

## ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА PRO12ALA PPAR- $\gamma$ 2 У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ, АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ОЖИРІННЯ

©Ю. М. Яринич

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**РЕЗЮМЕ.** На сьогодні є багато суперечливих відомостей про роль поліморфізму генів сімейства PPAR- $\gamma$ 2 у розвитку метаболічного синдрому, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії (АГ) та ожиріння.

**Мета** – проаналізувати частоту алелів і генотипів Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$ 2 у структурі хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, обтяженою абдомінальним ожирінням (АО).

**Матеріал і методи.** У 96 хворих на НАЖХП у поєднанні із есенціальною АГ II стадії та АО 1–2 ступенів виконали дослідження Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$ 2 методом ПРЛ. Чоловіків було 41,67 %, жінок – 58,33 %. Середній вік хворих становив (53,70 $\pm$ 5,34) років. Групу контролю склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком (47,99 $\pm$ 8,46 років) та статевим розподілом (60 % жінок, 40 % чоловіків), які не були у родинних стосунках із хворими.

**Результати.** Серед обстежених стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу реєстрували у 16,67 % (16) хворих, у 83,33 % (80) випадків виявили стеатогепатоз. 27,08 % (26) осіб мали АО I ступеня, 58,33 % (56) осіб – АО II ступеня, 14,58 % (14) пацієнтів – АО III ступеня.

Загалом, як серед осіб групи контролю, так і серед хворих, переважав Pro-алель у 6,14 і 3,85 рази ( $p < 0,001$ ) відповідно, без вірогідної різниці у частоті окремих генотипів. Однак у осіб групи контролю вірогідно частіше реєстрували дикий Pro-алель, рідше Ala-алель, ніж у хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, АО I ступеня на 16,77% ( $\chi^2=5,06$ ,  $p=0,024$ ). Частота алелів та генотипів гена PPAR- $\gamma$ 2 (rs1801282) між хворими на стеатогепатит і стеатогепатоз вірогідно не відрізнялась. Однак відносна частота осіб із AlaAla- і ProAla-генотипами і, відповідно, із Ala-алелем була вірогідно більшою у хворих на стеатогепатит, ніж у контролі – на 30,25 % ( $\chi^2=4,99$ ;  $p=0,025$ ) і 17,25 % ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,028$ ). Натомість, відносна частота осіб із ProPro-генотипом та Pro-алелем, навпаки, була меншою, ніж у контролі, на 30,25 % ( $p=0,025$ ) і 17,25 % ( $p=0,028$ ).

**Висновки.** Ala-алель гена PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala) асоціюється із більшою частотою стеатогепатиту у хворих на АГ та АО.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неалкогольна жирова хвороба печінки; ген PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala), артеріальна гіпертензія, ожиріння.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це спектр захворювань від простого стеатозу до клінічно значущих неалкогольного стеатогепатиту та цирозу печінки, для яких характерні процеси запалення і фіброзу. НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням та інсулінорезистентністю [1].

Паралельно із збільшенням поширеності в популяції ожиріння та цукрового діабету [2] частота НАЖХП різко зросла. На сучасному етапі вважають, що НАЖХП є найпоширенішою причиною захворювань печінки у Західній Європі [3–5]. При вивченні поширеності НАЖХП в країнах Європи та Північної Америки встановлено, що цей показник коливається від 20 до 30 % у різних країнах [6, 7] та зростає до 90 % за умови розвитку патологічного ожиріння [8].

За наявності НАЖХП ризик розвитку цукрового діабету 2 типу підвищується у 2 рази, а серцево-судинних захворювань – у 1,4–2 рази [9]. Крім того, серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смерті серед пацієнтів із НАЖХП. Проаналізовано кількість випадків смерті пацієнтів від поєднаної патології серцево-судинної системи та НАЖХП, на яку припадає 25 %,

та поєднання серцево-судинної патології з іншими захворюваннями печінки – 13 % [10].

Однак, оскільки тільки у деяких пацієнтів з НАЖХП розвиваються більш ускладнені форми неалкогольного стеатогепатиту, можна припустити, що прогресування захворювання має комплексну етіологію та залежить від взаємодії певних чинників і наявності генетичної схильності [4, 11].

На сьогодні є багато суперечливих відомостей про роль поліморфізму генів сімейства PPAR- $\gamma$ 2 у розвитку метаболічного синдрому, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії (АГ), ожиріння тощо. Однак відомості щодо асоціації даного Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$ 2 із появою неалкогольної жирової хвороби печінки обмежені.

**Метою** нашого дослідження було проаналізувати частоту алелів і генотипів Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$ 2 у структурі хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, обтяженою абдомінальним ожирінням (АО).

**Матеріал і методи дослідження.** У 96 хворих на НАЖХП у поєднанні із есенціальною АГ II стадії та АО 1–2 ступенів виконали дослідження Pro12Ala поліморфізму гена PPAR- $\gamma$ 2 методом ПРЛ. Чоловіків було 41,67 %, жінок – 58,33 %. Се-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

редній вік хворих становив (53,70±5,34) років. Групу контролю склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком (47,99±8,46 років) та статтю (60 % жінок, 40 % чоловіків), які не були у родинних стосунках із хворими.

**Результати й обговорення.** Серед обстежених стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу реєстрували у 16,67 % (16) хворих, у 83,33 % (80) випадків виявили стеатогепатоз. 27,08 % (26) осіб мали АО I ступеня, 58,33 % (56) осіб – АО II ступеня, 14,58 % (14) пацієнтів – АО III ступеня.

Розподіл генотипів гена *PPAR-γ2* (rs1801282) у обстежених відповідав популяційній рівновазі Hardy–Weinberg. Загалом, як серед осіб групи контролю, так і серед хворих переважав Про-алель, у 6,14 і 3,85 рази (p<0,001) відповідно, без вірогідної різниці у частоті окремих генотипів. Однак у осіб групи контролю вірогідно частіше реєстрували дикий Про-алель, рідше Ала-алель,

ніж у хворих на НАЖХП із есенціальною АГ, АО I ступеня, на 16,77 % ( $\chi^2=5,06$ , p=0,024). Частота алелів та генотипів гена *PPAR-γ2* (rs1801282) у хворих на стеатогепатит і стеатогепатоз вірогідно не відрізнялась. Однак відносна частота осіб із АлаАла- і ПроАла-генотипами і, відповідно, із Ала-алелем була вірогідно більшою серед хворих на стеатогепатит, ніж у контролі – на 30,25 % ( $\chi^2=4,99$ ; p=0,025) і 17,25 % ( $\chi^2=4,85$ ; p=0,028). Натомість, відносна частота осіб із ПроПро-генотипом та Про-алелем, навпаки, була меншою, ніж у контролі, на 30,25 % (p=0,025) і 17,25 % (p=0,028).

**Висновки.** Ала-алель гена *PPAR-γ2* (Pro12Ala) асоціює із більшою частотою стеатогепатиту у хворих на АГ та АО.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальше вивчення генетичного компонента для встановлення корелятивних зв'язків між НАЖХП, ожирінням та наявністю цукрового діабету.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Thorand B. Associations between leptin and leptin/adiponectin ratio and incident type 2 diabetes in middle-age men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg study 1984–2002 / B. Thorand, A. Zeirer, J. Baumert et al. // *Diabetic Medicine*. – 2010. – Vol. 27. – P. 1004–1011.

2. Vuppalanchi R. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management / R. Vuppalanchi, N. Chalasani // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 306–317.

3. deAlwis N. M. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / N. M. de Alwis, C. P. Day // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (Suppl. 1). – P. 104–112.

4. Petta S. Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future / S. Petta, C. Muratore, A. Craxi // *Dig. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 41. – P. 615–625.

5. Dowman J. K. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / J. K. Dowman, J. W. Tomlinson, P. N. Newsome // *QJM*. – 2010. – Vol. 103. – P. 71–83.

6. Day C. P. From fat to inflammation / C. P. Day // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130. – P. 207–210

7. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. D. Browning, L. S. Szczepaniak, R. Dobbins [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 1387–1395.

8. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 44–52.

9. Machado M. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery / M. Machado, P. Marques-Vidal // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 600–606.

10. Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53 (5) – P. 1773.

11. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L. A. Adams, J. F. Lymp, J. St. Sauver [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129(1) – P. 113–121.

#### REFERENCES

1. Thorand, B., Zeirer, A., & Baumert et al., J. (2010). Associations between leptin and leptin/adiponectin ratio and incident type 2 diabetes in middle-age men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg study 1984–2002. *Diabetic Medicine*, 27, 1004–1011.

2. Vuppalanchi, R., & Chalasani, N. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology*, 49, 306–317.

3. de Alwis, N.M., & Day, C.P. (2008). Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J. Hepatol.*, 48 (1), 104–112.

4. Petta, S., Muratore, C., & Craxi, A. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: the present and the future. *Dig. Liver Dis.*, 41, 615–625.

5. Dowman, J.K., Tomlinson, J.W., & Newsome, P.N. (2010). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*, 103, 71–83.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

6. Day, C.P. (2006). From fat to inflammation. *Gastroenterology*, 130, 207-210.

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

8. Bedogni, G., Miglioli, L., & Masutti, F. (2005). Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*, 42, 44-52.

9. Machado, M., & Marques-Vidal, P. (2006). Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.*, 45, 600-606.

10. Musso, G., Gambino, R., & Cassader, M. (2011). Need for a three-focused approach to nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 53 (5), 1773.

11. Adams, L.A., Lymp, J.F., & Sauver, J. St. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 129 (1), 113-121.

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА PRO12ALA PPAR- $\gamma$ 2 У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ

©Ю. Н. Яринич

*ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы*

**РЕЗЮМЕ.** Сегодня существует много противоречивых сведений о роли полиморфизма генов семейства PPAR- $\gamma$ 2 в развитии метаболического синдрома, дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ) и ожирения.

**Цель** – проанализировать частоту аллелей и генотипов Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 в структуре больных НАЖХП с эссенциальной АГ, отягощенной абдоминальным ожирением (АО).

**Материал и методы.** У 96 больных НАЖХП в сочетании с эссенциальной АГ II стадии и АО 1–2 степени выполнили исследования Pro12Ala полиморфизма гена PPAR- $\gamma$ 2 методом ПЦР. Мужчин было 41,67 %, женщин – 58,33 %. Средний возраст больных составил (53,70 $\pm$ 5,34) лет. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту (47,99 $\pm$ 8,46 лет) и полу (60 % женщин, 40 % мужчин), которые не были в родстве с больными.

**Результаты.** Среди обследованных стеатогепатит с минимальной активностью мезенхимально-воспалительного процесса регистрировали у 16,67 % (16) больных, в 83,33 % (80) случаев обнаружили стеатогепатоз. 27,08 % (26) больных имели АО I степени, 58,33 % (56) больных – АО II степени, 14,58 % (14) пациентов – АО III степени.

В общем, как среди лиц группы контроля, так и среди больных преобладал Pro-аллель в 6,14 и 3,85 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно, без достоверной разницы в частоте отдельных генотипов. Однако у лиц группы контроля достоверно чаще регистрировали дикий Pro-аллель, реже Ala-аллель, чем у больных НАЖХП с эссенциальной АГ, АО I степени на 16,77 % ( $\chi^2 = 5,06$ ,  $p = 0,024$ ). Частота аллелей и генотипов гена PPAR- $\gamma$ 2 (rs1801282) между больными со стеатогепатитом и стеатогепатозом достоверно не отличалась. Однако относительная частота лиц с AlaAla- и ProAla-генотипами и, соответственно, с Ala-аллелем была достоверно большей у больных стеатогепатитом, чем в контроле – на 30,25 % ( $\chi^2 = 4,99$ ;  $p = 0,025$ ) и 17,25 % ( $\chi^2 = 4,85$ ;  $p = 0,028$ ). Зато относительная частота лиц с ProPro-генотипом и Pro-геном, наоборот, была меньше, чем в контроле, на 30,25 % ( $p = 0,025$ ) и 17,25 % ( $p = 0,028$ ).

**Выводы.** Ala-аллель гена PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala) ассоциирует с большей частотой стеатогепатита у больных АГ и АО.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неалкогольная жировая болезнь печени; ген PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala); артериальная гипертензия; ожирение.

## PRO12ALA PPAR- $\gamma$ 2 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC LIVER DISEASE, ARTERIAL HYPERTENSION AND EXPOSURE

©Yu. N. Yarynych

*State Medical University "Bukovyna State Medical University", Chernivtsi*

**SUMMARY.** Today, there is a lot of controversial information on the role of PPAR- $\gamma$ 2 gene polymorphisms in the development of metabolic syndrome, dyslipidemia, arterial hypertension (hypertension), and obesity.

**The aim** – to analyze the frequency of alleles and genotypes of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- $\gamma$ 2 gene in the structure of patients with NAGHP with essential AG, burdened with abdominal obesity (AO).

**Material and Methods.** In 96 patients with NAGHP in combination with the essential AG II stage and AO 1-2 degrees performed the study of Pro12Ala polymorphism of the PPAR- $\gamma$ 2 gene by PCR. Men were 41.67 %, women – 58.33 %. The average age of patients was (53.70 $\pm$ 5.34) years. The control group consisted of 50 practically healthy subjects, comparable in age (47.99 $\pm$ 8.46 years) and sex (60 % women, 40 % men) who were not related to the patients.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, ювілеї

**Results.** Among the examined steatohepatitis with the minimum activity of the mesenchymal-inflammatory process, 16.67 % (16) patients were registered, and in 83.33% (80) of cases steatohepatosis was detected. 27.08 % (26) persons had AO I degree, 58.33 % (56) people – AO II degree, 14.58 % (14) patients – AO III degree.

In general, both among the control group and among patients, the Pro-allele was dominated by 6.14 and 3.85 times ( $p < 0.001$ ), respectively, without a significant difference in the frequency of individual genotypes. However, in the control group, the wild Pro-allele, less often Ala-allele, was significantly more frequent than in the patients with NAGHP with essential AG, AO I degree in 16.77% ( $\chi^2 = 5.06$ ,  $p = 0.024$ ). The frequency of alleles and genotypes of the *PPAR- $\gamma$ 2* gene (rs1801282) between patients with steatohepatitis and steatohepatose was not significantly different. However, the relative frequency of individuals with AlaAla- and ProAla-genotypes and, respectively, with the Ala-allele was significantly higher in patients with steatohepatitis than in the control – by 30.25% ( $\chi^2 = 4.99$ ;  $p = 0.025$ ) and 17,25% ( $\chi^2 = 4.85$ ;  $p = 0.028$ ). However, the relative frequency of persons with ProPro-genotype and Pro-genome per revolution was less than in control by 30.25% ( $p = 0.025$ ) and 17.25% ( $p = 0.028$ ).

**Conclusions.** The Ala-allele of the *PPAR- $\gamma$ 2* gene (Pro12Ala) is associated with a higher incidence of steatohepatitis in patients with hypertension and AO.

**KEY WORDS:** non-alcoholic fatty liver disease; gene *PPAR- $\gamma$ 2* (Pro12Ala); arterial hypertension; obesity.

Отримано 08.02.2018