



УДК 613.25:616.36-003.826]-036-07-092:575.113.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216713>

Шипулін В.П.¹, Руденко М.М.¹, Коляда О.К.², Мельник Н.Г.¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Лабораторія Diagen, м. Київ, Україна

Клініко-генетичні особливості пацієнтів з ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки

For citation: Gastroenterologia. 2020;54(4):247-252. doi: 10.22141/2308-2097.54.4.2020.216713

Резюме. Актуальність. Нині важливе значення в патогенезі ожиріння і неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) надається поліморфізму rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 (гамма-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом). Однак в українській популяції хворих з поєднаною патологією не вивчені клініко-лабораторні особливості пацієнтів з цим поліморфізмом. **Мета** — дослідити клініко-лабораторні особливості хворих на ожиріння та НАЖХП залежно від rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ 2. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 123 пацієнти з 1–3 ступенем ожиріння та НАЖХП. Усім пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, а також антропометричні вимірювання, лабораторне та інструментальне обстеження (у тому числі ультразвукова стеатометрія). **Результати.** У хворих на ожиріння та НАЖХП з генотипами CG та GG rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 виявлено вірогідно вищі показники індексу маси тіла ($p = 0,03$), глюкози ($p = 0,02$), інсуліну ($p < 0,0001$) та С-пептиду натще ($p = 0,02$), АЛТ ($p = 0,04$), гамма-глутамілтранспептидази ($p < 0,0001$), загального холестерину ($p = 0,03$), тригліцеридів ($p = 0,002$), холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($p = 0,004$), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності ($p = 0,001$), коефіцієнта атерогенності ($p < 0,0001$), а показники контрольованого параметра згасання ($p = 0,002$), стимульованого інсуліну ($p < 0,0001$), сечової кислоти ($p = 0,008$) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності ($p < 0,0001$) виявилися вірогідно нижчими порівняно з CC-генотипом. **Висновки.** В українській популяції хворих з поєднаним перебігом ожиріння та НАЖХП у носіїв алелі G rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 виявлено вірогідні метаболічні відмінності, які можуть бути пов'язані з захистом від розвитку стеатозу та цукрового діабету 2 типу, але водночас підвищують серцево-судинний ризик.

Ключові слова: ультразвукова стеатометрія; контрольований параметр згасання; rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізм гена PPAR- γ 2

Вступ

У розвитку неінфекційних захворювань, зокрема цукрового діабету (ЦД) 2 типу та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), особливу роль відіграє такий біологічний фактор ризику, як ожиріння. Ожиріння є мультифакторіальним захворюванням, що характеризується поєднанням негативних наслідків урбанізації (нерациональне харчування та низька фізична активність) і «ощадливого» генотипу [1].

У класифікації ожиріння розглядаються два основні генетичні варіанти: моногенне та полігенне (звичайне) ожиріння. Моногенне ожиріння асоційоване з мутацією

в одному гені або місці в хромосомі та зустрічається достатньо рідко. Звісно, схильність до звичайного ожиріння є найбільш складним питанням, адже кожна окрема алель, асоційована з огрядним фенотипом, буде мати незначний вплив, а комбінація їх варіантів — додатковий вплив. Так, поєднаний ефект дії множинних варіантів різних генів буде кількісною характеристикою полігенного успадкування. На сьогодні знайдено більше 120 генів, які беруть участь в регуляції маси тіла [2–4]. Серед них особливе місце займають одонуклеотидні поліморфізми (ОНП), що знаходяться в генах FTO, MC4R, MC3R, POMC, LEP, LEPR, PLIN1, APOA5, LIPC,

© «Гастроентерологія» / «Гастроэнтерология» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Мельник Н.Г., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: nataliya.g.melnyk@gmail.com, контактний телефон: +38 (067) 656-13-95.

For correspondence: N.H. Melnyk, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: nataliya.g.melnyk@gmail.com, contact phone: +38 (067) 656-13-95.

FABP2, IN-SIG2, IRS1, GIPR, ADBR2, ADRB3, UCP1, RETN, ADIPOQ, IL6, PPAR- γ , TCF7L2 та CLOCK або поруч із ними і торкаються зменшення маси тіла [5, 6].

Крім цього, очевидною є генетична складова в патогенезі НАЖХП [7–9]. Loobma et al. (2015) [10] стверджують, що приблизно половина від вмісту внутрішньопечінкового жиру пояснюється генетичними причинами, тому пошук факторів ризику прогресії НАЖХП в першу чергу звернений до ОНП деяких генів.

Це поліморфізми генів, що пов'язані з метаболізмом жирів в печінці, — PEXT, MTTR, APOC3, FABP2, DGAT, ACSL4, ADRB3, ADRB 2, LIPC, APOE, CLOCK, ENPP1, IRS 1, ADIPOQ, а також гени, що пов'язані з чутливістю до інсуліну, — PPAR- α , PPAR- γ 2, PPAR γ C1A, TCF7L2, GSKR, MC4R, SPINK 1, LEPR, LEP, поліморфізми генів, що також причетні до НАЖХП та сприяють оксидативному стресу, або гени, що кодуєть цитокіни TNF, IL6, CD 14, SOD2, HFE, ABCB11, CFTR/MRP [11]. Проте зведені висновки досліджень генів-претендентів як для НАЖХП, так і ожиріння викладені з деякими розбіжностями та протилежними думками.

Серед найбільш вивчених поліморфізмів генів, що є спільними для ожиріння та НАЖХП, звертає на себе увагу поліморфізм rs1801282 (C>G) гена PPAR- γ 2 (гамма-рецептор, який активується проліфераторами пероксисом), оскільки він втягнений як у патогенез, так і в лікування НАЖХП [12]. PPAR- γ 1 і PPAR- γ 2 є двома ізоформами PPAR- γ , які існують завдяки мРНК сплайсингу та наявності 28 додаткових амінокислот на NH₂-кінці білка PPAR- γ 2, що й обумовлює його транскрипційну активність у 5–10 разів вище від PPAR- γ 1. Відомо, що PPAR- γ 2 найбільше експресується в жировій тканині і макрофагах, значно менше — у печінці, скелетних м'язах, а також у великій кількості — у плаценті. У випадку надмірної ектопічної експресії печінкових PPAR- γ посилюється утворення тригліцеридів (ТГ) печінкою [13], за рахунок яких вже погіршується стеатоз.

Аналіз клініко-лабораторних особливостей хворих на ожиріння у поєднанні з НАЖХП залежно від поліморфізму rs1801282 під час поєданого перебігу обох патологій може надалі допомагати при оцінці як серцево-судинного ризику (ССР), так і ризику розвитку ЦД 2 типу для населення України.

Мета — дослідити клініко-лабораторні особливості хворих на ожиріння та НАЖХП залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2.

Матеріали та методи

Дослідження проведено відповідно до Конвенції про захист прав людини щодо застосування біології та медицини (експертний висновок від 29.05.2019 № 122). До проспективного дослідження включено 123 пацієнти, які були консультовані на базі гастроентерологічного та терапевтичного відділень Київської міської клінічної лікарні № 18. Дизайн дослідження: відкрите, клінічне. Критерії включення у дослідження: пацієнти з встановленим діагнозом ожиріння 1–3 ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) 30–45 кг/м²) та НАЖХП, визначеної методом ультразвукової (УЗ) стеатометрії,

вік — 18–60 років, підвищення АЛТ менше 2,5 раза від верхньої межі норми. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на включення його у дослідження. Критерії виключення: гепатити іншої етіології, ЦД 1 і 2 типу, інші тяжкі супутні захворювання.

Усім пацієнтам проведено антропометричні обміри (зріст, ІМТ, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС) та співвідношення окружності талії до стегон (СТС)), лабораторне (АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, інсулін, С-пептид натще та стимулиовані (через 2 год після прийому 75 г глюкози), ліпідний спектр крові, феритин, сечова кислота) та інструментальне обстеження (біоелектрична імпедансометрія, УЗ-стеатометрія).

Для діагностики НАЖХП використовували ультразвуковий метод дослідження за допомогою приладу Soneus P7 (Ultrasign, Україна). Ступінь стеатозу визначали за результатами ультразвукової стеатометрії за шкалою контрольованого параметра згасання (КПЗ, controlled attenuation parameter), яка відповідає морфологічній шкалі NAS (NAFLD activity score): легкий (S1 — 2,20–2,29 дБ/см), помірний (S2 — 2,30–2,90 дБ/см), тяжкий (S3 — більше 2,90 дБ/см). Діагноз «неалкогольний стеатогепатит» встановлювали за наявності біохімічних ознак цитолізу (підвищення АЛТ, АСТ, ГГТП).

Маса тіла, оцінка стану компонентного складу тіла пацієнтів здійснювалася за допомогою біоімпедансного аналізатора фірми OMRON BF-511 (Японія, 2016). При перевищенні вісцеральної жирової тканини більше 8 % у жінок і більше 10 % у чоловіків діагностували абдомінальне ожиріння. Усім пацієнтам проведений пероральний глюкозотолерантний тест (ГТТ) за стандартною методикою, рекомендованою Американською діабетичною асоціацією (ADA, 2020).

Рівень феритину, сечової кислоти, інсуліну визначали імуноферментним методом (ІФА), С-пептиду — за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу. Визначено НОМА-IR = інсулін (мОд/л) × глюкоза (ммоль/л)/22,5.

Дослідження параметрів ліпідного профілю включало визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВШ) і тригліцеридів методом ІФА, використовуючи стандартні набори. Холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНШ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНШ), коефіцієнт атерогенності (КА) — згідно з рекомендованими відповідно формулами.

Визначення наявності rs1801282 (Pro12Ala) поліморфізму гена PPAR- γ 2 виконано лабораторією Diagen. Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з букального епітелію, що був зібраний методом зскрібка за допомогою комерційної тест-системи «АмпліПрайм ДНК-сорб-АМ» (ТОВ «Некст-Біо», Росія). Зберігали виділену ДНК за температури не більше –16°C. Поліморфні варіанти аналізованих генів вивчали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу із використанням діагностичного набору SNP-експрес-SHOT виробництва ТОВ НПФ «Літех» (Росія). Ампліфікацію і детекцію

послідовностей проводили на аналізаторі ROTOR GENE 6000 (Corbett, Австралія).

Статистичну обробку одержаних результатів виконували з використанням стандартного пакета програм IBM SPSS Statistics Base v.22. Проведено статистичний аналіз отриманих даних, були застосовані методи непараметричної статистики. Для оцінювання міри кореляційного зв'язку застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Для розрахунку рівноваги Харді — Вайнберга (HWE) був використаний онлайн-калькулятор за посиланням: <https://wpcalc.com/en/equilibrium-hardy-weinberg>. Частоти генотипів перевіряли на відповідність рівновазі Харді — Вайнберга за допомогою критерію χ^2 . Алелі частоти визначали шляхом підрахунку генів.

Результати та обговорення

За результатами генетичного обстеження 123 хворих на ожиріння та НАЖХП СС-генотип виявлено у 101 (82,11 %), CG — у 19 (15,45 %), GG — у 3 (2,44 %) осіб. Розподіл генотипів і алелей rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 відповідав рівновазі Харді — Вайнберга.

Розподіл алелей rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 досягнуто з очікуваними результатами згідно з HWE ($\chi^2 = 2,92$; $p_{HWE} = 0,09$). Внаслідок малої вибірки пацієнтів з генотипом GG (n = 3) для можливості порівняння груп з різними генотипами використали модель рецесивного типу успадкування rs1801282 поліморфізму, поєднавши CG- та GG-генотипи в одну групу.

На рис. 1 і 2 зображені відмінності показників ІМТ та КПЗ залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму. За нашими даними, у носіїв мутантної алелі G (CG- та GG-генотипи) виявлено вірогідно вищі показники ІМТ ($p = 0,03$) та нижчі показники стеатозу ($p = 0,002$) порівняно з носіями генотипу СС.

Згідно з табл. 1, медіанні значення досліджуваних показників в обох групах вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). З огляду на практично однакові медіанні значення ОТ та вісцерального жиру можемо зробити висновок, що вісцеральний тип ожиріння характерний для всіх варіантів генотипу поліморфізму rs1801282. Також у носіїв G-алелі спостерігається тенденція до збільшення кількості жиру в організмі з дещо вищим медіанним значенням згідно з показаннями імпедан-

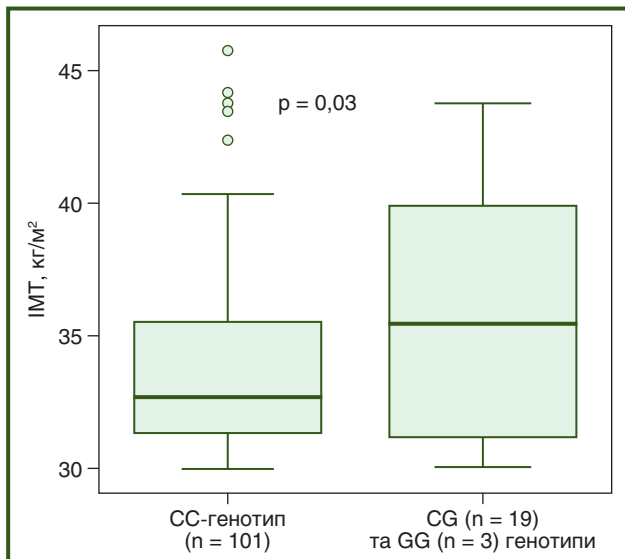


Рисунок 1 — Показники ІМТ залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Ме (QI–QIII)

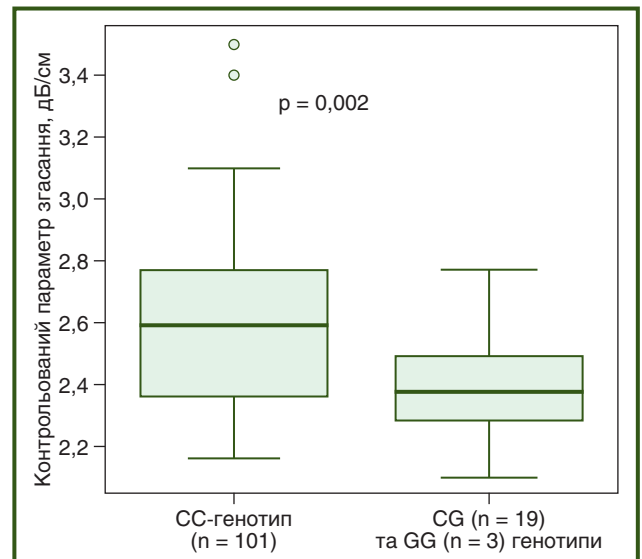


Рисунок 2 — Показники КПЗ залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Ме (QI–QIII)

Таблиця 1 — Середні значення антропометричних показників залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Ме (QI–QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		p
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
Вік, роки	42,0 (35,00–53,00)*	37,5 (33,75–46,25)*	0,16
Стать, чоловіки/жінки	55/47	9/13	0,38
ОТ, см	108,80 (106,0–111,30)*	108,85 (107,08–111,23)*	0,62
ОС, см	111,80 (110,60–112,80)*	111,95 (111,23–112,88)*	0,31
СТС	0,97 (0,95–0,99)*	0,97 (0,96–0,98)*	0,92
Відсоток жиру в організмі, %	35,59 (33,67–41,34)*	35,97 (33,29–36,79)*	0,58
Вісцеральний жир	12 (11–14)*	12 (11–14)*	0,95

Примітка: тут, а також у табл. 2–4: Ме (QI–QIII) — медіанне значення від нижньої до верхньої межі інтервалу (25–75 перцентилі); p — досягнутий рівень вірогідності; * — різниця між медіанними значеннями при СС та СС + GG генотипах rs1801282 поліморфізму не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). Для аналізу кількісних показників у двох групах для порівняння використано U-критерій Манна — Уїтні, якісних показників — критерій χ^2 .

сометрії, однак без вірогідної відмінності між групами ($p = 0,58$), що може бути пов'язано з малою вибіркою пацієнтів з алеллю G.

У результаті порівняльного аналізу показників біохімічного дослідження крові (табл. 2) виявлено, що рівень АЛТ ($p = 0,04$) і ГГТП ($p < 0,0001$) був вірогідно вищим у групі з генотипами CG та GG порівняно з CC, а сечової кислоти — нижчим ($p = 0,008$).

Відповідно до отриманих нами даних ліпидограми (табл. 3), усі показники вірогідно відрізнялися в досліджуваних групах ($p < 0,05$). Отримані під час нашого дослідження результати ліпідного спектра крові підтверджуються в схожих дослідженнях асоціативного впливу наявності алелі G rs1801282 поліморфізму на регуляцію жирового обміну [14]. Слід зазначити, що важливою відмінністю у носіїв алелі G є вірогідно вищі рівні атерогенних ліпопротеїдів та вищий рівень КА, які можуть свідчити про потенційно вищий ССР. Так, у польській популяції у носіїв мінорної алелі виявлено більш частий розвиток нестабільної стенокардії [15]. Відомо, що у носіїв мутантної алелі G зменшується активність ліпопротеїдліпази, що призводить до підвищення вмісту атерогенних ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ з більш високими по-

казниками ЗХС, водночас, ймовірно, захищаючи від стеатозу [16, 17]. Носії CG- та GG-генотипів при вірогідно нижчих показниках ступеня стеатозу мали вищі рівні АЛТ, що так само неоднозначно можна інтерпретувати, певно, «ліпотоксичністю» вільних жирних кислот внаслідок активації вже печінково-специфічних PPAR- γ при нижчому рівні КПЗ.

Зіставляючи отримані показники ГГТ (табл. 4), слід зазначити, що в групі з генотипами CG та GG показники інсуліну натще були вірогідно вищими ($p < 0,0001$), а показники стимульованого інсуліну — нижчими порівняно з групою пацієнтів CC-генотипу. Крім цього, у носіїв мутантної алелі G рівні глюкози та С-пептиду натще були вірогідно вищими ($p = 0,02$). Стимульований інсулін може бути кращим показником інсулінової чутливості, тому що синтезується у відповідь на зростаючу концентрацію глюкози в крові, враховуючи м'язову та печінкову інсулінорезистентність. Зважаючи на отримані результати нашого дослідження, можемо зробити висновок щодо кращої інсулінової чутливості у носіїв мутантної алелі G, адже вони мали вірогідно вищі показники ІМТ, тому показник інсуліну та С-пептиду натще був вищий, а вже рівень стимульованого інсуліну — нижчий. Тож певним чином це може захистити β -клітини підшлункової за-

Таблиця 2 — Середні значення показників біохімічного дослідження крові залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Me (QI–QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		P
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
АЛТ, Од/л	34,0 (25,00–48,0)	46,5 (39,35–51,45)	0,04
АСТ, Од/л	27,1 (24,50–33,00)*	27,6 (24,78–31)*	0,74
ГГТП, Од/л	49,4 (41,50–57,40)	67,1 (62,13–71,73)	< 0,0001
Феритин, мкг/л	170,50 (116,60–280,00)*	166,15 (129,20–244,83)*	0,98
Лужна фосфатаза, Од/л	78,90 (59,90–103,30)*	78,75 (67,80–116,75)*	0,24
Сечова кислота, мкмоль/л	378,4 (356,00–387,20)	356,4 (333,75–377,63)	0,008

Таблиця 3 — Середні значення показників ліпидограми залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Me (QI–QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		p
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
ЗХС, ммоль/л	5,80 (5,49–6,06)	6,19 (5,56–6,91)	0,03
ТГ, ммоль/л	1,83 (1,62–2,05)	2,24 (1,92–2,50)	0,002
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35 (1,29–1,40)	1,08 (1,03–1,16)	< 0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,55 (3,26–3,87)	4,15 (3,38–4,77)	0,004
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,82 (0,75–0,94)	1,06 (0,90–1,16)	0,001
КА, ммоль/л	3,32 (3,04–3,50)	4,85 (3,98–5,28)	< 0,0001

Таблиця 4 — Середні значення показників глюкозолерантного тесту залежно від генотипу rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2, Me (QI–QIII)

Показник, одиниці вимірювання	Генотип		P
	CC (n = 101)	CG (n = 19) та GG (n = 3)	
Глюкоза натще, ммоль/л	4,85 (4,50–5,30)	5,35 (4,95–5,58)	0,02
Глюкоза 120 хв, ммоль/л	5,1 (4,8–5,80)*	5,1 (4,9–5,28)*	0,69
Інсулін натще, мОД/л	9,76 (8,09–11,60)	15,00 (12,10–18,74)	< 0,0001
Інсулін 120 хв, мОД/л	58,73 (47,48–73,25)	36,50 (28,67–46,36)	< 0,0001
С-пептид натще, мкг/л	2,66 (2,45–2,93)	2,99 (2,58–3,32)	0,02
С-пептид 120 хв, мкг/л	7,50 (6,10–8,40)*	6,84 (5,25–7,73)*	0,11
Індекс НОМА-IR	2,74 (2,11–3,30)	3,04 (2,50–4,04)	0,06

лози від хронічного виснаження. Показники КПЗ мали вірогідний середньої сили прямо пропорційний зв'язок з індексом НОМА-IR ($r = 0,60$), а рівні стимульованого інсуліну — сильний прямо пропорційний зв'язок з рівнями сечової кислоти ($r = 0,86$). На сьогодні отримані кореляційні зв'язки показників сечової кислоти з інсуліновою чутливістю, а індексу інсулінорезистентності — зі стеатозом також підтверджуються літературними даними щодо зв'язку сечової кислоти та прогресії НАЖХП. Нині підвищення рівня сечової кислоти внаслідок гіперактивації поліолового шляху обміну глюкози вважається беззаперечним фактором прогресування НАЖХП, як і феритин, що посилює оксидативний стрес [18].

За нашими даними, поширеність мінорної алелі поліморфізму гена PPAR- γ становить 18 %. Унаслідок цього в нашому дослідженні можуть бути деякі обмеження під час порівняння медіанних значень груп. В іншому українському дослідженні [19] були отримані дещо відмінні від наших результати. Так, мінорна алель поліморфізму гена PPAR- γ 2 зустрічалася майже у третини пацієнтів з НАЖБП. У носіїв цієї алелі було виявлено більш високий вміст сечової кислоти, проте рівень глюкози натще, тригліцеридів і загального холестерину був нижчий, ніж у носіїв СС-генотипу. Така розбіжність може бути пов'язана як з генетичними територіальними та етнічними відмінностями, так і з генетично більш однорідною структурою буковинського населення порівняно з дослідженою нами популяцією міста Києва та Київської області.

Визначення асоціативного впливу вищезгаданих показників на динаміку зниження показників через 3 місяці лікування агоністом PPAR- γ , а також ефективність та їх прогностичне значення для досягнення цільового зниження показника стеатозу є пріоритетним для наступного аналізу отриманих в дослідженні даних.

Висновки

В українській популяції хворих з поєднаним перебігом ожиріння та НАЖХП у носіїв алелі G rs1801282 поліморфізму гена PPAR- γ 2 виявлено вірогідні метаболічні відмінності, які можуть бути пов'язані з захистом від розвитку стеатозу та цукрового діабету 2 типу, але водночас підвищувати серцево-судинний ризик.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Джерела фінансування. Робота виконана як фрагмент НДР «Оптимізація діагностики та лікування захворювань органів травної системи в умовах коморбідності», № 0119U100576.

References

1. Alfredo JM, Milagro FI. Genetics of weight loss: A basis for personalized obesity management. *Trends Food Sci Technol.* 2015;42(2):97-115. doi:10.1016/j.tifs.2014.12.007.
2. Alonso R, Farias M, Alvarez V, Cuevas A. The Genetics of Obesity. In: Rodriguez-Oquendo A, editor. *The Genetics of Obesity. Translational Cardiometabolic Genomic Medicine.* London: Elsevier Science Publishing Co Inc; 2016. 161-177 pp.

3. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar;6(3):223-236. doi:10.1016/S2213-8587(17)30200-0.
4. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol.* 2017 Feb;340(2):87-108. doi:10.1016/j.crv.2016.11.007.
5. Walter S, Mejia-Guevara I, Estrada K, Liu SY, Glymour MM. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Divergent Birth Cohorts. *JAMA.* 2016 Jul 5;316(1):63-9. doi:10.1001/jama.2016.8729.
6. Mao L, Fang Y, Campbell M, Southerland WM. Population differentiation in allele frequencies of obesity-associated SNPs. *BMC Genomics.* 2017 Nov 10;18(1):861. doi:10.1186/s12864-017-4262-9.
7. Sookoian S, Pirola CJ. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2017 Mar;23(1):1-12. doi:10.3350/cmh.2016.0109.
8. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:460190. doi:10.1155/2015/460190.
9. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, et al. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2009 May;136(5):1585-92. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.050.
10. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al; Genetics of NAFLD in Twins Consortium. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015 Dec;149(7):1784-93. doi:10.1053/j.gastro.2015.08.011.
11. Ramos-Lopez O, Milagro FI, Allayee H, et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(1-2):43-62. doi:10.1159/000477729.
12. Kovalic AJ, Banerjee P, Tran QT, Singal AK, Satapathy SK. Genetic and Epigenetic Culprits in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2018 Dec;8(4):390-402. doi:10.1016/j.jceh.2018.04.001.
13. Wolf Greenstein A, Majumdar N, Yang P, Subbiah PV, Kinnamon RD, Cordoba-Chacon J. Hepatocyte-specific, PPAR γ -regulated mechanisms to promote steatosis in adult mice. *J Endocrinol.* 2017 Jan;232(1):107-121. doi:10.1530/JOE-16-0447.
14. Takahashi K, Nakamura H, Sato H, Matsuda H, Takada K, Tsuji T. Four Plasma Glucose and Insulin Responses to a 75 g OGTT in Healthy Young Japanese Women. *J Diabetes Res.* 2018 Jan 30;2018:5742497. doi:10.1155/2018/5742497.
15. Maciejewska-Skrendo A, Pawlik A, Sawczuk M, et al. PPARA, PPARB and PPARG gene polymorphisms in patients with unstable angina. *Gene.* 2019 Aug 30;711:143947. doi:10.1016/j.gene.2019.143947.
16. Lee YK, Park JE, Lee M, Hardwick JP. Hepatic lipid homeostasis by peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2. *Liver Res.* 2018 Dec;2(4):209-215. doi:10.1016/j.livres.2018.12.001.
17. Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N. PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 17;21(6):2061. doi:10.3390/ijms21062061.
18. Barros RK, Cotrim HP, Daltro CH, Oliveira YA. Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017 Mar;63(3):284-289. doi:10.1590/1806-9282.63.03.284.
19. Gorovenko NG, Prisyazhnyuk VP, Rossokha ZI. Association of Pro12Ala polymorphism of PPAR- γ gene with blood biochemical parameters, cytokine and adipokine profiles, structural and functional parameters of liver in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ukrainian Medical Journal.* 2017;5(121):144-147. (in Ukrainian).

Отримано/Received 07.09.2020

Рецензовано/Revised 23.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2020 ■

Шипулін В.П.¹, Руденко Н.Н.¹, Коляда А.К.², Мельник Н.Г.¹

¹ Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

² Лабораторія Diagen, г. Київ, Україна

Клинико-генетические особенности пациентов с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени

Резюме. Актуальность. В настоящее время важное значение в патогенезе ожирения и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) придается полиморфизму rs1801282 (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 (гамма-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом). Однако в украинской популяции больных с сочетанной патологией не изучены клинико-лабораторные особенности пациентов с этим полиморфизмом. **Цель** — исследовать клинико-лабораторные особенности больных с ожирением и НАЖБП в зависимости от rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 123 пациента с 1–3 степенью ожирения и НАЖБП. Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2, а также антропометрические измерения, лабораторное и инструментальное обследование (в том числе ультразвуковая стеатометрия). **Результаты.** У больных с ожирением и НАЖБП с генотипами CG и GG rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2 выявлены достоверно более высокие показатели индекса массы тела ($p = 0,03$),

глюкозы ($p = 0,02$), инсулина ($p < 0,0001$) и С-пептида натощак ($p = 0,02$), АЛТ ($p = 0,04$), гамма-глутамилтранспептидазы ($p < 0,0001$), общего холестерина ($p = 0,03$), триглицеридов ($p = 0,002$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($p = 0,004$), холестерина липопротеидов очень низкой плотности ($p = 0,001$), коэффициента атерогенности ($p < 0,0001$), а показатели контролируемого параметра затухания ($p = 0,002$), стимулированного инсулина ($p < 0,0001$), мочевой кислоты ($p = 0,008$) и холестерина липопротеидов высокой плотности ($p < 0,0001$) оказались достоверно ниже по сравнению с CC-генотипом. **Выводы.** В украинской популяции больных с сочетанием ожирения и НАЖБП у носителей аллели G rs1801282 полиморфизма гена PPAR- γ 2 обнаружены достоверные метаболические различия, которые могут быть связаны с защитой от развития стеатоза и сахарного диабета 2 типа, но в то же время повышают сердечно-сосудистый риск. **Ключевые слова:** ультразвуковая стеатометрия; контролируемый параметр затухания; rs1801282 (Pro12Ala) полиморфизм гена PPAR- γ 2

V.P. Shypulin¹, N.N. Rudenko¹, A.K. Koliada², N.H. Melnyk¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Laboratory Diagen, Kyiv, Ukraine

Clinical and genetic characteristics of patients with obesity and non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Backgrounds. Currently, the rs1801282 (Pro12Ala) polymorphism in PPAR- γ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) gene is important for the pathogenesis of both obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). However, the clinical and laboratory characteristics in Ukrainian patients with combined pathology have not yet been studied based on this polymorphism. The purpose was to study the clinical and laboratory features of patients with obesity and NAFLD depending on rs1801282 polymorphism in PPAR- γ 2 gene. **Materials and methods.** The study involved 123 patients with obesity 1–3 classes and NAFLD. All patients underwent a molecular genetic study of rs1801282 polymorphism in PPAR- γ 2 gene, as well as anthropometric measurements, laboratory and instrumental examinations (including ultrasound (US) steatometry). **Results.** The study revealed in patients with CG and GG genotypes rs1801282 polymorphism of PPAR- γ 2 gene significantly much higher levels of body mass index

($p = 0.03$), fasting glucose ($p = 0.02$), insulin ($p < 0.0001$), and C-peptide ($p = 0.02$), ALT ($p = 0.04$), GGTP ($p < 0.0001$), total cholesterol ($p = 0.03$), triglycerides ($p = 0.002$), low-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.004$), very low-density lipoprotein cholesterol ($p = 0.001$), atherogenic factor ($p < 0.0001$), except for levels of CAP ($p = 0.002$), stimulated insulin ($p < 0.0001$), serum uric acid ($p = 0.008$), and high-density lipoprotein cholesterol ($p < 0.0001$) that were significantly less higher compared to CC genotype. **Conclusions.** In Ukrainians with a combined course of obesity and NAFLD, the carriers of the G allele rs1801282 polymorphism of PPAR- γ 2 gene have been shown to have significant metabolic differences that might be associated with protection against the development of steatosis and type 2 diabetes, however increase cardiovascular risk.

Keywords: ultrasound steatometry; controlled attenuation parameter; rs1801282 (Pro12Ala) polymorphism of PPAR- γ 2 gene