УДК 616.36-003.826-092:616-008.9:577.217.33
DOI: http://doi.org/10.30978/MG-2019-2-9

ISSN 1727-5725 (Print)
ISSN 2521-649X (Online)

Г. Д. Фадєєнко, І. Е. Кушнір, О. Є. Гріднєв, В. М. Чернова, Т. А. Соломенцева, Я. В. Нікіфорова, О. Г. Курінна, В. Ю. Гальчинська, Т. М. Бондар

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Нові патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому: фокус на мікроРНК

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — найпоширеніша хвороба печінки в світі. Сучасний патогенез НАЖХП пов'язують з порушенням регулювання клітинних процесів за допомогою мікроРНК, зокрема мікроРНК-34а і мікроРНК-122, на посттранскрипційному рівні.

Мета — вивчити рівень експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122 і визначити їх роль у розвитку та прогресуванні НАЖХП на тлі метаболічного синдрому.

Матеріали та методи.. Обстежено 78 хворих на НАЖХП у поєднанні з компонентами метаболічного синдрому. Контрольну групу утворили 30 здорових донорів, порівнянних за віком та співвідношенням статей. Обстеження хворих передбачало загальноклінічний огляд, лабораторні аналізи (визначення показників вуглеводного та ліпідного обміну), встановлення ступеня стеатозу печінки ультразвуковим методом та оцінку експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122 флуорометричним методом.

Результати. Рівень циркулюючих мікроРНК-34а та мікроРНК-122 у зразках плазми крові пацієнтів з НАЖХП статистично значущо перевищував відповідні показники в контрольній групі. Виявлено статистично значущу асоціацію рівня експресії мікроРНК-34а з активністю вісцеральної жирової тканини і показником інсулінорезистентності. Це може свідчити про вплив мікроРНК-34а на активацію ліпогенезу та порушення розподілу жирової тканини. Доведено роль мікроРНК-122 у дизрегуляції обміну ліпідів у бік збільшення фракцій проатерогенних ліпопротеїдів, які беруть участь у формуванні НАЖХП.

Висновки. Підвищений рівень мікроРНК-34а та мікроРНК-122 може бути потенційним маркером розвитку НАЖХП. У хворих на НАЖХП з ознаками метаболічного синдрому мікроРНК-122 може бути неінвазивним маркером прогресування фіброзу.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, мікроРНК-34а, мікроРНК-122.

Неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) вважають хронічною патологією печінки, яку найчастіше діагностують у різних країнах [19]. Поширеність НАЖХП зростає серед хворих з виявами метаболічного синдрому (МС) і становить 60—80 % серед хворих на діабет та ожиріння [5, 7, 8].

Сучасний патогенез НАЖХП пов'язують з порушенням регулювання клітинних процесів за допомогою мікроРНК [3]. Останні відіграють одну з провідних ролей у посттранскрипційній регуляції різних патофізіологічних процесів при НАЖХП [9, 10, 12]. Зазвичай вони пригнічують експресію цільових генів через вплив на стабільність або трансляцію матричної РНК. Останніми роками збільшується кількість даних доказової медицини та експериментальних досліджень, які свідчать про регулівну роль мікроРНК в активації понад 100 генів-мішеней, залучених у патогенез НАЖХП.

У нещодавно проведених дослідженнях виявлено значущі відмінності за рівнем експресії мікроРНК у біоптатах печінки, отриманих у хворих на НАЖХП і здорових добровольців. У тканині печінки пацієнтів, котрі страждали на НАЖХП, відзначено гіперекспресію таких генів мікроРНК, як *miR-31, miR-33a, miR-34a, miR-144, miR-146b, miR-150, miR-182, miR-183, miR-200a, miR-224, miR-301*, а також зафіксовано знижен-

© Г. Д. Фадєєнко, І. Е. Кушнір, О. Є. Гріднєв, В. М. Чернова, Т. А. Соломенцева, Я. В. Нікіфорова, О. Г. Курінна, В. Ю. Гальчинська, Т. М. Бондар, 2019

ня регуляції *miR-17, miR-122, miR-296, miR-373, miR-375 і miR-378c* [6, 10, 15].

З виникненням НАЖХП пов'язують переважно мікроРНК-34а та мікроРНК-122 [14].

Найпоширенішою із мікроРНК, представлених у печінці, є miR-122. Їй відводять фундаментальну роль у регуляції багатьох фізіологічних процесів у печінці. Гіперекспресію мікроРНК-122 спостерігали в сироватці крові хворих на НАЖХП порівняно з контролем [4, 17]. Вона асоціювалася зі збільшенням вмісту в сироватці крові прямого білірубіну, цитолітичних ферментів, тоді як у біоптатах печінки експресія мікроРНК-122 зменшувалася [13]. В умовах *in vitro* зафіксовано взаємозв'язок між рівнем експресії мікроРНК-122 і розвитком та прогресуванням фіброзу печінки внаслідок впливу на зірчасті клітини печінки, посилення проліферації та синтезу колагену цими структурами.

Регуляторну роль у метаболічних механізмах жирового обміну відіграє мікроРНК-34а. В експериментальній моделі НАЖХП, відтвореній на мишах, харчовий раціон яких був містив велику кількість жирів, спостерігали надмірну експресію мікроРНК-34а в гепатоцитах та сироватці крові, що спровокувало розвиток захворювання [11, 18]. Ці дані підтверджують фундаментальну роль мікроРНК-34а в дизрегуляції метаболізму ліпідів, асоційованого з розвитком НАЖХП.

Незважаючи на те, що мікроРНК відіграють важливу роль у багатьох метаболічних і біологічних процесах, функції більшості з ідентифікованих мікроРНК не встановлено.

Мета дослідження — вивчити рівень експресії мікроРНК-34а, мікроРНК-122 та визначити їх роль у розвитку та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому.

Матеріали та методи

Обстежено 78 хворих на НАЖХП у поєднанні з компонентами МС. Контрольну групу утворили 30 здорових донорів аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі. Статевий розподіл був реципрокним. Середній вік хворих на НАЖХП становив (56,24 ± 10,90) року.

Клінічне обстеження хворих передбачало оцінку параметрів об'єктивного огляду, зокрема вимірювання артеріального тиску (АТ) і антропометричних даних (зросту, маси тіла, обводу талії (ОТ) і стегон (ОС) з розрахунком індексу талія/стегно (ІТС), визначення індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле).

Для діагностики неалкогольного стеатозу та фіброзу печінки використовували ультразвуковий метод дослідження на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з функцією еласто- та стеатометрії з конвексним датчиком 1—6 МГц. Стадію стеатозу визначали за результатами ультразвукової стеатометрії за шкалою параметра контрольованого згасання (ПКЗ), яка відповідала морфологічній шкалі жирової активності NAS (Non-Alkoholic Steatosis): немає стеатозу (S0) — до 222 дБ/м, стеатоз 1 ступеня (S1) — 222—230 дБ/м, 2 ступеня (S2) — 230—290 дБ/м, стеатоз 3 ступеня (S3) — понад 290 дБ/м.

Ступінь фіброзу печінки оцінювали за шкалою METAVIR. Значення жорсткості тканини печінки 0—5,8 кПа відповідало відсутності фіброзу (F0), 5,8—7,0 кПа — слабкому фіброзу (F1), 7,0—9,5 кПа — помірному (F2), 9,5—12,5 кПа — вираженому (F3), понад 12,5 кПа — цирозу печінки (F4).

Стан вуглеводного обміну оцінювали за рівнем глікемії натще та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Концентрацію глюкози у зразках венозної крові встановлювали фотометричним методом за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Humalyzer 2000 (Німеччина). Для оцінки тривалої компенсації вуглеводного обміну визначали рівень HbA1c за реакцією з тіобарбітуровою кислотою з використанням набору «Реагент» (Україна) та загального гемоглобіну за допомогою спектрофотометра Specol-11 (Німеччина). Радіоімунологічним методом визначали вміст імунореактивного інсуліну з використанням стандартних наборів виробництва DRG Instruments GmbH (Німеччина). Для кількісної оцінки ступеня вираженості інсулінорезистентності застосовували математичну модель гомеостазу (Homeostasis Model Assesment (HOMA)) з визначенням HOMA-IR.

Концентрацію загального холестерину (ХС) та його фракцій (ХС ліпопротеїдів високої густини і тригліцеридів) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі Humalayzer 2000 (Німеччина) з використанням набору реактивів фірм Human та Cormay (Німеччина).

Для дослідження складу тіла пацієнтів (визначення загального відсотка жиру в організмі та частки вісцеральної жирової тканини (ВЖТ)) використовували електронний прилад — вагимонітор складу тіла Omron BF-511 (Японія, 2011). Дослідження проводили з дотриманням усіх вимог до обстеження (не раніше ніж через 2 год після сніданку). Інтерпретацію результатів вимірювання вмісту жиру в організмі, відсотка вісцерального жиру та скелетних м'язів здійснювали за показниками таблиць приладу Omron.

Для визначення дисфункції ВЖТ обчислювали індекс вісцерального ожиріння за методом M. C. Amato [2].

Визначення експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122 передбачало виділення мікроРНК з плазми крові та очищення методом сорбції на NucleoSpin miRNA-колонках з використанням набору реактивів NucleoSpin miRNA plasma (Macherey-Nagel, Німеччина) відповідно до інструкції виробника, визначення концентрації мікроРНК флуорометричним методом з використанням набору реактивів Qubit microRNA Assay Kits відповідно до інструкції виробника.

Аналіз і розрахунок нормалізованої експресії досліджуваних мікроРНК проводили за допомогою програмного забезпечення CFX Manager Software Gene Expression Analysis. Вимірювання концентрації мікроРНК здійснювали на флуорометрі (Qubit 3.0 Quantification) (Life Technologies Pte Ltd, Сингапур).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою пакета статистичних програм SPSS 17.0 (SPSS, США). Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона. Розходження між порівнюваними показниками вважали статистично значущими, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Порівняння рівнів експресії досліджуваних мікроРНК з контрольною групою виявило статистично значущі відмінності як для мікроРНК-34а, так і для мікроРНК-122 (рис. 1).

Експресія мікроРНК-34а в зразках плазми крові пацієнтів з НАЖХП перевищувала в 81,9 разу таку в контрольній групі (за середнім значенням відносної нормалізованої експресії мікроРНК).

Рівень відносної нормалізованої експресії мікроРНК-122 значно перевищував показники, отримані для експресії мікроРНК-34а (див. рис. 1). Експресія мікроРНК-122 у зразках плазми крові пацієнтів з НАЖХП була в 105,4 разу вищою, ніж у контрольній групі.

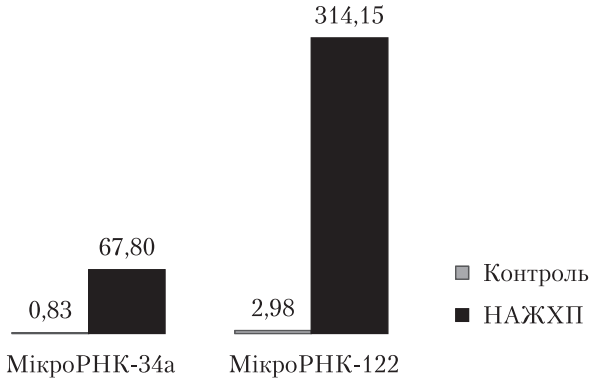

Рис. 1. **Рівень експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122, відн. од.**

Вивчено рівень експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а залежно від ІМТ (табл. 1).

Не виявлено статистично значущої залежності між рівнем мікроРНК-34а та мікроРНК-122 і ступенем нутритивного статусу в хворих на НАЖХП на тлі МС. При детальному аналізі у хворих з морбідним ожирінням установлено значно вищий рівень експресії мікроРНК-34а порівняно з хворими на НАЖХП з надлишковою масою тіла та ожирінням I та II ступеня.

Проаналізовано рівень експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а залежно від активності ВЖТ (табл. 2). Виявлено максимальні значення в групі хворих з високим індексом вісцерального ожиріння (184,92 в. о.), які статистично значущо ($p < 0,05$) відрізнялися від відповідних значень у хворих з низьким та помірним ступенем активності ВЖТ. При аналізі асоціації рівнів експресії мікроРНК-122 з показниками активності ВЖТ

Таблиця 1. **Рівень експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а в плазмі крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічного синдрому залежно від індексу маси тіла, відн. од. (Me [25 %; 75 %])**

Індекс маси тіла	МікроРНК- 34а	МікроРНК-122
18,5—24,9 кг/м^2 (норма)	59,13 [0,07; 69,15]	274,09 [1,14; 311,48]
25—30 кг/м^2 (надмірна маса тіла)	51,15 [5,07; 88,47]	341,07 [1,02; 571,38]
> 30 кг/м^2 (ожиріння)	70,91 [3,93; 178,85]	325,61 [85,97; 611,48]

Таблиця 2. **Рівень експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а в плазмі крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічного синдрому залежно від активності вісцерального ожиріння, відн. од. (Me [25 %; 75 %])**

Індекс вісцерального ожиріння	МікроРНК- 34а	МікроРНК-122
Низький	41,12 [1,07; 76,18]	269,19 [21,38; 321,38]
Помірний	69,35 [5,07; 88,47]	354,68 [16,03; 562,37]
Високий	184,92* [10,67—245,85]	352,43 [45,65; 589,37]

* Статистично значуща різниця щодо хворих з низьким індексом вісцерального ожиріння ($p < 0,05$) .

статистично значущих відмінностей не виявлено. Отримані дані можуть свідчити про вплив мікроРНК-34а на активацію ліпогенезу та порушення розподілу жирової тканини в бік збільшення її вісцерального компонента.

Проведено аналіз залежності рівня експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а від параметрів вуглеводного обміну (табл. 3). Виявлено статистично значущу залежність інсулінорезистентності від рівня відносної нормалізованої експресії мікроРНК-34а ($r = 0,43$; $p < 0,05$). Кореляційних зв'язків між рівнями експресії обох досліджуваних мікроРНК та іншими показниками вуглеводного обміну не встановлено.

Відомо, що мікроРНК-122 важлива для метаболізму ліпідів у печінці. Її пригнічення призводить до зниження рівня холестерину в плазмі, збільшення окиснення жирних кислот у печінці, зниження синтезу жирних кислот і холестерину в печінці [14]. Проаналізовано асоціацію рівня експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а в плазмі крові з показниками ліпідного обміну (табл. 4).

Установлено прямо пропорційний зв'язок між рівнем сироваткової мікроРНК-122 і вмістом тригліцеридів ($r = 0,38$) та ХС ліпопротеїдів низької густини ($r = 0,32$). Статистично значущого впливу мікроРНК-34а на показники ліпідного обміну не виявлено.

Для визначення можливого патогенетичного впливу мікроРНК на розвиток та прогресування НАЖХП у хворих з метаболічними порушеннями проведено оцінку залежності рівня експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122 від ступеня стеатозу печінки (рис. 2).

Хоча рівень експресії мікроРНК-34а мав тенденцію до пропорційного зростання відповідно до збільшення ступеня стеатозу, статистично значущих відмінностей між стеатозом 1 та 2 ступеня не виявлено ($p = 0,042$). Лише у хворих зі стеатозом 3 ступеня відзначено статистично значущу різницю за рівнем відносної нормалізованої експресії мікро РНК-34а порівняно з показниками групи зі стеатозом 1 ступеня.

Таблиця 3. **Коефіцієнти кореляції між рівнем експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а в плазмі крові у хворих та показниками вуглеводного обміну**

Показник	МікроРНК- 34а	МікроРНК-122
Глікемія натще	0,21	0,19
Інсулін	0,26	0,23
Індекс HOMA	0,43*	0,28

* $p < 0,05$.

Таблиця 4. **Коефіцієнти кореляції між рівнем експресії мікроРНК-122 та мікроРНК-34а в плазмі крові та показниками ліпідного обміну**

Показник	МікроРНК- 34а	МікроРНК-122
Загальний холестерин	0,19	0,22
Тригліцериди	0,28	0,38*
ХС ліпопротеїдів низької густини	0,29	0,32**
ХС ліпопротеїдів високої густини	0,18	0,17

* $p < 0,05$; ** $p = 0,05$.

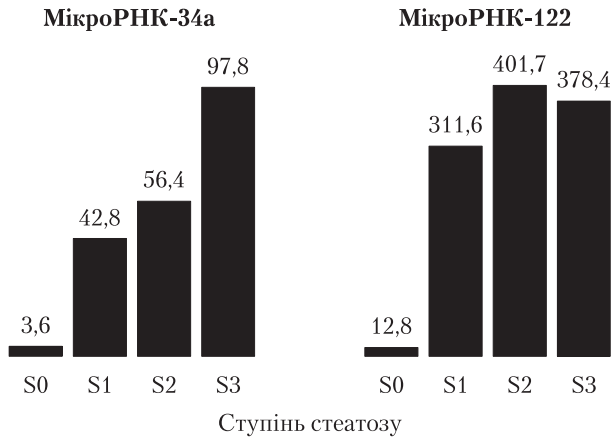

Рис. 2. **Рівень відносної нормалізованої експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122 залежно від ступеня стеатозу**

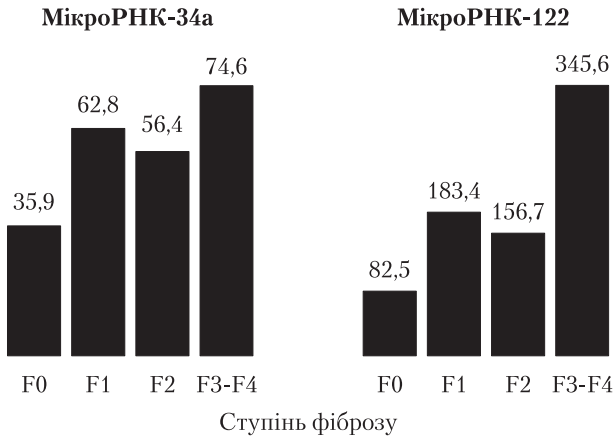

Рис. 3. **Рівень відносної нормалізованої експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122 залежно від ступеня фіброзу печінки**

Аналіз експресії мікроРНК-122 у хворих на НАЖХП не виявив статистично значущої залежності її рівня від ступеня жирової інфільтрації печінки.

Вивчено рівень відносної нормалізованої експресії мікроРНК-34а та мікроРНК-122 за різного ступеня фіброзу печінки (рис. 3).

Аналіз рівня експресії мікроРНК-34а у хворих на НАЖХП з метаболічними порушеннями не виявив статистично значущих відмінностей між групами з різним ступенем фіброзу.

Отримані результати свідчать про роль мікроРНК-122 у прогресуванні фібротичних змін у тканині печінки. У хворих з фіброзом високих градацій відзначено статистично значущо більшу експресію мікроРНК-122. На початкових стадіях фіброзу (F1-F2) також спостерігали помірне підвищення рівня експресії досліджуваної мікроРНК, яке мало характер тенденції, але статистично значущо не відрізнялось від групи хворих без фіброзу ($p = 0{,}072$ та $p = 0{,}064$ відповідно).

На нашу думку, мікроРНК-122 може бути неінвазивним маркером прогресування фіброзу в хворих на НАЖХП з ознаками МС.

Висновки

Рівень циркулюючих мікроРНК-34а та мікроРНК-122 у зразках плазми крові пацієнтів з НАЖХП статистично значущо перевищував показники в контрольній групі. Підвищений рівень мікроРНК-34а та мікроРНК-122 може бути потенційним маркером розвитку НАЖХП.

Виявлено статистично значущу асоціацію рівня експресії мікроРНК-34а з активністю ВЖТ і показником інсулінорезистентності. Отримані дані можуть свідчити про можливий вплив мікроРНК-34а на активацію ліпогенезу та порушення розподілу жирової тканини в бік збільшення її вісцерального компонента.

Доведено роль мікроРНК-122 у дизрегуляції обміну ліпідів у бік збільшення фракцій проатерогенних ліпопротеїдів, які беруть участь у формуванні НАЖХП.

МікроРНК-122 може бути неінвазивним маркером прогресування фіброзу в хворих на НАЖХП з ознаками МС.

Визначення рівня мікроРНК може виявитися важливим параметром для розуміння механізмів розвитку НАЖХП та допомогти знайти нові підходи до лікування хворих із цією патологією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Г. Ф.; збір матеріалу — І. К., В. Ч., Т. С., В. Г., Т. Б.; обробка матеріалу, написання тексту — І. К., В. Ч., Т. С.; статистичне опрацювання даних — Я. Н., О. К.; редагування — І. К., О. Г.

Список літератури

1. Alswat K., Aljumah A. A., Sanai F. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease burden — Saudi Arabia and United Arab Emirates, 2017—2030 // Saudi J. Gastroenterol. — 2018. — Vol. 24 (4). — P. 211—219.
2. Amato M. C., Giordano C., Galia M. et al. Visceral Adiposity Index. A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // Diab. Care. — 2010. — Vol. 33 (4). — P. 920—922.
3. Baffy G. MicroRNAs in nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Med. — 2015. — N 4. — P. 1977—1988.
4. Becker P., Rau M., Schmitt J. et al. Performance of Serum microRNAs-122, -192 and -21 as biomarkers in patients with non-alcoholic steatohepatitis // PLoS One. — 2015. — N 10. — e0142661. DOI: 10.1371/journal.pone.0142661].
5. Braza-Boïls A., Marí-Alexandre J., Molina P. et al. Deregulated hepatic microRNAs underlie the association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease //
6. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A. L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20 (37). — P. 13306—13324.
7. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease // World J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 22 (16). — P. 4079—4090. doi: 10.3748/wjg.v22.i16.4079.
8. Guo Y., Xiong Y., Sheng Q. et al. A micro-RNA expression signature for human NAFLD progression // J. Gastroenterol. — 2016. — N 51. — P. 1022—1030.
9. Hammond S. M. An overview of microRNAs // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2015. — N 87. — P. 3—14.
10. Leti F., Malenica I., Doshi M. et al. High-throughput sequencing reveals altered expression of hepatic microRNAs in nonalcoholic fatty liver disease-related fibrosis // Transl. Res. — 2015. — N 166. — P. 304—314.
11. Liu X., Pan Q., Zhang R. et al. Disease-specific miR-34a as diagnostic marker of non-alcoholic steatohepatitis in a Chinese population // World J. Gastroenterol. — 2016. — N 22. — P. 9844—9852. DOI: 10.3748/wjg.v22.i44.9844].
12. Loosen S., Schueller F., Trautwein C., Roy S., Roderburg C. Role of circulating microRNAs in liver diseases // World J. Hepatol. — 2017. — N 9. — P. 586—594. DOI: 10.4254/wjh.v9.i12.586].
13. Pogribny I. P., Starlard-Davenport A., Tryndyak V. P. et al. Difference in expression of hepatic microRNAs miR-29c, miR-34a, miR-155, and miR-200b is associated with strain-specific susceptibility to dietary nonalcoholic steatohepatitis in mice // Lab. Invest. — 2010. — Vol. 90. — P. 1437—1446.
14. Salvoza N., Klinzing D., Gopez-Cervantes J., Baclig M. Association of circulating serum miR-34a and miR-122 with dyslipidemia among patients with non-alcoholic fatty liver disease // PLoS One. — 2016. — N 11. — e0153497. DOI: 10.1371/journal.pone.0153497].
15. Torres J., Novo-Veleiro I., Manzanedo L. et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders и non-alcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. — 2018. — N 24 (36). — P. 4104—4118. DOI: 10.3748/wjg.v24.i36.4104.
16. Wei-Chih Tsai, Sheng-Da Hsu, Chu-Sui Hsu. et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis // The Journal of Clinical Investigation. — 2012. — Vol. 122, N 8. — P. 2773—2776. http://www.jci.org.

17. Wu G., Rui C., Chen J. et al. MicroRNA-122 inhibits lipid droplet formation and hepatic triglyceride accumulation via Yin Yang 1 // Cell. Physiol. Biochem.— 2017.— N 44.— P. 1651—1664. DOI: 10.1159/000485765].
18. Yamada H., Suzuki K., Ichino N. et al. Associations between circulating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver // Clin. Chim. Acta.— 2013.— N 424.— P. 99—103. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.021.
19. Younossi Z. M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation // Transplantation.— 2019.— Vol. 103 (1).— P. 22—27.

Г. Д. Фадеенко, И. Е. Кушнир, А. Е. Гриднев,
В. М. Чернова, Т. А. Соломенцева, Я. В. Никифорова,
О. Г. Куринная, В. Ю. Гальчинская, Т. М. Бондарь
ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Новые патогенетические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени на фоне метаболического синдрома: фокус на микроРНК

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — наиболее распространенное заболевание печени в мире. Современный патогенез НАЖБП связывают с нарушением регуляции клеточных процессов с помощью микроРНК, в частности микроРНК-34а и микроРНК-122, на посттранскрипционном уровне.

Цель — изучить уровень экспрессии микроРНК-34а и микроРНК-122 и определить их роль в развитии и прогрессировании НАЖБП на фоне метаболического синдрома.

Материалы и методы. Обследованы 78 больных НАЖБП в сочетании с компонентами метаболического синдрома. Контрольную группу образовали 30 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и соотношению полов. Обследование больных предусматривало общеклинический обзор, лабораторные анализы (определение показателей углеводного и липидного обмена), установление степени стеатоза печени ультразвуковым методом и оценку экспрессии микроРНК-34а и микроРНК-122 флуорометрическим методом.

Результаты. Уровень циркулирующих микроРНК-34а и микроРНК-122 в образцах плазмы крови пациентов с НАЖБП статистически значимо превышал соответствующие показатели в контрольной группе. Выявлена статистически значимая ассоциация уровня экспрессии микроРНК-34а с активностью висцеральной жировой ткани и показателем инсулинорезистентности. Это может свидетельствовать о влиянии микроРНК-34а на активацию липогенеза и нарушение распределения жировой ткани. Доказана роль микроРНК-122 в дизрегуляции обмена липидов в сторону увеличения фракций проатерогенных липопротеидов, которые участвуют в формировании НАЖБП.

Выводы. Повышенный уровень микроРНК-34а и микроРНК-122 может быть потенциальным маркером развития НАЖБП. У больных НАЖБП с признаками метаболического синдрома микроРНК-122 может быть неинвазивным маркером прогрессирования фиброза.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, микроРНК-34а, микроРНК-122.

G. D. Fadieienko, I. E. Kushnir, O. Ye. Grindnev,
V. M. Chernova, T. A. Solomentseva, Ya. V. Nikiforova,
O. G. Kurinna, V. Yu. Galchinska, T. M. Bondar
GI « L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The new pathogenetic mechanisms of the development of nonalcoholic fatty liver disease combined with metabolic syndrome: focus on microRNAs

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the worldwide most common liver disease. The modern pathogenesis of NAFLD is associated with disorders in the regulation of cellular processes by the microRNAs at the post-transcriptional level, in particular, by miRNA-34a and miRNA-122.

Objective — to study the levels of miRNA-34a, microRNA-122 expression to determine their role in the development and progression of NAFLD combined with metabolic syndrome.

Materials and methods. The examinations involved 78 patients with NAFLD combined with components of metabolic syndrome. The control group consisted of 30 healthy donors, matched by age and sex. Patients' examinations included general-clinical examination, laboratory tests (carbohydrate and lipid metabolism parameters), determination of the degree of liver steatosis by ultrasound, and evaluation of expression of miR-34a and miR-122 by fluorometric method.

Results. The levels of circulating miRNA-34a and 122 in plasma samples of patients with NAFLD significantly exceeded the corresponding values in the control group. An elevated level of miRNA-34a and -122 may be a potential marker for the development of NAFLD. A significant association of the level of expression of miR-34a with visceral adipose tissue and the index of insulin resistance was determined. The obtained data may indicate the possible effect of miRNA-34a on lipogenesis activation and disturbance of the distribution of adipose tissue. The role of miR-122 in the lipid metabolism dysregulation toward the increase of fractions of proatherogenic lipoproteins involved in the formation of NAFLD is established. MicroRNA-122 may act 1as a non-invasive marker for the progression of fibrosis in patients with NAFLD with signs of metabolic syndrome.

Conclusions. The increased miRNA-34a, miRNA-122 levels can serve as a potential marker of the NAFLD development. In NAFLD patients with the signs of metabolic syndrome, miRNA-122 can be used as a non-invasive marker of fibrosis progression.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, miRNA-34a, miRNA-122.

Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф.,
директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел.: (57) 373-90-32, 370-37-37
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 20 березня 2019 р.