнтів із НАЖХП асоційована з достовірно вищою активністю маркерів цитолітичного синдрому на тлі подібних структурно-функціональних змін печінки. У обстежених нами пацієнтів — носіїв Ala-алелю — відзначено також вищі рівні лептину та proANP у крові.

Перспективу подальших досліджень вбачаємо у поглибленні досліджень зв'язку поліморфізму гена *PPAR*- $\gamma$  з розвитком та прогресуванням НАЖХП та інших хронічних дифузних захворювань печінки, а також застосуванні результатів цих досліджень для оптимізації терапевтичних схем лікування зазначеного контингенту хворих.

Таблиця 2. Біохімічні показники крові залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ у пацієнтів із НАЖХП

Показник	ПЗО з Pro/ Pro-генотипом (n=36)	ПЗО з Pro/ Ala-генотипом (n=9)	ПЗО загалом (n=45)	Пацієнти із НАЖХП (n=104)	
				Pro/Pro-генотип (n=74)	Pro/Ala- та Ala/Ala-генотипи (n=30)
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,09	4,8±0,18	4,7±0,08	6,8±0,32 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,0008	6,5±0,57 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,009
Білірубін загальний, мкмоль/л	11,0±0,96	11,6±0,97	11,1±0,79	11,9±0,62	11,9±1,04
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,1±0,38	3,1±0,36	3,1±0,31	2,8±0,18	2,8±0,32
Холестерин, ммоль/л	4,63±0,17	4,58±0,36	4,62±0,15	5,42±0,15 p <sub>1</sub> =0,0003 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,001 p <sub>1</sub> Ala=0,03	5,33±0,24 p <sub>1</sub> =0,007 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,01 p <sub>1</sub> Ala=0,049
Тригліцериди, ммоль/л	1,01±0,07	1,19±0,22	1,05±0,07	1,93±0,11 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,003	1,90±0,18 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,01
Сечова кислота, мкмоль/л	239,1±10,30	259,3±27,81	243,3±9,89	329,3±13,37 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,048	353,9±22,53 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,04
Альбумін, г/л	45,1±0,43	44,4±1,13	45,0±0,41	44,3±0,42	43,6±0,77
Загальний білок, г/л	69,5±0,71	68,4±1,21	69,3±0,62	70,8±0,69	72,6±1,09 p <sub>1</sub> =0,007 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,02 p <sub>1</sub> Ala=0,03
Сечовина, ммоль/л	4,2±0,27	4,1±0,44	4,2±0,23	5,3±0,29 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,02	5,8±0,55 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,02
Креатинін, мкмоль/л	82,0±2,13	84,7±3,17	82,6±1,80	87,9±2,62	91,5±5,01
АсАТ, Од./л	23,0±1,65	21,0±1,93	22,6±1,37	23,4±1,39	30,2±3,51 p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,04 p <sub>1</sub> Ala=0,02 p <sub>2</sub> =0,04
АлАТ, Од./л	18,4±1,59	19,0±3,80	18,5±1,46	23,9±2,04 p <sub>1</sub> =0,04 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,04	34,7±5,93 p <sub>1</sub> =0,002 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,003 p <sub>1</sub> Ala=0,047 p <sub>2</sub> =0,03
Лактатдегідрогеназа (загальна), Од./л	384,4±14,73	398,6±36,93	387,0±13,59	486,9±14,65 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,03	506,9±23,29 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,03
Лужна фосфатаза, Од./л	80,4±3,28	80,2±4,50	80,3±3,20	86,8±2,73 p <sub>1</sub> =0,03 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,04	89,2±4,64 p <sub>1</sub> =0,03 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,04
γ-Глутамілтрансспептидаза, Од./л	21,4±1,64	23,9±4,89	21,9±1,62	35,3±2,30 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,02	50,4±9,98 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,006

ПЗО – практично здорові особи; p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових людей (загалом); p<sub>1</sub>Pro/Pro – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей – носіїв Pro/Pro-генотипу; p<sub>1</sub>Ala – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей – носіїв Ala-алеля; p<sub>2</sub> – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі пацієнтів із НАЖХП із Pro/Pro-генотипом.

Таблиця 3. Показники цитокінового та адипокінового профілів залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ у пацієнтів із НАЖХП

Показник	ПЗО з Pro/ Pro-генотипом (n=15)	ПЗО з Pro/ Ala-генотипом (n=5)	ПЗО загалом (n=20)	Пацієнти із НАЖХП (n=60)	
				Pro/Pro-генотип (n=37)	Pro/Ala- та Ala/Ala-генотипи (n=23)
IL-10, пг/мл	3,8±0,41	4,1±0,67	3,9±0,34	4,1±1,07	5,1±0,85
TNF-α, пг/мл	14,9±1,11	15,5±2,04	15,3±0,95	28,3±6,94	36,1±5,77 p <sub>1</sub> =0,03 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,03 p <sub>1</sub> Ala=0,03
TGF-β <sub>1</sub> , пг/мл	49,7±8,19	62,0±13,83	52,8±6,96	69,5±9,71	69,2±9,41
proANP, нмоль/л	1,2±0,27	1,0±0,09	1,2±0,23	1,4±0,31	3,4±0,81 p <sub>1</sub> =0,01 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,02 p <sub>1</sub> Ala=0,04 p <sub>2</sub> =0,009
Лептин, нг/мл	7,1±1,54	6,8±0,84	7,0±1,40	11,4±1,63 p <sub>1</sub> =0,02 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,02 p <sub>1</sub> Ala=0,03	16,6±2,87 p <sub>1</sub> =0,0005 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,0007 p <sub>1</sub> Ala=0,004 p <sub>2</sub> =0,04
Адипонектин, мкг/мл	7,9±0,65	8,6±0,93	8,1±0,55	2,8±0,34 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,0001	3,2±0,63 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,003

Таблиця 4. Ультрасонографічні розміри печінки залежно від Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ у пацієнтів із НАЖХП

Показник	P30 з Pro/ Pro-генотипом (n=36)	P30 з Pro/ Ala-генотипом (n=9)	P30 загалом (n=45)	Пацієнти із НАЖХП (n=104)	
				Pro/Pro-генотип (n=74)	Pro/Ala- та Ala/Ala-генотипи (n=30)
Вертикальний розмір печінки по середньо-ключичній лінії (права частка), см	134,7±2,04	139,2±4,76	135,6±1,87	164,4±2,07 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,001	161,0±2,18 p<0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,001
Вертикальний розмір печінки по середній лінії (ліва частка), см	65,7±2,67	69,2±5,46	66,5±2,36	82,6±2,16 p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>1</sub> Pro/Pro<0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,02	78,8±2,45 p <sub>1</sub> =0,0002 p <sub>1</sub> Pro/Pro=0,0001 p <sub>1</sub> Ala=0,03

### Список використаної літератури

**Бабак О.Я., Колеснікова О.В., Шуть І.В.** (2011) Вплив сироваткового рівня адипонектину на вираженість неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2-го типу з надлишковою масою тіла. Сучасна гастроентерологія, 1(57): 5–11.

**МОЗ України** (2014) Наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» ([http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_201411106\\_0826.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_201411106_0826.html)).

**Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Харченко В.В. та ін.** (2011) Особливості лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет. Сучасна гастроентерологія, 2(58): 60–64.

**Altirriba J., Poher A.L., Rohner-Jeanrenaud F.** (2015) Chronic oxytocin administration as a treatment against impaired leptin signaling or leptin resistance in obesity. Front. Endocrinol. (Lausanne), 6: 119.

**Bartkowiak R., Wozakowska-Kapłon B., Janiszewska G.** (2010) Plasma NT-proANP in patients with persistent atrial fibrillation who underwent successful cardioversion. Kardiol. Pol., 68(1): 48–54.

**Bellentani S., Scaglioni F., Marino M., Bedogni G.** (2010) Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig. Dis., 28(1): 155–161.

**Boitier E., Gautier J.C., Roberts R.** (2003) Advances in understanding the regulation of apoptosis and mitosis by peroxisome-proliferator activated receptors in pre-clinical models: relevance for human health and disease. Comp. Hepatol., 2(1): 3.

**Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al.** (2004) Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology, 40(6): 1387–1395.

**Canbay E., Kurnaz O., Canbay B. et al.** (2012) PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism and gastric cancer risk in a Turkish population. Asian Pac. J. Cancer Prev., 13(11): 5875–5878.

**Cao C.Y., Li Y.Y., Zhou Y.J. et al.** (2012) The C-681G polymorphism of the PPAR-γ gene is associated with susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. Tohoku J. Exp. Med., 227(4): 253–262.

**Conlon B.A., Beasley J.M., Aebbersold K.** (2011) Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Nutrients, 5: 4093–4114.

**European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO)** (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol., 64(6): 1388–1402.

**Motamed N., Rabiee B., Poustchi H. et al.** (2016) Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol., 16: 30104–30108.

**Osterreicher C.H., Brenner D.A.** (2007) The genetics of nonalcoholic fatty liver disease. Ann. Hepatol., 6(2): 83–88.

**Paniagua J.A.** (2016) Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. World J. Diabet., 19: 483–514.

**Ratzliff V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al.** (2010) A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J. Hepatol., 53: 372–384.

**Semple R.K., Chatterjee V.K., O'Rahilly S.** (2006) PPAR gamma and human metabolic disease. J. Clin. Invest., 116(3): 581–589.

**Wilfred de Alwis N.M., Day C.P.** (2007) Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. Semin. Liver Dis., 27(1): 44–54.

**Williams R., Aspinall R., Bellis M. et al.** (2014) Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. Lancet, 384(9958): 1953–1997.

**Hui Y., Yu-Yuan L., Yu-Qiang N. et al.** (2008) Effect of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma and co-activator-1alpha genetic polymorphisms on plasma adiponectin levels and susceptibility of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese people. Liver Int., 28(3): 385–392.

**Zhou Y.J., Li Y.Y., Nie Y.Q. et al.** (2010) Influence of polygenic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people. J. Gastroenterol. Hepatol., 25(4): 772–777.

### Асоціація Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з біохімічними показателями крові, цитокиновим і адипокиновим профілями та структурно-функціональними параметрами печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки

**В.П. Присяжнюк, З.І. Россоха, Н.Г. Горovenko**

**Резюме.** Исследована зв'язь Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-γ з біохімічними показателями крові, цитокиновим і адипокиновим профілями та структурно-функціональними параметрами печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Установлено, що розповсюдження мінорного Ala-аллеля гена PPAR-γ у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки достовірно не відрізняється від практично здорових осіб. Наявність Ala/Ala і Pro/Ala генотипів по гену PPAR-γ у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки асоційовано з достовірно вищою активністю маркерів цитолітичного синдрому порівняно з наявністю Pro/Pro-генотипу на фоні схожих структурно-функціональних змін печінки. У обстежених пацієнтів з Ala/Ala і Pro/Ala генотипами відзначено більш високі рівні лептину і передсердного натрійуретического пропептиду в крові порівняно з пацієнтами Pro/Pro-генотипом.

**Ключові слова:** неалкогольна жировая хвороба печінки, ген рецепторів — активаторів проліферації пероксисом, лептин, передсердний натрійуретический пропептид.

### Association of Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene with blood biochemical parameters, cytokine and adipokine profiles, structural and functional parameters of liver in patients with nonalcoholic fatty liver disease

**V.P. Prisyazhnyuk, Z.I. Rossokha, N.G. Gorovenko**

**Summary.** The association of Pro12Ala polymorphism of PPAR-γ gene and biochemical blood indicators, cytokine and adipokine profiles, structural and functional parameters of liver in patients with nonalcoholic fatty liver disease was investigated. The Ala-allele of PPAR-γ gene prevalence in patients with nonalcoholic fatty liver disease wasn't significantly different from proper distribution in healthy individuals. The Ala/Ala and Pro/Ala genotype of PPAR-γ gene in patients with nonalcoholic fatty liver disease was associated with significantly higher activity of cytolytic syndrome compared with Pro/Pro-genotype which occurred on the background of similar structural and functional changes in liver. Patients with Ala/Ala and Pro/Ala genotypes were characterized by higher leptin and atrial natriuretic propeptide blood levels compared to patients with Pro/Pro-genotype.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, peroxisome proliferation activator receptor gene, leptin, atrial natriuretic propeptide.

#### Адреса для листування:

Горovenko Наталія Григорівна  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Національна медична академія  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
кафедра медичної та лабораторної генетики  
E-mail: zoiroh071@gmail.com

Держано 13.04.2017