

# Молекулярно-генетичні чинники ризику неалкогольної жирової хвороби печінки та ожиріння у хворих на артеріальну гіпертензію

Ю.М. Яринич, Л.П. Сидорчук

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Мета дослідження:** проаналізувати роль поліморфних варіантів генів ядерного рецептора  $\gamma 2$  – активатора проліфератора пероксисом (*PPAR- $\gamma 2$* , *Pro12Ala*) та ангіотензин-перетворювального ферменту (*ACE*, *I/D*) в якості можливих чинників ризику неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), абдомінального ожиріння (АО), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ).

**Матеріали та методи.** У проспективному дослідженні взяли участь 96 хворих на НАЖХП, ЕАГ II стадії, 1–2 ступеня, високого і дуже високого ризику із супутнім АО: чоловіків – 40 (41,67%), жінок – 56 (58,33%), середній вік становив 53,70 $\pm$ 5,34 року. Функцію печінки вивчали за активністю органоспецифічних ферментів. Дослідження поліморфізму генів *PPAR- $\gamma 2$*  (*Pro12Ala*) та *ACE* (*I/D*) виконали методом ПЛР. У групу контролю увійшли 50 практично здорових осіб.

**Результати.** Встановлено, що серед хворих на НАЖХП, АО та ЕАГ мешканців Північної Буковини делеція у 16 інтроні гена *ACE* (rs 4646994) у гомозиготному стані зустрічається у 32,29% випадків, що на 14,29% частіше, ніж в осіб контрольної групи ( $\chi^2=3,38$ ;  $p=0,048$ ). Присутність DD-генотипу гена *ACE* підвищує відносний ризик майже удвічі появи як НАЖХП загалом [OR=2,17;  $p=0,048$ ], так і неалкогольного стеатозу печінки зокрема [OR=2,32;  $p=0,038$ ], а також ЦД 2-го типу [OR=3,46;  $p=0,015$ ]. I-алель є протективним щодо появи НАЖХП загалом у популяції [OR=0,46;  $p=0,048$ ], II-генотип асоціює з низьким ризиком АО II і III ступенів [OR=0,24;  $p=0,012$ ] та ЦД 2-го типу [OR=0,19;  $p=0,008$ ].

Розподіл генотипів гена *PPAR- $\gamma 2$*  (rs1801282) у хворих на НАЖХП та практично здорових вірогідно не відрізняється із переважанням Pro-алеля у 3,85 та у 6,14 разу ( $p<0,001$ ). Наявність мінорного Ala-алеля гена *PPAR- $\gamma 2$*  генотипі підвищує відносний ризик появи неалкогольного стеатогепатиту в 1,73 разу [OR=2,67;  $p=0,054$ ], однак відіграє протективну роль щодо появи тяжких ступенів ожиріння [OR=0,29;  $p=0,008$ ]. Носійство гомозиготного Pro-алеля навпаки підвищує ймовірність ожиріння II і III ступенів більше ніж у 3 рази [OR=3,41;  $p=0,016$ ].

**Заключення.** У хворих на есенційну артеріальну гіпертензію наявність DD-генотипу гена *ACE* (rs4646994) є чинником ризику появи як неалкогольної жирової хвороби печінки загалом, так і неалкогольного стеатогепатозу печінки зокрема, а також цукрового діабету 2-го типу. Присутність мінорного Ala-алеля гена *PPAR- $\gamma 2$*  (rs1801282) підвищує відносний ризик появи неалкогольного стеатогепатиту, а за ProPro-генотипу – можливий розвиток ожиріння II і III ступенів.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, гени *PPAR- $\gamma 2$*  (rs1801282), *ACE* (rs 4646994), ризику.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є важливою проблемою сьогодення і розглядається у рамках печінкового компонента метаболічного синдрому (МС), асоційованого з абдомінально-вісцеральним ожирінням (АО), периферійною інсулінорезистентністю (ІР), артеріальною гіпертензією (АГ) та дисліпідемією. Підвищення індексу маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м<sup>2</sup> у 95–100% випадків супроводжується розвитком стеатозу печінки (НАСП) і в 20–47% – неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [1–3]. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу або порушення толерантності до глюкози у 60% пацієнтів поєднуються зі стеатозом печінки, у 15% – із НАСГ [4]. При цьому порушення ліпідного обміну зустрічається в 20–80% випадків, однак стеатоз печінки частіше поєднується з гіпертригліцеридемією, ніж із гіперхолестеринемією [5, 6].

Необхідно зауважити, що ранні діагностичні та клінічні маркери стеатозу, НАСГ, а також прогнозу виникнення їхніх ускладнень або асоційованих коморбідних станів, досліджені недостатньо, що зумовлює необхідність продовження їхнього вивчення. Однією з перспективних методик, на нашу думку, є встановлення молекулярно-генетичних механізмів та предикторів розвитку патології.

**Мета дослідження:** дослідити поліморфні варіанти генів ядерного рецептора  $\gamma 2$  – активатора проліфератора пероксисом (*PPAR- $\gamma 2$* , *Pro12Ala*) та ангіотензин-перетворювального ферменту (*ACE*, *I/D*) в якості можливих чинників ризику НАЖХП, АО, ЦД 2-го типу у хворих на есенційну АГ (ЕАГ).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проспективне дослідження проводили з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини. Клінічний матеріал збирали з вересня 2013 року до квітня 2015 року на базі комунальних медичних установ міських поліклінік № 1 та № 3 (м. Чернівці), а також амбулаторій загальної практики – сімейної медицини Вишницького району Чернівецької області.

У проспективному дослідженні взяли участь 110 хворих на ЕАГ II стадії, 1–2 ступеня, високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику із супутнім АО та НАЖХП, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Етап скринінгу пройшли 96 пацієнтів, серед яких 40 (41,67%) – чоловіків та 56 (58,33%). Середній вік становив 53,70 $\pm$ 5,34 року. У 44 (45,83%) хворих був компенсований ЦД 2-го типу тривалістю від 2 до 7 років. У групу контролю увійшли 50 практично здорових осіб, зіставних за віком (47,99 $\pm$ 8,46 року) та статевим розподілом (60% – жінок, 40% – чоловіків), які не були в родинних стосунках із хворими.

Клінічний діагноз ЕАГ та НАЖХП встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року та Наказу МОЗ України № 826 від 06.11.2014 року [7, 8].

Частота алелей та генотипів генів PPAR-γ2 (rs1801282) та ACE (rs4646994) у хворих на НАЖХП

Генотипи, алелі	НАЖХП, n=96 (%)	Контроль, n=50 (%)	ВШ [95% ДІ]	p
AlaAla, n=6	5 (5,21)	1 (2,0)	2,69 [0,31-23,70]	>0,05
ProAla, n=42	30 (31,25)	12 (24,0)	1,44 [0,66-3,14]	>0,05
ProPro, n=98	61 (63,54)	37 (74,0)	0,61 [0,29-1,30]	>0,05
$\chi^2$ p	$\chi^2=73,78$ p<0,001	$\chi^2=35,52$ p<0,001	-	-
Ala-алель, n=54	40 (20,83)	14 (14,0)	1,62 [0,83-3,14]	>0,05
Pro-алель, n=238	152 (79,17)	86 (86,0)		
$\chi^2$ p	$\chi^2=130,67$ p<0,001	$\chi^2=62,72$ p<0,001	-	-
II, n=5	17 (17,71)	14 (28,0)	0,55 [0,25-1,24]	>0,05
ID, n=30	48 (50,0)	27 (54,0)	0,85 [0,43-1,69]	>0,05
DD, n=61	31 (32,29)	9 (18,0)	2,17 [0,99-5,03]	0,048
$\chi^2$ p	$\chi^2=22,59$ p<0,001	$\chi^2=15,54$ p<0,001	-	-
I-алель, n=40	82 (42,71)	55 (55,0)	1,64 [1,01-2,67]	0,046
D-алель, n=152	110 (57,29)	45 (45,0)		
$\chi^2$ p	$\chi^2=8,17$ p=0,004	$\chi^2=2,0$ p>0,05	-	-

Примітка. ВШ [95% ДІ] – відношення шансів [95% довірчий інтервал].

АО визначали за обводом талії (ОТ) для чоловіків >94 см, для жінок >80 см [9]. Абдомінальний тип ожиріння підтверджували за співвідношенням ОТ/обводу стегон (ОС): у чоловіків >1,0, у жінок >0,85. За ІМТ (співвідношення маси тіла до зросту, піднесеного до квадрату)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, виставляли ожиріння (ОЖ). Обстежені заперечували зловживання алкоголем: для чоловіків – більше 50 г етанолу/тиждень, для жінок – більше 30 г етанолу/тиждень протягом останнього року.

Критерії виключення із дослідження:

- ЕАГ I і III стадій;
- хронічний вірусний гепатит (HBV, HCV, HDV);
- аутоімунний та медикаментозний гепатити, ідіопатичний гемохроматоз;
- вроджена недостатність  $\alpha 1$ -антитрипсину, хвороба Конавалова-Вільсона;
- хронічна хвороба нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <89 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (II–V стадії);
- гостре, чи загострення хронічного запалення будь-якої локалізації протягом останніх 3 міс;
- активна фаза перебігу аутоімунних захворювань;
- гіпотиреоз;
- онкопатологія;
- психічні розлади, що унеможлилювали контакт із пацієнтом.

Математично розраховували тести на фіброзоутворення у печінці (FIB-4, APRI) та циротичні зміни (HALT-C тест). У випадку позитивних тестів хворих вилучали із дослідження.

Усім пацієнтам виконали ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) і нирок, а також еластографію печінки.

Поліморфізм генів PPAR-γ2 (Pro12Ala) (rs1801282) та ACE (I/D) (rs4646994) досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК виділяли із лімфоцитів периферійної венозної крові із застосуванням набору реагентів «ДНК-сорб-В» (RU). ПЛР-реакцію проводили з використанням Таq-ДНК-полімерази та специфічних праймерів [10]. Дискримінацію алелей гена PPAR-γ2 проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції Cse I (HgaI

(«Fermentas®», Литва). Продукти ампліфікації розділяли у горизонтальному електрофорезі у 3% агарозному гелі, концентрованому 4 мкл бромиду етидію, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас 100–1000 пн («СибЭнзим», Росія).

Статистичне оброблення проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз якісних ознак проводили за критерієм  $\chi^2$  (при частотах менше 5 – точний тест Фішера). Асоціація поліморфних варіантів як чинників ризику з розвитком патології оцінювали за величиною відносного ризику (RelR), відношення ризиків (RR) і відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом [95% СІ] з урахуванням критерію  $\chi^2$  (df=1), використовували модель бінарної логістичної регресії. Різницю вважали достовірною за p<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відносна частота генотипів та алелей за поліморфізмом гена PPAR-γ2 (rs1801282) у хворих на НАЖХП та пацієнтів групи контролю вірогідно не відрізнялися (табл. 1). В усіх групах статистично значуще домінує Pro-алель над Ala-алелем: серед пацієнтів – у 3,8 разу ( $\chi^2=130,67$ ; p<0,001), серед практично здорових – у 6,14 разу ( $\chi^2=62,72$ ; p<0,001) відповідно.

У хворих на НАЖХП частіше реєстрували носіїв DD-генотипу та D-алеля гена ACE, ніж у групі контролю – на 14,29% (p=0,048) і 12,29% (p=0,046). Окрім того, серед осіб зі стеатозом достовірно превалюють такі із D-алелем – на 14,58% ( $\chi^2=8,17$ ; p=0,004), тоді як у групі практично здорових навпаки переважає I-алель на 10,0%, за вірогідного превалювання II– та ID-генотипів над DD варіантом у 4,55 разу ( $\chi^2=15,54$ ; p<0,001) (див. табл. 1).

Розподіл генотипів генів PPAR-γ2 (rs1801282) та ACE (rs4646994) відповідав закону очікуваної популяційної рівноваги Hardy-Weinberg (p>0,05).

ОЖ I ступеня діагностували у 26 (27,08%) хворих, ОЖ II ступеня – у 56 (58,33%) осіб, ОЖ III ступеня – у 14 (14,58%) пацієнтів. У 16 (16,67%) осіб реєстрували стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу,

Таблиця 2

**Розподіл поліморфних варіантів гена PPAR-γ2 (rs1801282) у хворих залежно від ступенів ОЖ та виду НАЖХП**

Генотипи гена PPAR-γ2	Вид НАЖХП	Хворі, n=96			χ <sup>2</sup> p
		ОЖ I, n=26 (%)	ОЖ II і III, n=70 (%)	ВШ [95% ДІ]	
AlaAla, n=5	НАСГ, n=1	1 (3,85)	0	-	-
	НАСП, n=4	0	4 (5,71)	-	-
ProAla, n=30	НАСГ, n=8	5 (19,23)	3 (4,29)	2,41 [0,46-12,72]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
	НАСП, n=22	9 (34,62)	13 (18,57)	0,42 [0,08-2,19]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
ProPro, n=61	НАСГ, n=7	3 (11,54)	4 (5,71)	4,31 [0,81-23,02]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
	НАСП, n=54	8 (30,77)	46 (65,71)	0,23 [0,04-1,24]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05

Примітки: НАСП – неалкогольний стеатоз печінки; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; ОЖ I–III – ожиріння I–III ступенів; ВШ [95% ДІ] – відношення шансів [95% довірчий інтервал відношення шансів]; χ<sup>2</sup>, p – вірогідність різниць за критерієм χ<sup>2</sup>.

Таблиця 3

**Розподіл поліморфних варіантів гена ACE (rs4646994) у хворих залежно від ступенів ОЖ та виду НАЖХП**

Генотипи гена ACE	Вид НАЖХП	Хворі, n=96			χ <sup>2</sup> p
		ОЖ I, n=26 (%)	ОЖ II і III, n=70 (%)	ВШ [95% ДІ]	
II, n=17	НАСГ, n=4	3 (11,54)	1 (1,43)	3,50 [0,28-43,16]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
	НАСП, n=13	6 (23,08)	7 (10,0)	0,29 [0,02-3,52]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
ID, n=48	НАСГ, n=8	4 (15,38)	4 (5,71)	4,0 [0,82-19,57]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
	НАСП, n=40	8 (30,77)	32 (45,71)	0,25 [0,05-1,22]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
DD, n=31	НАСГ, n=4	2 (7,69)	2 (2,86)	8,0 [0,80-79,66]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05
	НАСП, n=27	3 (11,54)	24 (34,29)	0,12 [0,01-1,24]	χ <sup>2</sup> <1,0 p>0,05

Примітки: НАСП – неалкогольний стеатоз печінки; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; ОЖ I–III – ожиріння I–III ступенів; ВШ [95% ДІ] – відношення шансів [95% довірчий інтервал відношення шансів]; χ<sup>2</sup>, p – вірогідність різниць за критерієм χ<sup>2</sup>.

у 80 (83,33%) хворих – стеатогепатоз. Відносна частота осіб із ОЖ I ступеня, чи ОЖ II і III ступенів не відрізнялись вагомо ні з урахуванням виду НАЖХП (НАСГ, НАСП), ні залежно від поліморфних варіантів генів PPAR-γ2 (rs1801282) та ACE (rs4646994) (табл. 2, 3).

Поліморфні варіанти гена PPAR-γ2 (rs1801282) як чинники ризику появи НАЖХП та її підвидів, ЕАГ 2-го ступеня, ОЖ II і III ступенів та ЦД 2-го типу в обстеженій популяції наведено у табл. 4. Наявність Ala-алеля у генотипі підвищує відносний ризик появи НАСГ в 1,73 разу [OR=2,67; 95%CI OR=0,95–7,97; p=0,054], однак відіграє протективну роль щодо появи тяжких ступенів ожиріння [OR=0,29; 95%CI OR=0,11–0,75; p=0,008]. Тоді як носійство гомозиготного Pro-алеля навпаки підвищує ймовірність ОЖ II і III ступенів більш, ніж у 3 рази [OR=3,41; 95%CI OR=1,34–8,68; p=0,016].

Аналіз поліморфних варіантів гена ACE (rs4646994) як чинників ризику появи НАЖХП загалом та її підвидів, ЕАГ 2-го ступеня, ОЖ II і III ступенів та ЦД 2-го типу в обстеженій популяції засвідчив (табл. 5), що присутність DD-генотипу підвищує відносний ризик майже удвічі появи як НАЖХП загалом [OR=2,17; 95%CI OR=0,98–5,03; p=0,048], так і НАСП зокрема [OR=2,32; 95%CI OR=0,98–5,47; p=0,038], а також ЦД 2-го типу – у 2,40 разу [OR=3,46; 95%CI OR=1,36–8,83; p=0,015]. Тоді як I-алель проявив свої протективні властивості щодо появи НАЖХП загалом у популяції [OR=0,46; 95%CI OR=0,20–1,0; p=0,048], а наявність II-генотипу гена ACE асоціює з низьким ризиком ОЖ

II і III ступенів [OR=0,24; 95%CI OR=0,08–0,73; p=0,012] та ЦД 2-го типу [OR=0,19; 95%CI OR=0,05–0,71; p=0,008].

Окремими дослідженнями доведено зв'язок Pro12Ala поліморфізму із чутливістю тканин до інсуліну та ризиком розвитку ЦД 2-го типу, змінами ІМТ [11–14], що частково узгоджувалося з отриманими нами результатами за появою ОЖ II і III ступенів у носіїв ProPro-генотипу, однак не асоціювало із тяжкістю АГ та появою ЦД 2-го типу.

За останню декаду накопичено багато даних щодо асоціації I/D поліморфізму гена ACE із розвитком АГ, гіпертрофії лівого шлуночка, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності, захворювань нирок, ІР та судинними ускладненнями ЦД 2-го типу [15–18]. Натомість відомості про зв'язок означеного поліморфізму гена ACE з розвитком АО є обмежені, наявні результати суперечливі [14, 19, 20], а дані щодо асоціації поліморфних варіантів гена ACE (rs4646994) із НАЖХП та її підвидами і супутніми станами отримано нами в Україні вперше.

**ВИСНОВКИ**

Серед хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), ожиріння (ОЖ) та есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) мешканців Північної Буковини делеція у 16 інтроні гена ACE (rs 4646994) у гомозиготному стані зустрічається у 32,29% випадків, що на 14,29% частіше, ніж серед осіб контрольної групи (с<sup>2</sup>=3,38; p=0,048). Присутність DD-генотипу гена ACE підвищує відносний ризик майже удвічі по-

Таблиця 4

Поліморфні варіанти гена PPAR-γ2 (rs1801282) як чинники ризику появи НАЖХП, АГ, ОЖ та ЦД 2-го типу в обстеженій популяції

Генотипи гена PPAR-γ2		RelR	OR	95%CI RR	95%CI OR	p
НАЖХП загалом	12Ala, ProAla	1,40	1,63	0,82-2,40	0,77-3,48	>0,05
	ProPro	0,86	0,61	0,69-1,07	0,29-1,30	>0,05
НАСГ	12Ala, ProAla	1,73	2,67	1,01-2,96	0,95-7,97	0,054
	ProPro	0,65	0,37	0,36-1,15	0,13-1,12	0,07
НАСП	12Ala, ProAla	0,58	0,37	0,34-0,99	0,13-1,12	>0,05
	ProPro	1,54	2,67	0,87-2,74	0,89-7,97	0,09
АГ 2 ст.	12Ala, ProAla	1,56	2,02	0,91-2,70	0,87-4,70	>0,05
	ProPro	0,77	0,49	0,57-1,06	0,21-1,15	>0,05
ОЖ II і III	12Ala, ProAla	0,49	0,29	0,30-0,81	0,11-0,75	0,008
	ProPro	1,69	3,41	1,05-2,71	1,34-8,68	0,016
ЦД 2-го типу	12Ala, ProAla	1,49	1,79	0,82-2,70	0,75-4,30	>0,05
	ProPro	0,83	0,56	0,62-1,10	0,23-1,34	>0,05

Примітка: RelR (relative risk) – відносний ризик; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95%CI RR, OR (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR).

Таблиця 5

Поліморфні варіанти гена ACE (rs4646994) як чинники ризику появи НАЖХП, АГ, ОЖ та ЦД 2-го типу у хворих

Генотипи гена	ACE	RelR	OR	95%CI RR	95%CI OR	p
НАЖХП загалом	II	0,63	0,55	0,34-1,17	0,25-1,24	>0,05
	ID	0,93	0,85	0,67-1,28	0,43-1,69	>0,05
	DD	1,79	2,17	0,93-3,47	0,98-5,03	0,048
	D-алель	1,14	1,81	0,94-1,39	0,80-4,06	>0,05
	I-алель	0,83	0,46	0,68-1,0	0,20-1,0	0,048
НАСГ	II	0,89	0,86	0,34-2,33	0,24-3,11	>0,05
	ID	0,93	0,85	0,53-1,61	0,28-2,63	>0,05
	DD	1,39	1,52	0,49-3,91	0,40-5,81	>0,05
НАСП	II	0,58	0,50	0,30-1,13	0,21-1,17	>0,05
	ID	0,93	0,85	0,66-1,30	0,42-1,73	>0,05
	DD	1,87	2,32	0,96-3,65	0,98-5,47	0,038
ЕАГ 2 ст.	II	0,73	0,68	0,30-1,76	0,24-1,97	>0,05
	ID	0,96	0,92	0,64-1,43	0,41-2,05	>0,05
	DD	1,27	1,42	0,71-2,27	0,60-3,34	>0,05
ОЖ II і III	II	0,33	0,24	0,14-0,76	0,08-0,73	0,012
	ID	1,11	1,24	0,69-1,79	0,50-3,05	>0,05
	DD	1,93	2,48	0,83-4,49	0,84-7,38	0,07
ЦД 2-го типу	II	0,24	0,19	0,07-0,79	0,05-0,71	0,008
	ID	0,93	0,85	0,63-1,37	0,38-1,92	>0,05
	DD	2,40	3,46	1,21-4,74	1,36-8,83	0,015

Примітки: RelR (relative risk) – відносний ризик; OR (Odds Ratio) – відношення шансів; 95%CI RR, OR (confidence interval) – довірчий інтервал відношення ризиків (RR), шансів (OR).

яви як НАЖХП загалом, так і неалкогольного стеатозу печінки зокрема, а також цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [OR=3,46; p=0,015]; II-генотип асоційовано з низьким ризиком ОЖ II і III ступенів [OR=0,24; p=0,012] та ЦД 2-го типу [OR=0,19; p=0,008].

Розподіл генотипів гена PPAR-g2 (rs1801282) у хворих на НАЖХП та практично здорових вірогідно не відрізняється із переважанням Pro-алеля у 3,85 та у 6,14 рази (p<0,001). Наявність мінорного Ala-алеля гена PPAR-g2 у генотипі підвищує відносний ризик появи неалкогольного стеатогепатиту у 1,73 рази

[OR=2,67; p=0,054], однак відіграє протективну роль щодо появи тяжких ступенів ожиріння [OR=0,29; p=0,008]. Носійство гомозиготного Pro-алеля навпаки підвищує ймовірність ОЖ II і III ступенів більше ніж у 3 рази [OR=3,41; p=0,016].

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші наукові пошуки спрямовані на аналіз впливу комбінації генотипів двох генів на появу НАЖХП у хворих на ЕАГ та абдоминального ожиріння, а також зміни ліпідного спектру, адипоцитокінів та системи коагуляції.

**Молекулярно-генетические факторы риска неалкогольной жировой болезни печени и ожирения у больных артериальной гипертензией**  
**Ю.Н. Яринич, Л.П. Сидорчук**

**Molecular-genetic risk factors of non-alcoholic fatty liver disease and obesity in patients with arterial hypertension**  
**Yu.M. Yarynych, L.P. Sydorчук**

**Цель исследования:** проанализировать роль полиморфных вариантов генов ядерного рецептора  $\gamma 2$  – активатора пролифератором пероксисом (PPAR- $\gamma 2$ , Pro12Ala) и ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D) в качестве возможных факторов риска неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), абдоминального ожирения (АО), сахарного диабета (СД) 2-го типа у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

**Материалы и методы.** В проспективном исследовании приняло участие 96 больных НАЖБП, ЭАГ II стадии, 1–2 степени, высоко-го и очень высокого риска с сопутствующим АО: мужчин – 40 (41,67%), женщин – 56 (58,33%), средний возраст составил 53,70±5,34 года. Функцию печени изучали по активности органоспецифических ферментов. Исследование полиморфизма генов PPAR- $\gamma 2$  (Pro12Ala) и ACE (I/D) выполнили методом ПЦР. В группу контроля вошли 50 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Установлено, что среди больных НАЖБП, АО и ЭАГ жителей Северной Буковины деляция в 16 интроне гена ACE (rs 4646994) в гомозиготном состоянии встречается в 32,29% случаев, что на 14,29% чаще, чем среди лиц контрольной группы ( $\chi^2=3,38$ ;  $p=0,048$ ). Присутствие DD-генотипа гена ACE повышает относительный риск почти вдвое появления как НАЖБП в целом [OR=2,17;  $p=0,048$ ], так и неалкогольного стеатоза печени в частности [OR=2,32;  $p=0,038$ ], а также СД 2-го типа [OR=3,46;  $p=0,015$ ]. I– аллель является протективным относительно появления НАЖБП общей популяции [OR=0,46;  $p=0,048$ ], II-генотип ассоциирует с низким риском АО II и III степеней [OR=0,24;  $p=0,012$ ] и СД 2-го типа [OR=0,19;  $p=0,008$ ].

Распределение генотипов гена PPAR- $\gamma 2$  (rs1801282) у больных НАЖБП и практически здоровых достоверно не отличается с преобладанием Pro-аллеля в 3,85 и в 6,14 раза ( $p<0,001$ ). Наличие минорного Ala-аллеля гена PPAR- $\gamma 2$  в генотипе повышает относительный риск появления неалкогольного стеатогепатита в 1,73 раза [OR=2,67;  $p=0,054$ ], однако выполняет протективную роль относительно появления тяжелых степеней ожирения [OR=0,29;  $p=0,008$ ]. Носительство гомозиготного Pro-аллеля наоборот повышает вероятность развития АО II и III степеней более чем в 3 раза [OR=3,41;  $p=0,016$ ].

**Заключение.** У больных эссенциальной артериальной гипертензией наличие DD-генотипа гена ACE (rs4646994) является фактором риска развития как неалкогольной жировой болезни печени в целом, так и неалкогольного стеатогепатоза печени в частности, а также сахарного диабета 2-го типа. Присутствие минорного Ala-аллеля гена PPAR- $\gamma 2$  (rs1801282) повышает относительный риск появления неалкогольного стеатогепатита, а ProPro-генотипа – риск развития АО II и III степеней.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гены PPAR- $\gamma 2$  (rs1801282), ACE (rs 4646994), риски.

**The objective:** to analyze the role of polymorphic variants of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma 2$  (PPAR- $\gamma 2$ , Pro12Ala) and angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D) genes as possible causative risk factors of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), Abdominal Obesity (AO), Diabetes Mellitus type 2 (DM 2) in essential arterial hypertension (EAH) patients.

**Materials and methods.** 96 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), EAH II stage, of 1–2 degrees of blood pressure, high and very high risk with concomitant AO participated in the research: 41,67% (40) men and 58,33% (56) women, the average age was 53,70±5,34 years. The function of the liver was studied by the activity of organ-specific enzymes. The polymorphism of PPAR- $\gamma 2$  (Pro12Ala) and ACE (I/D) genes were studied by the PCR-based method. The control group included 50 practically healthy subjects.

**Results.** Among the residents of the Northern Bukovyna suffering from NAFLD, AO and EAH the deletion in the 16th intron of the ACE (rs 4646994) gene in the homozygous condition occurs in 32,29% of cases, which is by 14,29% more frequently than in the control group subjects ( $\chi^2=3,38$ ;  $p=0,048$ ). The DD genotype presence of the ACE gene almost double increases the relative risk of NAFLD in general [OR=2,17;  $p=0,048$ ] and non-alcoholic liver steatosis in particular [OR=2,32;  $p=0,038$ ], as well as CD2 type [OR=3,46;  $p=0,015$ ].

The PPAR- $\gamma 2$  (rs1801282) gene genotypes distribution between patients with NAFLD and control group subjects didn't significantly differ with the prevalence of Pro-alleles 3,85 and 6,14 times ( $p<0,001$ ). The minor Ala-allele presence of the PPAR- $\gamma 2$  gene (rs1801282) in the genotype increases the relative risk of non-alcoholic steatohepatitis 1.73 times [OR=2,67;  $p=0,054$ ], however, plays a protective role in the severe obesity degrees appearance [OR=0,29;  $p=0,008$ ]. The homozygous Pro-allele carrier, on the contrary, increases the likelihood of AO II and III degrees more than 3 times [OR=3,41;  $p=0,016$ ].

**Conclusion.** The presence of DD-genotype of the ACE (rs4646994) gene in patients with EAH is a risk factor of NAFLD in general and non-alcoholic liver steatosis in particular, as well as DM 2. The presence of the minor Ala allele of PPAR- $\gamma 2$  gene (rs1801282) increases the relative risk of non-alcoholic steatohepatitis, and the ProPro-genotype increases the chances for AO II and III degree appearance.

**Key words:** Non-alcoholic Fatty Liver Disease, ACE (rs4646994) and PPAR- $\gamma 2$  (rs1801282) genes, risks.

**Сведения об авторах**

**Сидорчук Лариса Петровна** – Кафедра семейной медицины ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (0372) 54-73-13

**Яринич Юлия Николаевна** – Кафедра семейной медицины ВГУЗУ «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (0372) 54-73-13

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ**

1. Павлов Ч.С. Неалкогольна жировая хвороба печінки в клініці внутрішніх хвороб / Ч.С. Павлов, Д.В. Глушенков, М.А. Буліченко, А.В. Воробійов // Ел ресурс: <http://mediclab.com.ua/index.php?newsid=15447>. – 2017.
2. Almeda-Valdés P. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / P. Almeda-Valdés, D. Cuevas-Ramo, C.A. Aguilar-Salinas // Ann. Hepatol. – 2009. – (Suppl. 1). – S18–S24.
3. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease Be Included in the Definition of Metabolic Syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects/ G. Musso, R. Gambino, V. Simona [et al.] // Diabetes Care March. – 2008. – № 31. – P. 562–568.
4. Бабак О.Я. Вплив тиреоїдної дисфункції на перебіг артеріальної гіпертензії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / О.Я. Бабак, С.М. Тельнова // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 2 (82). – С. 97–102.
5. Особливості молекулярних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / А.А. Чумак, Л.М. Овсяннікова, А.В. Кубашко [та ін.] // Укр. Медичний часопис. – 2013. – № 6 (98). – Ел. ресурс: <http://www.umj.com.ua/article/69301/osoblivosti-molekulyarnix-mexanizmv-rozvitku-nealkogolnoi-zhirovoi-xvorobi-pechinki>
6. Leuschner U. Internistisches Facharztzentrum Stresemannallee 3D 50596 Frankfurt am Main 3rd revised edition / U. Leuschner. – Frankfurt am Main, 2004. – CD-RW 700 Mb.
7. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, при хронічних неінфекційних гепатитах». «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної

- (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит», «Неалкогольна жирова хвороба печінки», «Адапована клінічна настанова, заснована на доказах». – К.: МОЗ. – 2014; 29–55. Доступно: [http://www.dec.gov.ua/mtd/\\_nealk\\_steagepatyt.html](http://www.dec.gov.ua/mtd/_nealk_steagepatyt.html)
8. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. – К.: МОЗ, 2012; 108 (1).
9. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task force on Practice Guidelines and The Obesity Society/ M.D. Jensen, D.N. Ryan., C.M. Apovian [et al.]/ Circulation, 2013. OnlineVersion: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>
10. Яринич Ю.М. Асоціація поліморфізму генів ACE (I/D) та PPAR-G2 (PRO12ALA) із розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння / Ю.М. Яринич, Л.П. Сидорчук // Буковинський медичний вісник. Т. 21, № 3 (83). – С. 131–140. DOI: 10.24061/2413-0737.XX1.3.83.2017.106.
11. Insulin resistance changes in obese hypertensive patients under the influence of treatment depending on ACE (I/D), PPAR-g2 (Pro12Ala) genes polymorphism / L. Sydorчук, A. Sokolenko, A. Sydorчук [et al.] // The Pharma Innovation Journal. – 2015. – Vol. 3 (12). – P. 57–63.
12. Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa / Zeld Vergotine, Y. Yako Yandiswa, P. Kengne Andre [et al.] // BMC Genet. – 2014. – Vol. 15. – P. 10. – Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900266/>
13. PPARg2 Pro12Ala and ADAMTS9 rs4607103 as «insulin resistance loci» and «insulin secretion loci» in Italian individuals. The GENFIEV study and the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 4 / M. Trombetta, S. Bonetti, M.L. Boselli [et al.] // Acta Diabetol. – 2013. – Vol. 50 (3). – P. 401–408.
14. Insulin resistance in patients with arterial hypertension and abdominal obesity depending on ACE and PPAR-r2 genes polymorphism: a new opinion concerning an old problem / L.P. Sydorчук, A.A. Sokolenko, A.R. Sydorчук [et al.]/ The New Armenian Medical Journal. – 2015. – Vol. 9, № 2. – P. 43–51.
15. Дзяк Г.В. Роль поліморфізму гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией / Г.В. Дзяк, Н.Г. Горюченко, Т.В. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 31–37.
16. Combined effects of ACE (I/D) and eNOS (894T>G) genes polymorphism in patients with arterial hypertension in the realization of molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy / L.P. Sydorчук, I.Y. Gaborec, A.R. Sydorчук [et al.] // The New Armenian Med. J. – 2013. – Vol. 7, N 2. – P. 44–54. – Режим доступу <http://www.ysmu.am/am/media/new-armerian-medical-journal/826-namj-vol-7-no-2>
17. Rudnicki M. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease / M. Rudnicki, G. Mayer // Pharmacogenomics. – 2009. – Vol. 10 (3). – P. 463–476.
18. Yu Z.Y. Meta-analysis of the relationship between ACE I/D gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy / Z.Y. Yu, L.S. Chen, L.C. Zhang, T.B. Zhou // Nephrology (Carlton). – 2012. – Vol. 17 (5). – P. 480–487.
19. Eisenmann C. Joey. ACE I/D genotype, adiposity, and blood pressure in children. / C. Joey Eisenmann, A. Mark Sarzynski, Kim Glenn // Cardiovascular Diabetology. – 2009. – Vol. 8. – P. 14.
20. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphisms and Obesity: An Examination of Three Black Populations / Kramer Holly, Wu Xiaodong, Kan Donghui [et al.] // Obesity Research J. – 2012. – Vol. 13, Issue 5. – P. 823–828.

Статья поступила в редакцию 14.11.17