

агропромислових регіонах встановлено, що в цих регіонах за останні 20 років рівень захворюваності, як міської, так і сільської населення практично в 2 рази збільшився, в порівнянні з початком 80-х років, і в 1,5 рази порівняно з серединою 90-х років. Доведено, що інфаркт міокарда є захворюванням, в першу чергу, чоловічого населення, переважно високорозвинених регіонів. Подібне диференціювання захворюваності населення свідчить про наявність територіально акцентованих факторів ризику та антиризку.

Ключові слова: інфаркт міокарда, захворюваність, промисловий та агропромисловий регіони.

Стаття надійшла 31.10.2011 р.

regions it is set that in these regions for the last 20 years level of morbidity, both urban and rural population practically in 2 times increased, by comparison to beginning of 80th, and in 1,5 time as compared to the middle of 90th. It is also well-proven that a cardiac infarct is a disease, above all things, masculine population, mainly high-industrial regions. Similar differentiation of morbidity of population testifies to the presence of the territorial accented factors of risk and antirisk.

Key words: cardiac infarct, morbidity, industrial and agroindustrial regions.

УДК:616.36-004 .2-092:575.191

О.В. Колеснікова
ДУ «Інститут терапії ім. Л.Г. Малой АМН України», м. Харків

ЗАЛЕЖНІСТЬ ФЕНОТИПІЧНОГО ПАТЕРНУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ADIPOR1

У статті представлені результати, які свідчать про те, що існує схильність до розвитку НАЖХП у пацієнтів, що мають метаболічні порушення. Це обумовлено достовірною асоціацією алелів і генотипів поліморфного маркера гена ADIPOR1 у пацієнтів НАЖХП. Встановлено, що SNP в промоторі гена ADIPOR1 асоційовано у хворих НАЖХП з підвищеним вмістом жиру в печінці, розвитком інсулінорезистентності, і більш високими рівнями HbA1c та ГГТП. Знання особливостей фенотипу і генотипу хворих НАЖХП необхідно для вибору індивідуального алгоритму лікування.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, адіпоцитокіни, поліморфізм гена ADIPOR1.

Робота виконана в рамках НДР відділу захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту «Розробити способи виявлення та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки на основі вивчення клінічних, фенотипічних особливостей у пацієнтів з метаболічним синдромом», номер державної реєстрації 0110U002879.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) одне з провідних хронічних захворювань печінки в розвинених країнах. Популяційні дослідження показали, що за даними сонографічного дослідження печінки і аутопсії, які проведені протягом 20 років, поширеність НАЖХП становить близько 20% населення в західних країнах, і 15% в східних регіонах. Спостереження за цією категорією пацієнтів підтвердили наявність в них більш високих показників летальності, ніж у загальній популяції. Більше того, значна кількість пацієнтів НАЖХП мають тяжкий фіброз печінки, який через якийсь час має тенденцію до прогресування. Прогресування НАЖХП тісно пов'язується з цукровим діабетом (ЦД-2), ожирінням та метаболічним синдромом [9]. Дослідження в групах пацієнтів НАЖХП продемонстрували зв'язок рівнів адіпоцитокінів сироватки крові з розвитком захворювання. Адіпоцитокіни - група біоактивних протеїнів, які виділені жирової тканини, що впливають на розвиток інсулінорезистентності (ІР). Адипонектин уявляє собою адіпокін, який регулює метаболізм глюкози, ліпідів та процеси запалення. Дослідження на тваринах показали здатність адипонектина інгібувати запальні шляхи і, призводити до припинення атеросклерозу [1]. Низька плазматична концентрація адипонектина пов'язана з ІР у здорових добровольців [10] і є предиктором збільшення ризику розвитку ІР та ЦД-2 [1, 10]. Є повідомлення про те, що рівень адипонектина має позитивний зв'язок з TNF- α , С-реактивним протеїном та холестеринемією ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ) [8]. Зв'язок між адіпоцитокінами і НАЖХП може бути первинним чи вторинним. З одного боку, хворі зі специфічним генетичним патерном можуть мати «особливий» адіпокіновий профіль, що призводить до розвитку НАЖХП. З іншого боку, власне адіпокіновий статус може бути причиною маніфестації ІР за відсутності інших причин [8, 9].

Останні роки з'являються дані щодо впливу адипонектина і його рецепторів на регуляцію метаболізму жирів та вуглеводів, проте, результати досліджень не завжди однозначні. Не так давно були клоновані гени рецепторів адипонектина-1 (ADIPOR1) і -2 (ADIPOR2) [2]. Обидва рецептори опосередковують ефекти глобулярної частини всієї молекули адипонектина. У мишей, експресія mRNA ADIPOR1 в основному виявлена у скелетних м'язах, а найвищі концентрації mRNA ADIPOR2 були знайдені в печінці. На противагу цьому, в тканинах людини найвищі mRNA рівні обох рецепторів були знайдені в скелетних м'язах [3], які позитивно корелюють з інсуліночутливістю, що підтверджено в недавньому дослідженні [4]. Це дає підстави думати про те, що рецептори адипонектина, можливо, також модулюють ІР в людському організмі. Однак, інсулін показав

здатність впливати на експресію рецепторів адипонектину в органах-мішенях, таких як, скелетна мускулатура і печінка. In vivo при зростаючому дефіциті інсуліну, його поповнення пригнічує експресію ADIPOR1 і ADIPOR2, залучаючи до процесу інсулін/фосфоінозид-3-кіназний/Foxo1 шлях [14]. Тому, залишається дискусійним питання щодо асоціації рівня експресії адипонектинових рецепторів і чутливості до інсуліну.

Єдиним підходом до визначення ролі рецепторів адипонектина є вивчення поліморфізму генів рецепторів адипонектину, а також зв'язки його з різними компонентами метаболічного синдрому, особливо, з інсулінорезистентністю (ІР).

Метою роботи було вивчення поліморфізму гена ADIPOR1 у розвитку НАЖХП, в завдання якого входило: виявити фенотипічні особливості пацієнтів НАЖХП в залежності від поліморфізму ADIPOR1; визначити наявність взаємозв'язку між поліморфізмом ADIPOR1 та % жиру в печінці; встановити зв'язок поліморфного гена з основними метаболічними показниками.

Матеріал та методи дослідження. Об'єктом дослідження були 96 осіб НАЖХП, середній вік яких склав $43,6 \pm 3,8$ року, з них 58 чоловіків і 38 жінок. У 82 (85,4%) пацієнтів мала місце надлишкова маса тіла, у 54 - (56,2%) - діагностували порушення вуглеводного обміну у вигляді порушення толерантності до вуглеводів або ЦД-2. Клінічні ознаки артеріальної гіпертензії були виявлені у 52 (54,2%) пацієнтів НАЖХП, дисліпідемії - у 48 (50%), ішемічної хвороби серця - у 34 (35,4%). У переважній більшості обстежених пацієнтів верифіковано наявність метаболічного синдрому, згідно з критеріями IDF, 2005. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Всім пацієнтам, які були включені у дослідження, на підставі проведеної комп'ютерної томографії (КТ) встановлено стеатоз печінки, за критеріями, запропонованими Birnbaum V. et al. (2007) та Kodama Y. et al. (2007). Обчислення кількості вісцерального (ВЖТ), підшкірного жиру (ПЖТ), співвідношення ВЖТ/ПЖТ і сумарної площі жирової тканини в абдомінальній області проводилося в аксіальній площині, проведеної через центр ліній, що з'єднують нижні краю реберної дуги з верхніми передніми клубовими остями за методикою, запропонованої Bum J. et al. (2008).

Для визначення ступеня стеатозу печінки проводилася обчислення індексу Н/Р за допомогою аналізу зображень, отриманих при дослідженні гепатобіліарної системи на ультразвуковому сканері "Phiips-IU" (США), конвексний мультисекторний датчиком 2-5 МГц.

Всі пацієнти вживали менше 20 г/день етанолу, не мали ознак хронічного вірусного В, С, Д гепатиту; аутоімунного і лікарського гепатиту, хвороби Коновалова-Вільсона, ідіопатичного гемохроматозу, вродженою недостатністю $\alpha 1$ -антитрипсину.

Для оцінки функціонального стану печінки проводилося дослідження білкового, пігментного, ферментативного обмінів за стандартними загальноприйнятими методиками. У всіх пацієнтів ферментативним методом на автоаналізаторів "Humalyser" (фірми "Human" - Німеччина) визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ). Вміст холестерину в складі ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald WT з урахуванням вимірювання показника в ммоль / л: $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ / 2,22)$.

Для оцінки вуглеводного обміну досліджували рівень глюкози натщесерце глюкозоксидазним методом, на аналізаторі «Humalyzer». Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) здійснювалося за допомогою набору "Реагент" (Україна) по реакції з тіобарбітуровою кислотою і загального гемоглобіну на спектрофотометрі "Specol-11" (Німеччина). Концентрацію інсуліну натще у сироватці крові визначали імуноферментним методом, за допомогою набору реактивів-«DRG», США. Індекс інсулінорезистентності розраховували за формулою: $НОМА-IR = \text{Інсулін} \times \text{глюкоза} / 22,5$.

Імуноферментним методом проведено визначення рівня адипонектина в сироватці крові

Антропометричні дані використовували для розрахунку% жирової маси тіла (ЖМТ) в організмі [11]. Обчислення% ЖМТ здійснювалося з використанням 4-х компонентної моделі, яка має наступний вигляд: $\% \text{ЖМТ} = 64,5 - 848 / \text{ІМТ} + 0,079 \times \text{вік} - 16,4 \times \text{стать} + 0,05 \times \text{стать} \times \text{вік} + 39,0 \times \text{вік} + 39,0 \times \text{стать} / \text{ІМТ}$, де величина стать має значення 0 для жінок і 1 - для чоловіків, відповідно. Середньоквадратична помилка оцінки ЖМТ становить 5% жирової маси, а коефіцієнт множинної регресії R - 0,86.

Молекулярно-генетичне тестування ДНК виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Геномну ДНК виділяли з лімфоцитів периферичної крові по стандартному протоколу з використанням набору реагентів DIAOM™ DNA Prep Prep 200 (виробництва ТОВ «Лабораторія ІзоГен»). Методичною основою генотипування була тетрапраймерна полімеразна ланцюгова реакція з використанням двох внутрішніх аллель-специфічних праймерів. Метод дозволяє ампліфікувати фрагменти ДНК різної довжини, відповідні альтернативним аллелям. Кожен зовнішній праймер в поєднанні з відповідним йому внутрішнім праймером ініціює ампліфікацію аллель-специфічних фрагментів (337 п.н. - норма і 167 п.н. - мутація). Дизайн олігонуклеотидних праймерів для проведення полімеразної ланцюгової реакції здійснювався за допомогою програми Vector NTI ("Invitrogen") та інформаційного ресурсу NCBI. У даній роботі ПЛР послідовності гена ADIPOR1 666089 проводилася в автоматичному режимі на термоциклерах "Герцік" ("ДНК-технологія"), "GeneAmp® 9700" з 96-ячеечним блоком ("Applied Biosystems") з використанням комерційного набору реактивів GenePak® PCR Core «ІзоГен» відповідно до протоколу фірми-виробника. Детекція ПЛР-продуктів проводилася за допомогою горизонтального електрофорезу в пластині 2,5% агарозному гелю. Одержані результати електрофорезу амплікон оцінювали в прохідному ультрафіолетовому світлі на транслюмінатор

TFP-M/WL ("VILBER LOURMAT"). Фіксування результатів проводилося за допомогою стандартної геледокументувача системи з використанням програмного забезпечення Vitran Photo.

Статистична обробка даних виконувалася за допомогою пакету статистичних програм "STATISTIKA - 6.0", "SPSS 13.0". Розбіжності між порівнюваними показниками були достовірні, якщо значення були більше або дорівнюють 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. У обстежених пацієнтів НАЖХП в порівнянні з контрольною групою репрезентативною за статтю та віком, відзначалися достовірні порушення ліпідного (підвищення загального холестерину - ЗХС, тригліцеридів - ТГ, ліпопротеїдів дуже низької щільності - ХСЛПДНЩ), вуглеводного обміну (підвищення глюкози натщесерце, рівня глікозильованого гемоглобіну - HbA_{1c}), зміни стану ІР (істотне підвищення інсулінемії натщесерце, НОМА-ІР-індексу) і хронічного запалення низької інтенсивності (підвищення С-реактивного протеїну (СРП) та фактора некрозу пухлин- α (TNF- α)), $p < 0,05$. Рівень адипонектину - гормону адипоцитів, котрому притаманні метаболічний, інсуліноміметичний і антиатерогенних ефекти, був істотно знижен у порівнянні з контролем ($7,43 \pm 0,41$ нг / мл проти $10,20 \pm 2,6$ нг / мл, $p < 0,05$). Порівняльний аналіз розподілу частот алелей і генотипів поліморфного гена ADIPOR1 показав асоціацію алелей G і A ($\chi^2 = 5,36$; $p = 0,017$), генотипів G/G, G/A, A/A ($\chi^2 = 7,46$; $p = 0,003$) з розвитком НАЖХП, табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл частот алелей і генотипу поліморфного гена ADIPOR1 в досліджуваній популяції

Алелі і генотипи	Частота алелей і генотипів	Рівень значимості	OR (95% CI)
Алель G	0,641	0,017	0,479 (0,465 - 5,120)
Алель A	0,359		
Генотип G / G	0,396	0,003	(0,317 - 10,83)
Генотип G / A	0,490		
Генотип A / A	0,115		

Отримані дані дозволили проаналізувати основні зміни антропометричних і метаболічних показників в залежності від генотипів поліморфного гена rs6666089 ADIPOR1, табл.2. Виявилось, що носії різних генотипів G/G, G/A, A/A гена rs6666089 ADIPOR1 мають істотні відмінності за показниками антропометрії, вуглеводного обміну і функціональних проб печінки, які, ймовірно, вносять свій внесок у розвиток і прогресування НАЖХП. Звертало увагу достовірне підвищення у гетерозигот GA і гомозигот AA% ЖМТ ($p < 0,028$), рівня мембрано-связуючого ферменту ГГП - маркера кардіоваскулярного ризику ($p < 0,046$), а також HbA_{1c} ($p < 0,034$), порівняно з контрольними значеннями. Враховуючи, що у 80% пацієнтів НАЖХП був знайдений позитивний кореляційний зв'язок між% ЖМТ та% жиру в печінці ($r = +0,49$, $p < 0,0002$), нами проаналізовано% вміст жиру в печінці в залежності від генотипів rs6666089 ADIPOR1.

Представлені дані на рис. 1 свідчать про наявність більшої кількості жиру в печінці у носіїв алелі A гена rs6666089 ADIPOR1. Результати дослідження показали, що у пацієнтів, які є носіями алелі A в однунуклеотидному поліморфізмі (SNP) -8503 G / A в промоторі гена ADIPOR1, розвиток НАЖХП асоційовано з інсулінорезистентністю, підвищенням вмісту жиру в печінці. Ці факти узгоджуються з гіпотезою, про те, що механізм дії адипонектину, ймовірно, включає його прямиї вплив на обмін ліпідів у печінці, в результаті якого знижується кількість жиру в печінці. При цьому, в опублікованих роботах представлені суперечливі результати. Так Staiger з колегами стверджує, що експресія ADIPOR1, корелюють з рівнем інсуліну [12]. Результати, які отримані Damcott підтвердили наявність зв'язку ADIPOR1 з порушенням толерантності до вуглеводів та ЦД-2 [5], тоді, як роботи Wang не довели наявність цього взаємозв'язку [15]. По даним іншого дослідження [11] жоден із SNP в ADIPOR1 не був пов'язан з розвитком ІР та ЦД-2. Результати нашого дослідження узгоджуються з даними N. Stefan [13], яким додатково проведено вивчення гаплотипу, який показав, що останній з алелей -8503 A асоційован з формуванням ІР. Однак, для остаточного визначення ролі цього SNP в регуляції формування НАЖХП необхідне проведення додаткових досліджень в інших популяціях.

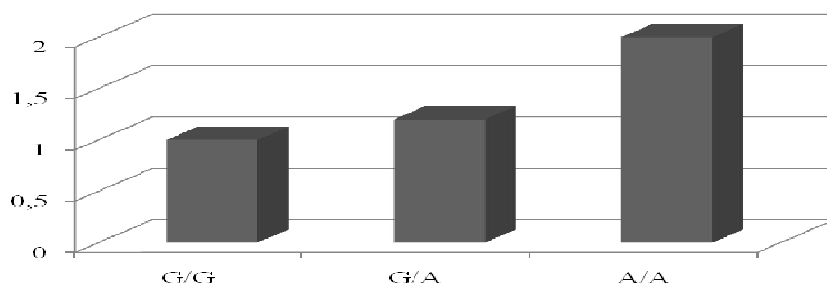


Рис. 1 Розподіл носіїв алелю A гена rs6666089 ADIPOR1 в залежності від % жиру в печінці.

Отримано суперечливі дані про наявність взаємозв'язку між антропометричними даними та ризиком формування НАЖХП. Damcott з колегами не вдалося виявити зв'язок між SNPs та параметрами тіла [5]. У той же час Berner відзначає зв'язок SNP ADIPOR1 з ІМТ та ІТС в дослідженні DPS [2, 11]. У популяції DPS різні генотипи гена

ADIPOR1 асоціювалися з індикаторами центрального ожиріння, що було пов'язано з IP, метаболічним синдромом, поза зв'язку із IMT. У нашому дослідженні SNP в промоторі гена ADIPOR1 було асоційовано з розвитком не тільки IP, але і з підвищеним вмістом жиру в печінці. Відомо, що ектопічне відкладання жиру, зокрема в печінці, вважається головним чинником, який зумовлює розвиток НАЖХП в умовах IP [7, 8]. Отримані нами дані узгоджуються з результатами роботи N. Stefan, а наявність великої кількості жиру в печінці хворих-носіїв алелей - 8503 A, підтверджують гіпотезу, згідно з якою регулювання накопичення жиру в печінці може відображати зв'язок між поліморфізмом та IP [13]. Ймовірно, хворі НАЖХП, носії мінорних генів потребують більш інтенсивної терапії для зменшення стеатозу печінки і поліпшення чутливості до інсуліну.

Таблиця 2

Антропометричні та метаболічні характеристики пацієнтів НАЖХП відповідно з розподілом на генотипи поліморфного гена rs6666089 ADIPOR1, (M ± m)

Показник	ADIPOR1			P
	GG (n = 38)	GA (n = 47)	AA (n = 11)	
Антропометричні показники				
Маса тіла, кг	80,6 ± 2,4	82,8 ± 2,8	90,2 ± 2,6	0,078
ІМТ (кг/м ²)	28,4 ± 1,9	28,9 ± 2,0	33,1 ± 2,2	0,198
ІГС (ум. од.)	0,89 ± 0,08	0,90 ± 0,06	1,2 ± 0,06	0,345
% ЖМТ	30,2 ± 4,8	31,4 ± 5,6	37,6 ± 4,4	0,028
Показники функціонального стану печінки				
АСТ, ммоль / л	0,44 ± 0,03	0,52 ± 0,048	0,62 ± 0,02	0,264
АЛТ, ммоль / л	0,64 ± 0,07	0,72 ± 0,09	0,80 ± 0,06	0,132
ГГТП (ммоль / л)	58,22 ± 11,95	72,40 ± 18,03	108,26 ± 51,60	0,046
Загальний білірубін, мкмоль / л	10,65 ± 0,52	11,10 ± 0,86	11,10 ± 0,86	0,732
Показники вуглеводного обміну				
Глюкоза, ммоль / л	4,96 ± 0,24	5,0 ± 0,43	6,20 ± 0,46	0,250
Інсулін, мкОД / мл	10,73 ± 0,66	12,30 ± 2,40	15,26 ± 1,85	0,168
HbA1c, ммоль / л	5,32 ± 0,19	6,28 ± 0,06	7,43 ± 0,16	0,034
Показники ліпідного обміну				
ЗХС, ммоль / л	5,00 ± 0,18	5,54 ± 0,13	6,12 ± 0,24	0,432
ХС ЛПВЩ, ммоль / л	1,54 ± 0,08	1,57 ± 0,097	1,60 ± 0,07	0,648
ТГ, ммоль / л	1,67 ± 0,11	2,00 ± 0,16	2,86 ± 0,28	0,856
ХС ЛПНЩ, ммоль / л	2,92 ± 0,29	3,08 ± 0,29	2,97 ± 0,21	0,348
ХС ЛПДНЩ, ммоль / л	0,74 ± 0,06	0,76 ± 0,05	0,88 ± 0,07	0,480
Гормон жирової тканини і маркери запалення				
Адипонектин, нг / мл	10,49 ± 0,41	8,79 ± 0,50	7,42 ± 0,36	0,168
TNF-α (пг / мл)	15,70 ± 0,87	16,80 ± 0,46	18,03 ± 0,89	0,186
СРП (мг / л)	9,74 ± 0,35	11,87 ± 0,34	13,28 ± 0,52	0,244

В цілому, можна констатувати, що виділені варіації гена ADIPOR1, які асоційовані з формуванням IP та великим вмістом жиру в печінці у пацієнтів НАЖХП, підтверджують гіпотезу, про те, що адипонектин в організмі людини може регулювати кількість жиру в печінці та чутливість до інсуліну.

Висновок

Схильність до розвитку НАЖХП у пацієнтів, що мають метаболічні порушення, обумовлена достовірною асоціацією алелів і генотипів поліморфного маркера гена ADIPOR1. Отримані дані підтверджують генетичну детермінованість спадковості, яка асоційована з НАЖХП. Визначення загальної генетичної природи при НАЖХП та, пов'язаних з нею ожирінням, ЦД-2, дисліпідемією, дозволить на доклінічному етапі виявляти групи ризику у цієї категорії пацієнтів, проводити профілактику виникнення клінічних проявів НАЖХП, при необхідності уточнювати діагноз за допомогою визначення поліморфних маркерів генів-кандидатів.

Знання особливого фенотипічного паттерну пацієнтів НАЖХП, носіїв А алеля в SNP -8503 G / A, дозволить індивідуалізувати метаболічний статус цих пацієнтів і виробити алгоритм своєчасної адекватної терапії. Така комплексна оцінка необхідна не тільки для запобігання розвитку захворювання, для зниження частоти виникнення ускладнень у вигляді прогресування в цироз печінки і гепатоцелюлярну карциному, а також для поліпшення якості життя цього контингенту хворих.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку повинні базуватися на вивченні ролі генів-кандидатів розвитку НАЖХП на більшому обсязі вибірки, їх зв'язку з різними метаболічними параметрами, що дозволить уточнити роль генів, в т.ч. ADIPOR1 у формування НАЖХП.

Література

1. Adiponectin and its receptors are expressed in bone forming cells / H.S. Berner, S.P. Lyngstadaas, A. Spahr [et al.] // Bone. – 2004. – V. 35ю – P. 842–849.
2. Balmer M.L. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease / M.L.Balmer, J.Joneli, A. Schoepfera // Clinical Science. – 2010. – V. 119. –P. 431–436 .
3. Civitarese A.E. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of type 2 diabetes / A.E.Civitarese, C.P.Jenkinson, D. Richardson // Diabetologia. – 2004. – V. 47. – P. 816–820.
4. Collins S.C. Adiponectin receptor genes: mutation screening in syndromes of insulin resistance and association studies for type 2 diabetes and metabolic traits in UK populations / S.C. Collins, J. Luan, A.J. Thompson // Diabetologia. - 2007. –V. 50. – P. 555–562.
5. Damcott C.M. Genetic variation in adiponectin receptor 1 and adiponectin receptor 2 is associated with type 2 diabetes in the Old Order Amish / C.M. Damcott, S.H. Ott, T.I. Pollin // Diabetes. – 2005. – V. 54. – P. 2245–2250.
6. Hara K. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes / K.Hara, M.Horikoshi, H. Kitazato // Diabetologia. – 2005. – 48: 1307–1314.
7. Hu F.B. Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women / F.B.Hu, A.Doria, T.Li et al. // Diabetes. – 2004. – 53:209–213.
8. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors / T.Kadowaki, T.Yamauchi // Endocr. Rev.– 2005.–26:439 - 451 .
9. Lall C.G. Nonalcoholic fatty liver disease / C.G.Lall, A.M.Aisen, N.Bansal, K.Sandrasegaran // AJR. - 2008. – Vol. 190. - P. 993–1002.
10. Polyzos S.A. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos, J.Kountouras, C. Zavos // Med. Hypotheses.- 2010. - № 74(6). –P. 1089–1090.
11. Siitonen N. Association of sequence variations in the gene encoding adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) with body size and insulin levels. The Finnish Diabetes Prevention Study / N.Siitonen, L.Pulkkinen, U.Mager //Diabetologia. - 2006. – 49: 1795–1805.
12. Staiger H. Expression of adiponectin receptor mRNA in human skeletal muscle cells is related to in vivo parameters of glucose and lipid metabolism / H.Staiger, S.Kaltenbach, K.Staiger // Diabetes. – 2004. – 53:2195–2201.
13. Stefan N. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat / N.Stefan, F.Machicao, H. Staiger // Diabetologia. – 2005. – 48: 2282–2291.
14. Tsuchida A. Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity / A.Tsuchida, T.Yamauchi, Yet Ito // J.Biol. Chem. 2004. – 279.- P.30817–30822.
15. Wang H. Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) as a candidate for type 2 diabetes and insulin resistance / H.Wang, H.Zhang, Y. Jia // Diabetes. – 2004. – 53:2132–2136 .

Резюме

ЗАВИСИМОСТЬ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ПАТТЕРНА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ADIPOR1

Колесникова Е.В.

В статье представлены результаты, которые свидетельствуют о том, что существует предрасположенность к развитию НАЖБП у пациентов, имеющих метаболические нарушения. Это обусловлено достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена ADIPOR1 у пациентов НАЖБП. Установлено, что SNP в промоторе гена ADIPOR1 ассоциирован у больных НАЖБП с повышенным содержанием жира в печени, развитием инсулинорезистентности, и более высокими уровнями HbA1c и ГГТП. Знание особенностей фенотипа и генотипа больных НАЖБП необходимо для выбора индивидуального алгоритма лечения.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, адипоцитокины, полиморфизм гена ADIPOR1.

Стаття надійшла 25.10.2011 р.

DEPENDENS OF PHENOTYPIC PATTERN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON POLYMORPHISM IN GENE ADIPOR1

Kolesnikova O.V.

In article results which testify that have a predisposition to development nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the patients with metabolic infringements are presented. It is caused by authentic association alleles and genotypes of a polymorphic marker of gene ADIPOR1 at NAFLD patient's. It is established that SNP in promoters' gene ADIPOR1 associated at NAFLD patient's with the raised maintenance of liver fat, development of and insulin resistance, and higher levels HbA1c and GGTP. The knowledge of pheno-/genotype features at NAFLD patient's is necessary for a choice of individual algorithm of treatment.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, adipocytokine, polymorphism in gene ADIPOR1.