

УДК 616.36-002-008-053.5

КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ДІТЕЙ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Т.О. Крючко, О.А. Пилипенко, І.М. Несіна, О.А. Шликова, О.В. Измайлова

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

Clinical and genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease in children with metabolic syndrome

Kryuchko T.S., Pylypenko O.A., Nesina I.M., Shlykova O.A., Izmaylova O.V.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

The aim of the research. Study of the influence of single nucleotide Pro 12Ala polymorphism of PPAR γ 2 gene on the phenotype traits, carbohydrate and lipid metabolism and blood pressure in children with exogenous constitutional obesity (ECO) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and Methods. 67 children aged 7 to 17 years were examined, of which 34 patients were diagnosed with NAFLD and 33 children with ECO. The algorithm of examination included assessment of anthropometric parameters, blood lipid profile, indicators of glucose level and immunoreactive insulin (IRI) on an empty stomach, the calculation of the index HOMA-IR, genetic methods of examination.

Results. Study of Pro 12Ala polymorphism of PPAR γ 2 gene revealed that patients with NAFLD had the highest frequency of the Pro / Pro "wild genotype" (88,2%) and significantly less prevalence of Ala allele frequency (11,8%). The presence of the polymorphic allele Ala is associated with lower levels of glucose and IRI, index HOMA-IR, and a significant reduction of virtually all components of lipid metabolism and systolic blood pressure. Children with genotype X / Ala are characterized by greater body weight and higher BMI as compared to the homozygous carriers of Pro allele.

Conclusions. The detected changes enable us to recommend the use of genetic screening for identifying the single nucleotide Pro 12Ala polymorphism of PPAR γ 2 gene in obese children with a view to determine the risk of metabolic disorders development and timely implement the preventive measures.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, children, genes, polymorphism.

Клинико-генетические аспекты развития неалкогольной жировой болезни печени у детей с метаболическим синдромом

Крючко Т.А., Пилипенко О.А., Несина И.Н., Шлыкова О.А., Измайлова О.В.

ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Цель исследования. Изучение влияния однонуклеотидного полиморфизма Pro 12Ala гена PPAR γ 2 на фенотипические проявления, показатели углеводного и липидного обменов и уровень АД у детей с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Обследовано 67 детей возрастом от 7 до 17 лет, из них 34 пациента с диагностированной НАЖБП и 33 ребенка с ЭКО. Алгоритм обследования включал оценку антропометрических показателей, липидного спектра крови, показателей уровня глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак, расчет индекса HOMA-IR, генетические методы обследования.

Результаты. Исследование полиморфизма Pro 12Ala гена PPAR γ 2 показало, что в группе пациентов с НАЖБП отмечался самый высокий процент по частоте «дикого генотипа» Pro / Pro (88,2%) и значительно меньше распространенность частоты носителей аллеля Ala (11,8%). Наличие полиморфного аллеля Ala ассоциировано с более низким уровнем глюкозы и ИРИ, индекса HOMA-IR, достоверным снижением практически всех компонентов липидного обмена и уровня систолического АД. Дети с генотипом X/Ala характеризуются большей массой тела и более высоким ИМТ по сравнению с гомозиготами носителями Pro аллеля.

Выводы. Выявленные изменения позволяют рекомендовать проведение генетического скрининга для определения Pro 12Ala однонуклеотидного полиморфизма гена PPAR γ 2 у детей с ожирением с целью определения степени риска развития метаболических нарушений и своевременного проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, дети, гены, полиморфизм.

Адреса для кореспонденції:

Крючко Тетяна Олександрівна - д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 34; р.т. (0532) 606-49; E-mail: drkryuchko@gmail.com

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) на даний час визнана в усьому світі одним з найпоширеніших хронічних захворювань печінки, яке також може бути компонентом інших захворювань, таких як метаболічний синдром (МС), цукровий діабет (ЦД) та ожиріння [1, 2]. Сучасне поняття НАЖХП охоплює спектр уражень печінки, що включає в себе три її основні форми: жировий гепатоз (ЖГ), неалкогольний (метаболічний) стеатогепатит (НАСГ) і цироз (як результат прогресуючого НАСГ). На сьогоднішній день епідеміологія НАЖХП до кінця невідома, проте, за оцінками останніх досліджень, поширеність НАЖХП та НАСГ серед загального числа населення може досягати 20-24% та 3%, відповідно [1,2,3]. Особливу тривогу викликає той факт, що НАЖХП стала однією з найбільш поширених патологій печінки у дітей та підлітків внаслідок збільшення в цій віковій групі частоти ожиріння та цукрового діабету. Поширеність НАЖХП у дітей становить від 3 до 10%, збільшуючись до 38 - 53% при наявності ожиріння. За минулі десять років цей показник зріс з 2,6 до 5% [3,4]. Асоціативний зв'язок НАЖХП з ожирінням, інсулінорезистентністю та дисліпідемією дає підстави розглядати її як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому (МС). Існують дані, що НАЖХП збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, які можуть виникати під впливом гіперінсулінемії у дітей з МС [5,6,7]. Патогенез НАЖХП залишається до кінця не вивченим. Актуальними на сьогоднішній день є питання вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку мультифакторіальних захворювань в педіатричній практиці на основі фундаментальних досліджень молекулярних основ патології та її ускладнень [8,9,10].

На сьогоднішній день увагу науковців привертає вивчення функцій рецепторів, які активують проліферацію пероксисом та їх роль у розвитку метаболічних захворювань печінки. Рецептори, що активують проліферацію пероксисом (PPAR) - активовані лігандами ядерні транскрипційні фактори (ЯТФ) з родини гормональних рецепторів, одні з найважливіших регуляторів метаболізму жирів і вуглеводів, холестерину та жовчних кислот, процесів запалення, регенерації та диференціювання клітин печінки [11,12]. Транскрипційний фактор гамма-рецептора, що активується проліфератором пероксисом (PPAR γ), є основним фактором регуляції диференціювання адипоцитів, також сприяє експресії білка, транспортуючого жирні кислоти, підвищує експресію та активність ацетил-КоА-синтази, збільшує експресію гена адипонектину, транспортера глюкози (GLUT-4), пригнічує експресію гена лептину, бере участь у регуляції білків, відповідальних за окисне фосфорилювання, інгібує експресію в жировій тканині ФНО- α , що супроводжується зниженням інсулінової резистентності та поліпшенням секреції інсуліну бета-клітинами [13,14]. Активність PPAR регулюється продуктами метаболізму

ліпідів та іншими природними і синтетичними активаторами. Відомо, що зміна їх активності тісно пов'язана з розвитком метаболічних захворювань печінки. Всі ізоформи PPAR (PPAR - альфа, PPAR-бета і PPAR γ) представлені в печінці. Основне місце дії PPAR γ - жирова тканина і макрофаги. Одними з останніх наукових досліджень доведена провідна роль активації NF- κ B у розвитку запалення і порушень ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу та метаболічний синдром (МС), які страждали інсулінорезистентністю [15]. Експериментальне видалення гена PPAR γ з гепатоцитів та макрофагів мишей виявило протективний ефект щодо розвитку жирового гепатозу при харчуванні тварин багатою жиром їжею [16,17].

Ген PPAR γ локалізований в локусі 3p25, він має чотири транскрипти, що відрізняються п'ятьма різними кінцевими екзонами: PPAR γ 1, PPAR γ 2, PPAR γ 3 і PPAR γ 4. Зміна їх активності внаслідок природного поліморфізму і зовнішніх факторів має пряме відношення до розвитку та прогресування ожиріння, ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань [14,15]. На сьогоднішній день відомі кілька генетичних варіантів PPAR γ , найбільш вивченим з яких є Pro12Ala поліморфізм (rs1801282), який був відкритий в 1997 році. Причиною даного поліморфізму Pro12Ala в PPAR γ 2 рецепторах, є мутація екзона В другої ізоформи PPAR γ , завдяки якій відбувається заміна цистеїну на гуанін в 34-му нуклеотиді, та, як результат, пролін замінюється аланіном в 12-й ізоформі PPAR γ 2. Переважання варіацій Ala аеля коливається від 4% у азіатського до 20-26% у європейського населення, частота гомозигот, носіїв генотипу GG (що відповідає Ala / Ala) досягає 2% [13,18]. Перші відомості про асоціацію поліморфізму з чутливістю до інсуліну отримані у японців, у яких частота Ala аеля при нормальній толерантності до вуглеводів була 9,3%, а при наявності цукрового діабету (ЦД) 2 типу - лише 2,2%. Вивчаючи вплив мутації гена PPAR γ 2 на розвиток артеріальної гіпертензії, Douglas і M.R. Erdos повідомили про асоціацію між Ala аелем та підвищенням артеріального тиску (АТ). Дослідження Ostrgen і співавторів показали, що поліморфізм Pro12Ala пов'язаний з більш низьким рівнем ДАТ у хворих на ЦД 2 типу, проте ці зміни не торкалися жінок, у яких жодної асоціації не було виявлено [19].

Настільки суперечливі дані спонукали нас до розгляду зв'язку між поліморфізмом Pro12Ala гена PPAR γ і наявністю ожиріння, порушень вуглеводного та ліпідного обмінів та рівня артеріального тиску, як основних проявів МС у дітей.

Метою дослідження стало вивчення впливу однонуклеотидного поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ 2 на фенотипічні прояви, показники вуглеводного та ліпідного обмінів і рівень АТ у дітей з екзогенно-конституціональним ожирінням (ЕКО) та неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки (НАЖХП).

Матеріали і методи. Дослідження проводилося на базі гастроентерологічного відділення ПОДКЛ та ендокринологічного відділення ДМКЛ м. Полтава. Всього під спостереженням знаходилося 67 дітей віком від 7 до 17 років, в яких діагностовано ожиріння згідно з міжнародними рекомендаціями та діючим протоколом діагностики та лікування ендокринних захворювань у дітей. Діагноз НАЖХП формулювали згідно з класифікацією МКХ-10 (K.76.0 – жирова дегенерація печінки). Всі пацієнти були розподілені на три групи. До першої групи (n = 34) увійшли діти, в яких на фоні вираженого ожиріння було діагностовано неалкогольну жирову хворобу печінки, другу групу (n=33) склали пацієнти з діагностованим ожирінням без порушень функцій печінки, третя група (n = 10) - здорові діти аналогічні за віком та статтю. Для проведення генетичного скринінгу, в якості контролю, взято групу практично здорових осіб (n=46) із бази біологічних зразків Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ПЮРПФ) ВДНЗУ «УМСА». Діагноз НАЖХП верифікували за допомогою даних УЗ обстеження печінки та змін в біохімічному аналізі крові. З метою скринінгу для виключення уражень вірусної та аутоімунної етіології всі пацієнти були обстежені на HBs-Ag та анти- HCV, визначали антинуклеарні (ANA) та антимитохондріальні антитіла, а також рівень α -трипсину та церулоплазміну, як маркерів обмінних порушень печінки. Всім дітям було проведено комплексне обстеження, що включало в себе збір анамнестичних даних, антропометрію та загальноклінічні аналізи. Надлишкова маса тіла/ожиріння розраховувалася за відсотком надлишкової маси від потрібної з використанням перцентильних таблиць згідно з віком і статтю. Абдомінально-вісцеральний тип ожиріння визначали за допомогою співвідношення об'єму талії до стегон (ОТ/ОС). Для виявлення порушень вуглеводного обміну всім пацієнтам визначали концентрацію глюкози крові натщесерце (ГКН), проводили пероральний глюкозо толерантний тест (ПГТТ), концентрацію імунореактивного інсуліну (ІРІ) визначали імунохімічним методом з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Розраховували індекс НОМА – IR, який являється критерієм інсулінорезистентності за формулою: $НОМА - IR = \text{інсулін (мкОд/мл)} * \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$.

Показники ліпідного спектру крові – загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали ферментативно-колориметричним методом за допомогою тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Інтегральний показник – коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $КА = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$.

Геномну ДНК виділяли за допомогою Комплекта для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові (ЛитТех, Россия). Ампліфікацію поліморфної ділянки ППАР γ 2 гена проводили на ампліфікаторі «Терцик» («ДНК-Технологія», Москва).

Математичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програми «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., США) та електронних таблиць MS Excel. Вираховували показники середніх величин (M), помилок середніх величин (m) досліджуваних показників. Статистичну вірогідність обчислювали, використовуючи критерій t Ст'юдента. Різницю показників вважали вірогідною при значенні $p < 0,05$. За допомогою критерія χ^2 перевіряли розподіл генотипів за досліджуваними поліморфними локусами на відповідність рівновазі Харді-Вайнберга. Порівняння частот генотипів між досліджуваними групами проводили за допомогою точного тесту Фішера. Для порівняння частот алелей використовували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса на безперервність. Для оцінки достовірності відмінностей між групами використовували точний двосторонній критерій Фішера для малих груп. Для порівняння частот варіантів у нез'язаних групах вираховували відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Для всіх видів аналізу статистично значимими вважали відмінності при $p \leq 0,05$, при $0,05 \leq p \leq 0,1$ відмічали тенденцію до відмінності.

Результати та їх обговорення. Аналіз вікового та статевого складу обстежуваних дітей показав, що більшість пацієнтів обох груп становили дівчатка (55,3%), середній вік дітей не мав достовірної різниці і становив 12 років (в діапазоні 7-17 років).

Першим етапом нашого дослідження стало вивчення антропометричних даних та біохімічних показників ліпідного та вуглеводного обміну у дітей з НАЖХП та пацієнтів з екзогенно-конституціональним ожирінням без порушення функції печінки. Аналізуючи показники здорових дітей та пацієнтів з ожирінням ми отримали достовірну різницю між даними антропометрії, що включають вагу, ІМТ, ОТ, ОС, відношення ОТ/ОС, рівнем АТ, ТГ, ЗХ ЛПНЩ, ЗХ ЛПДНЩ, індексом інсулінорезистентності НОМА, що співпадає з аналогічними даними інших авторів [1,13].

Згідно даних нашого дослідження підвищення індексу маси тіла (ІМТ) відмічалася у всіх обстежених дітей з діагностованим ожирінням, проте достовірної різниці виявлено не було. Абдомінально –вісцеральний тип ожиріння мала переважна кількість хворих дітей – майже 90%, але показники співвідношення об'єму талії до стегон були достовірно вищими в групі дітей з порушенням функції печінки ($0,96 \pm 0,01$ та $0,86 \pm 0,01$ – відповідно, $p \leq 0,01$), даний факт ще раз доводить, що формування абдомінального ожиріння є одним з предикторів розвитку жирової дегенерації печінки. Відмічено статистично значимі підвищення рівня глюкози натщесерце, ІРІ та

практично всіх показників ліпідного обміну у пацієнтів з НАЖХП порівняно з групою дітей з екзогенно-конституціональним ожирінням (табл.1). Індекс НОМА IR був практично вдвічі вищим у дітей з діагностовано НАЖХП порівняно з пацієнтами з ЕКО (4,04±0,27 та 2,33±0,15 – відповідно, p<0,01), що співпадає з даними інших дослідників і в черговий раз доводить важливу роль стану інсулінорезистентності у формуванні структурно-функціональних змін печінки [13,20].

Таблиця 1
Аналіз антропометричних даних та біохімічних показників обстежуваних дітей (M ± m)

Показник	Діти з НАЖХП (n=34) I група	Діти з ЕКО (n=33) II група	Здорові діти (n=10)
Середній вік, роки	12,1±0,43	12±0,42	12±0,42
Маса тіла, кг	72,7±3,04#	72,2±2,8#	42,6±2,7
Зріст, см	154±2,18	155,2±1,96	154,5±4,7
ІМТ, кг/м ²	30,4±0,62#	28,7±0,63#	18,8±0,57
ОТ, см	95,4±1,64***#	87,4±1,41#	68,3±1,79
ОС, см	99,08±1,69#	100,3±1,55#	91,1±1,87
ОТ/ОС	0,96±0,01***#	0,86±0,01#	0,76±0,01
САТ мм.рт.ст.	126,9±2,27*#	118±2,4#	103±3,74
ДАТ, мм.рт.ст.	78,8±1,26*#	74,3±1,43#	66±2,56
ЗХС, ммоль/л	4,6±0,11***#	4,03±0,09	3,9±0,07
ТГ, ммоль/л	1,54±0,1***#	0,98±0,05#	0,78±0,04
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,95±0,1***#	2,42±0,09#	1,98±0,09
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55±0,04***#	0,35±0,01#	0,28±0,02
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,03±0,04***#	1,35±0,05	1,43±0,03
КА	3,68±0,2***#	2,12±0,1	1,86±0,1
Глюкоза натщ., ммоль/л	4,6±0,1*#	4,2±0,1	4,1±0,1
Глюкоза ч/з 2 год, ммоль/л	4,7±0,13#	4,8±0,16#	3,9±0,14
ІРЮ, мкМО/мл	20,07±1,36***#	12,6±0,85	10,9±0,86
НОМА IR	4,04±0,27***#	2,33±0,15#	1,9±0,1

* - достовірність різниці порівняно з показниками II-ї групи (p<0,05)
 ** - достовірність різниці порівняно з показниками II-ї групи (p<0,01)
 # - достовірність різниці порівняно з показниками здорових дітей

Наступним етапом нашого дослідження стало проведення міжгрупового аналізу розподілу частот генотипів гена PPARγ2. При дослідженні поліморфізму Pro12Ala гена PPARγ2 в групі популяційного контролю (n = 46) частота «дикого типу» генотипу Pro/Pro склала 63,0%, носії мутантної алелі Ala (гетерозиготний генотип Pro/Ala та гомозиготний мутантний генотип Ala/Ala) – 37,0%. У групі хворих на НАЖХП, відповідно: Pro/Pro – 88,2%, носії алелі Ala – 11,8%. У хворих на ожиріння ми спостерігали частоту генотипу Pro/Pro на рівні 69,7 %, тоді як частота носіїв алелі Ala була 30,3%. Подібний розподіл генотипів зустрічається в роботах інших дослідників і корелює з розподілом, притаманним європейській популяції [13,19].

В результаті проведеного аналізу частот генотипів була виявлена різниця на рівні статистичної достовірності між групами популяційного контролю і хворих на НАЖХП (χ² = 5,17; df=1, ВШ (95% ДІ) 4,40 (1,32-14,64); p=0,023), а також на рівні тенденції до достовірності між групами популяційного контролю і всієї когорти

хворих (χ² = 2,77; df=1, ВШ (95% ДІ) 2,22 (0,96-5,14); p=0,096). Не було виявлено різниці між частотою генотипів при порівнянні груп популяційного контролю і хворих на ожиріння (χ² = 0,14; df = 1, ВШ (95 % ДІ) 1,35 (0,52-3,50); p = 0,708), хворих на НАЖХП та хворих на ожиріння (χ² = 2,45; df = 1, ВШ (95 % ДІ) 3,26 (0,91-11,73); p = 0,117).

Для виявлення асоціації між наявністю однонуклеотидного Pro12Ala поліморфізму гена PPARγ2 та вираженими метаболічними порушеннями у дітей з ожирінням та НАЖХП проводилося порівняння фенотипічних антропометричних та біохімічних показників між двома групами дітей, які відрізнялися за генотипом PPARγ2. До першої групи увійшли гомозиготи з «диким типом» Pro/Pro, другу групу склали носії поліморфного генотипу Pro/Ala та Ala/Ala, враховуючи, що носіїв гомозигот Ala/Ala було лише 4 дитини, генотип другої групи визначили, як X/Ala (таблиця 2).

Порівняльний аналіз основних антропометричних показників обстежених дітей показав, що носії алеля 12Ala гена PPARγ2 характеризувалися більшою масою тіла в порівнянні з гомозиготами носіями Pro/Pro генотипу та більш високим ІМТ на рівні статистично достовірної різниці (33,3±0,9 та 28,6±0,44 – відповідно, p< 0,01). Отримані дані не суперечать дослідженням інших авторів [13,14,19] та доводять, що зміни активності транскрипції PPARγ2 мають виражений вплив на диференціювання адипоцитів та накопичення жирової тканини. Показники відношення ОТ до ОС в нашому дослідженні не мали достовірної різниці і були підвищені практично у всіх обстежених дітей.

Проводячи моніторинг рівня АТ, для виявлення артеріальної гіпертензії, як одного з основних компонентів МС у дітей, ми виявили, що діти, носії X/Ala генотипу, характеризувалися достовірно нижчими показниками систолічного АТ порівняно з пацієнтами з «диким генотипом» Pro/Pro (p< 0,01) та мали тенденцію до зниження діастолічного АТ.

Дослідження стану вуглеводного обміну показало, що гомозиготні носії алеля Pro гена PPARγ2 мали достовірно вищий вміст глюкози в плазмі крові натщесерце та через 2 години після глюкозного навантаження (p< 0,05) порівняно з хворими з генотипом X/Ala. У гетерозиготних пацієнтів з генотипом X/Ala виявлено достовірне зниження рівня ІРІ порівняно з групою дітей з Pro/Pro генотипом (10,4±1,14 та 17,9±1,03 – відповідно, p< 0,01) та майже вдвічі нижчий індекс інсулінорезистентності НОМА IR (табл. 2).

Отримані результати підтверджуються сучасними літературними даними і засвідчують протективний характер Pro12Ala однонуклеотидного поліморфізму у відношенні виражених метаболічних порушень вуглеводного обміну у осіб з надлишковою масою тіла [18,19].

Таблиця 2

Аналіз антропометричних та біохімічних показників хворих дітей в залежності від генотипу PPAR γ 2

Показник	Pro /Pro n = 53 (79,1%) (I група)	X /Ala n = 14 (20,9%) (II група)
Середній вік, роки	12,05±0,34	12,14± 0,57
Маса тіла, кг	70,4±2,34*	80,07±4,07
Зріст, см	155,3±1,82	155,1±3,56
ІМТ, кг/м ²	28,6±0,44**	33,3±0,9
ОТ, см	91,4±1,33	91,6±2,6
ОС, см	99,2±1,4	101,5±1,38
ОТ/ОС	0,92±0,01	0,9±0,02
САТ мм.рт.ст.	125,2±1,79**	112,1±1,6
ДАТ, мм.рт.ст.	77,7±0,9	72,5±2,6
ЗХС, ммоль/л	4,4±0,09*	4,02±0,17
ТГ, ммоль/л	1,38±0,07**	0,8±0,03
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,7±0,07*	2,3 ±0,19
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,49±0,03**	0,31±0,07
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,18±0,04	1,22±0,05
КА	3,04±0,17**	2,32±0,01
Глюкоза натщ., ммоль/л	4,5±0,1*	4,1±0,16
Глюкоза ч/з 2 год, ммоль/л	4,86±0,13*	4,47±0,11
ІРІО, мкМО/мл	17,9±1,03**	10,4±1,14
НОМА ІR	3,5±0,2**	1,87±0,2

* - достовірність різниці порівняно з показниками II-ї групи (p<0,05)

** - достовірність різниці порівняно з показниками II-ї групи (p<0,01)

Аналіз даних дослідження ліпідного профілю показав, що діти з генотипом X/Ala мали достовірно нижчі показники рівня ЗХ (p< 0,05), ТГ, ЗХ ЛПДНЩ та КА (p< 0,01) порівняно з пацієнтами з «диким генотипом» гена PPAR γ 2, достовірних відмінностей між рівнем ЗХ ЛПВЩ виявлено не було.

Висновки

1. При дослідженні поліморфізму Pro 1 2Ala гена PPAR γ 2 нами встановлено, що у дітей з НАЖХП відмічається найвищий відсоток за частотою «дикого генотипу» Pro /Pro (88,2%) та значно менша розповсюдженість частоти носіїв алелі Ala (11,8%). Встановлено різницю частот генотипів PPAR γ 2 на рівні статистичної достовірності між групами популяційного контролю і хворих на НАЖХП ($\chi^2 = 5,17$; p=0,023).
2. Наявність у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та екзогенно-конституціональним ожирінням (ЕКО) поліморфного алеля Ala асоційована з більш низьким базальним рівнем глюкози та імунореактивного інсуліну (ІРІ), індексу НОМА- IR, достовірним зниженням практично всіх компонентів ліпідного обміну та рівня систолічного АТ. Отримані результати засвідчують протективний характер поліморфізму Pro 1 2Ala гена PPAR γ 2 щодо розвитку метаболічного синдрому у дітей з ожирінням.
3. Діти з генотипом X/ Ala характеризуються

більшою масою тіла та більш високим ІМТ в порівнянні з гомозиготами носіями Pro алелі. Вони повільно втрачають масу тіла та схильні до швидкого набору зайвої ваги при недотриманні дієти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Скрипник И. Н. Избыточный вес как основа НАСГ и актуальная медико-социальная проблема. Здоров'я України 2009; 20 (225): 6-12.
2. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J. Clin. Gastroenterol. 2006; 40: 5-10.
3. Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and the metabolic syndrome. Curr Opin.Gastroenterol 2007; 23: 193-198.
4. Neuschwander-Tetri B.A. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 913-924.
5. Майданник В.Г., Хайтович М.В. Артеріальна гіпертензія у дітей: діагностика та лікування. Внутрішня медицина. 2008; 3: 13-20.
6. Бережной В.В., Марушко Т.В., Курило Л.В., Гяделова Н.П., Корнева В.В., Козачук В.Г. Вторичная артериальная гипертензия у детей (рабочая классификация, диагностика). Современная педиатрия. 2011; 2 (36): 163-168.
7. Бабак О.Я, Колесникова Е.В., Ситник К.А. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск заболевания? Сучасна гастроентерологія. 2013; 3 (71): 103-109.
8. Крючко Т.О., Вовк Ю.О., Ткаченко О.Я. «Роль генетических методов исследования в прогнозировании тяжелых неконтролируемых форм атопической бронхиальной астмы у детей». Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013; 3 (1): 20-26.
9. Kryuchko T.O., Ostapenko V.P., Kajdashev I.P. New look at the etiology of chronic pyelonephritis among children with polymorphism of TLR2 gene. Педиатрия. Восточная Европа 2013; 3(03): 42-51.
10. Майданник В.Г., Хайтович Н.В., Досенко В.Е., Гордок О.А., Кундин В.Ю., Мойбенко А.А. Делецеонный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента у детей и подростков с артериальной гипертензией. Педиатрия. 2007; 2 (86): 24-27
11. Расин М.С. Роль рецепторов, активирующих

пролиферацию пероксисом, в патологии печени. Сучасна гастроентерологія. 2013; 3 (71): 122-127.

12. Ивашкин В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени. РЖГГК. 2010; 20 (3): 4-8.
13. Клименко Н.Н. Влияние Pro12Ala однонуклеотидного полиморфизма гена PPAR γ 2 на уровень адипоцитокинов, клинические и фенотипические проявления у пациентов с метаболическим синдромом. Укр. терапевт. журнал. 2010; 4: 25-33.
14. Gema Medina-Gomez, Sarah L. Gray, Laxman Yetukuri, Kenju Shimomura et al. PPAR gamma 2 Prevents Lipotoxicity by Controlling Adipose Tissue Expandability and Peripheral Lipid Metabolism. PLoS Genet. 2007; 3(4): 64-68.
15. Кайдашев И.П. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2 типа и атеросклероза. Междунар. эндокринолог. журнал. 2011; 3(35): 35-40.
16. Liu S., Wu H.J., Zhang Z.Q. et al. The ameliorating effect of rosiglitazone on experimental nonalcoholic steatohepatitis is associated with regulating adiponectin receptor expression in rats Eur. J. Pharmacol 2011; 650 (1): 384-389.
17. Neuschwander-Tetri B.A. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 913-924.
18. Митченко Е.И. Новый взгляд на патологию, произрастающую на общей почве: диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Укр. мед. Часопис. 2007; 2 (58): 45-50.
19. Semple R.K., VChatterjee V.K., O'Rahilly S. PPAR γ and human metabolic disease. J. Clin. Invest. 2006; 116: 581-589.
20. Leclercq I.A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. J. Hepatol. 2007; 47: 142-156.
5. Majdannik V.G., Hajtovich M.V. Arterial'na gipertenzija u ditej: diagnostika ta likuvannja. Vnutrishnja medicina 2008; 3: 13-20.
6. Berezhnoj V.V., Marushko T.V., Kurilo L.V., Glijadelova N.P., Korneva V.V., Kozachuk V.G. Vtorichnaja arterial'naja gipertenzija u detej (rabochaja klassifikacija, diagnostika). Sovremennaja pediatrija 2011; 2 (36): 163-168.
7. Babak O.Ja, Kolesnikova E.V., Sitnik K.A. Profilakicheskie meroprijatija pri nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: sushhestvuet li sposob snizit' risk zabolevanija? Suchasna gastroenterologija 2013; 3 (71): 103-109.
8. Krjuchko T.O., Vovk Ju.O., Tkachenko O.Ja. «Rol' geneticheskikh metodov issledovanija v prognozirovanii tjazhelyh nekontroliruemym form atopicheskoy bronhial'noj astmy u detej». Mezhdunarodnyj zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii tom 2013; 3 (1): 20-26.
9. Kryuchko T.O., Ostapenko V.P., Kajdashev I.P. New look at the etiology of chronic pyelonephritis among children with polymorphism of TLR2 gene. Pediatrija. Vostochnaja Evropa 2013; 3(03): 42-51.
10. Majdannik V.G., Hajtovich M.V., Dosenko V.E., Gordok O.A., Kundin V.Ju., Mojbenko A.A. Deleceonnyj polimorfizm gena angiotenzin-prevrashhajushhego fermenta u detej i podrostkov s arterial'noj gipertenziej. Pediatrija 2007; 2 (86): 24-27
11. Rasin M.S. Rol' receptorov, aktivirujushhijh proliferaciju peroksisom, v patologii pecheni. Suchasna gastroenterologija 2013; 3 (71): 122-127.
12. Ivashkin V.T. Jadernye receptory i patologija pecheni. RZhGGK 2010; 20 (3): 4-8.
13. Klimenko N.N. Vlijanie Pro12Ala odnonukleotidnogo polimorfizma gena PPAR γ 2 na uroven' adipocitokinov, klinicheskie i fenotipicheskie projavlenija u pacientov s metabolicheskim sindromom. Ukr. terapeut. Zhurnal 2010; 4: 25-33.
14. Gema Medina-Gomez, Sarah L. Gray, Laxman Yetukuri, Kenju Shimomura et al. PPAR gamma 2 Prevents Lipotoxicity by Controlling Adipose Tissue Expandability and Peripheral Lipid Metabolism. PLoS Genet. 2007; 3(4): 64-68.
15. Kajdashev I.P. NF-kB-signalizacija kak osnova razvitija sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, saharnogo diabeta 2 tipa i ateroskleroza. Mezhdunar. jendokrinol. Zhurnal 2011; 3(35): 35-40.
16. Liu S., Wu H.J., Zhang Z.Q. et al. The ameliorat-

References

1. Skripnik I. N. Izbytochnyj ves kak osnova NASG i aktual'naja mediko-social'naja problema. Zdorov'ja Ukraini 2009; 20 (225): 6-12.
2. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J. Clin. Gastroenterol. 2006; 40: 5-10.
3. Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and the metabolic syndrome. Curr Opin.Gastroenterol 2007; 23: 193-198.
4. Neuschwander-Tetri B.A. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalco-

- ing effect of rosiglitazone on experimental nonalcoholic steatohepatitis is associated with regulating adiponectin receptor expression in rats Eur. J. Pharmacol 2011; 650 (1): 384-389.
17. Neuschwander-Tetri B.A. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 913-924.
 18. Mitchenko E.I. Novyj vzgljad na patologiju, proizvodajushhuju na obshhej pochve: diabet i serdechno_sosudistye zabojevanija. Ukr. med. Chasopis 2007; 2 (58): 45–50.
 19. Semple R.K., VChatterjee V.K., O'Rahilly S. PPAR and human metabolic disease. J. Clin. Invest. 2006; 116: 581–589.
 20. Leclercq I.A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences. J. Hepatol. 2007; 47: 142-156.
- Відомості про авторів:**
Крючко Тетяна Олександрівна - д.м.н., проф., зав.кафедрою педіатрії №2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 34; р.т. (0532) 606-491; E-mail: drkryuchko@gmail.com
Пилипенко Ольга Анатоліївна - аспірант кафедри педіатрії №2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 34; р.т. (0532) 606-491; E-mail: olga-mirgorod2010@yandex.ru
Несіна Інна Миколаївна – к.м.н., асистент кафедри педіатрії №2 ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 34; р.т. (0532) 606-491; E-mail: nesinainna@gmail.com
Шликова Оксана Анатоліївна – к.м.н., ст. науковий співробітник НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «УМСА»; Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; р.т. (0532) 562-243; E-mail: congres2007@yandex.ru
Ізмайлова Ольга Віталіївна – молодший науковий співробітник НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики ВДНЗ України «УМСА»; Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; р.т. (0532) 562-243; E-mail: congres2007@yandex.ru
 © Т.О. Крючко, О. А. Пилипенко, І. М. Несіна, О. А. Шликова, О. В. Ізмайлова, 2014