

## **Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени**

**Авторы:** Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Шуть И.В., Куринная Е.Г., Сытник К.А. - ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

**Рубрики:** Гастроэнтерология, Эндокринология

**Разделы:** Клинические исследования

### **Резюме**

В статье представлены результаты, свидетельствующие о существовании предпосылок к формированию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов с метаболическими нарушениями. Это обусловлено достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена адипонектина-1 (ADIPOR1) у пациентов с НАЖБП. Установлено, что SNP в промоторе гена ADIPOR1 ассоциирован у больных с НАЖБП с повышенным содержанием жира в печени, развитием инсулинорезистентности и более высокими уровнями гликозилированного гемоглобина и гамма-глутамилтранспептидазы. Знание особенностей генотипа больных с НАЖБП необходимо для выбора индивидуализированного алгоритма лечения.

У статті подані результати, що свідчать про існування передумов до формування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) у пацієнтів із метаболічними порушеннями. Це обумовлено вірогідною асоціацією алелів і генотипів поліморфного маркера гена адипонектину-1 (ADIPOR1) у пацієнтів із НАЖХП. Установлено, що SNP у промоторі гена ADIPOR1 асоційований у хворих на НАЖХП із підвищеним умістом жиру в печінці, розвитком інсулінорезистентності і більш високими рівнями глікозильованого гемоглобіну і гамма-глутамілтранспептидази. Знання особливостей фенотипу та генотипу хворих на НАЖХП необхідне для вибору індивідуального алгоритму лікування.

The article deals with the results showing the existence of the preconditions for the formation of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with metabolic disorders. This is due to reliable association of alleles and genotypes of polymorphic marker of adiponectin gene-1 (ADIPOR1) in patients with NAFLD. It is found that the SNP in the promoter of the gene ADIPOR1 is associated in patients with NAFLD with high content of fat in the liver, development of insulin resistance, and more high levels of glycosylated hemoglobin, and gamma-glutamyl transpeptidase. Knowing the features of genotype of patients with NAFLD is required for selection of individualized treatment algorithm.

---

### **Ключевые слова**

неалкогольная жировая болезнь печени, адипоцитокينات, рецепторы адипонектина, полиморфизм гена ADIPOR1.

неалкогольна жирова хвороба печінки, адипоцитокіни, рецептори адипонектину, поліморфізм гена ADIPOR1.

nonalcoholic fatty liver disease, adipocytokines, adiponectin receptors, ADIPOR1 gene polymorphism.

---



Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — одно из ведущих хронических заболеваний печени в развитых странах. Популяционные исследования показали, что, по данным сонографического исследования печени и аутопсий, проведенных на протяжении 20 лет, распространенность НАЖБП составляет около 20 % среди населения в западных странах и 15 % в восточных регионах. Наблюдение за этими пациентами подтвердило у них более высокие показатели летальности, чем в общей популяции. Более того, существенное количество пациентов с НАЖБП имеют тяжелый фиброз печени, который через какое-то время прогрессирует. Прогрессирование НАЖБП тесно связывают с сахарным диабетом (СД-2), ожирением и метаболическим синдромом [1]. Исследования в группах пациентов с НАЖБП продемонстрировали связь уровня адипоцитокинов сыворотки крови с развитием заболевания. Адипоцитокины — группа биоактивных протеинов, выделенных из жировой ткани, влияющих на развитие инсулинорезистентности (ИР). Адипонектин представляет собой адипокин, который регулирует метаболизм глюкозы, липидов и процессы воспаления. Исследования на животных показали способность адипонектина ингибировать воспалительные пути и приводить к торможению развития атеросклероза. Низкая плазменная концентрация адипонектина связана у здоровых добровольцев с ИР и является предиктором увеличения риска развития ИР и СД-2 [1].

Связь между адипоцитокинами и НАЖБП может быть первичной или вторичной. С одной стороны, больные со специфическим генетическим паттерном могут иметь особый адипокиновый профиль, предрасполагающий к развитию НАЖБП. С другой стороны, собственно адипокиновый статус может быть причиной манифестации ИР в отсутствие других причин [2].

В последние годы появляются данные относительно влияния адипонектина и его рецепторов на регуляцию метаболизма жиров и углеводов, однако результаты исследований не всегда однозначны. Не так давно были клонированы гены рецепторов адипонектина-1 (ADIPOR1) и -2 (ADIPOR2). Оба рецептора опосредуют эффекты глобулярной части и/или всей молекулы адипонектина. У мышей экспрессия mRNA ADIPOR1 в основном обнаружена в скелетной мускулатуре, а самые высокие концентрации mRNA ADIPOR2 были найдены в печени. В противовес этому в тканях человека самые высокие уровни mRNA обоих рецепторов были найдены в скелетной мускулатуре [3]. Они положительно коррелируют с инсулиночувствительностью, что подтверждено в недавнем исследовании [2]. Это дает основание думать о том, что рецепторы адипонектина, возможно, также модулируют ИР в человеческом организме. Однако инсулин показал способность воздействовать на экспрессию рецепторов адипонектина в органах-мишенях, таких как скелетная мускулатура и печень. *In vivo* при возрастающем дефиците инсулина его пополнение угнетает экспрессию ADIPOR1 и ADIPOR2, вовлекая в процесс инсулин/фосфоинозитид-3-киназный/Фохо-1-путь. Поэтому остается дискуссионным вопрос относительно ассоциации уровня экспрессии адипонектиновых рецепторов и чувствительности к инсулину.

Единым подходом к определению роли рецепторов адипонектина является изучение полиморфизма генов рецепторов адипонектина, а также связи его с различными метаболическими нарушениями, особенно с инсулинорезистентностью. С учетом того, что липидные включения, находящиеся в мышцах и печени, являются важными детерминантами ИР, а адипонектин увеличивает окисление липидов в этих тканях, нами проведено исследование, целью которого являлось изучение влияния полиморфизма гена ADIPOR1 на формирование НАЖБП. Основные задачи исследования: выявить фенотипические особенности пациентов с НАЖБП в зависимости от полиморфизма ADIPOR1, определить наличие взаимосвязи между полиморфизмом ADIPOR1 и жира в печени, а также установить связь полиморфного гена с основными метаболическими показателями.

#### **Материалы и методы исследования**

Объектом исследования были 112 человек с НАЖБП, средний возраст которых составил  $(42,8 \pm 4,2)$  года, из них 64 мужчины и 48 женщин. У 92 (82,1 %) пациентов имела место избыточная масса тела, у 62 (55,4 %) диагностировали нарушения углеводного обмена в виде нарушения толерантности к углеводам или сахарного диабета 2-го типа. Клинические признаки артериальной гипертензии были выявлены у 59 (52,7 %) пациентов с НАЖБП, дислипидемии — у 56 (50 %), ишемической болезни сердца — у 42 (37,5 %). У преимущественного большинства обследованных пациентов верифицировано наличие метаболического синдрома согласно критериям IDF (2005). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.

Всем пациентам, включенным в исследование, на основании проведенной компьютерной томографии установлен стеатоз печени по критериям, предложенным В. Birnbaum et. al. (2007), Y. Kodama et al. (2007).

Для определения степени стеатоза печени проводилось вычисление индекса H/R посредством анализа изображений, полученных при исследовании гепатобилиарной системы на ультразвуковом сканере Philips-IU (США), конвексным мультислотным датчиком 2–5 МГц.

Все пациенты употребляли менее 20 г/день этанола, не имели признаков хронического вирусного гепатита В, С, D; аутоиммунного и лекарственного гепатита, болезни Коновалова — Вильсона, идиопатического гемохроматоза, врожденной недостаточности а1-антитрипсина.

Для оценки функционального состояния печени проводились исследования белкового, пигментного, ферментативного обменов по стандартным общепринятым методикам. У всех пациентов ферментативным методом на автоанализаторе Humalyzer (фирма Human, Германия) определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле W.T. Friedewald с учетом измерения показателя в ммоль/л:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,22)$ .

Для оценки углеводного обмена исследовали уровень глюкозы натощак глюкозооксидазным методом, на анализаторе Humalyzer. Определение гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) осуществлялось при помощи набора «Реагент» (Украина) по реакции с тиобарбитуровой кислотой и общего гемоглобина на спектрофотометре Spocol-11 (Германия). Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, при помощи набора реактивов DRG (США). Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин } \mu\text{г} / \text{глюкоза} / 22,5$ .

Имуноферментным методом проведено определение уровня адипонектина в сыворотке крови.

Антропометрические данные использовали для расчета процента жировой массы тела (% ЖМТ) в организме. Вычисление % ЖМТ осуществлялось с использованием 4-компонентной модели, которая имеет следующий вид:

$\% \text{ ЖМТ} = 64,5 - 848 / \text{индекс массы тела} + 0,079 \text{ г } \mu\text{г} \text{ возраст} - 16,4 \text{ г } \mu\text{г} \text{ пол} + 0,05 \text{ г } \mu\text{г} \text{ пол} \times \text{возраст} + 39,0 \text{ г } \mu\text{г} \text{ возраст} / \text{индекс массы тела}$ ,

где пол имеет значение «0» для женщин и «1» — для мужчин. Среднеквадратичная ошибка оценки ЖМТ составляет 5 % жировой массы, а коэффициент множественной регрессии R — 0,86.

Молекулярно-генетическое тестирование ДНК выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Данный метод является одним из наиболее эффективных для выделения ДНК с минимальной продолжительностью экстрагирования, он не уступает, а в ряде случаев и превосходит зарубежные аналоги, по своим характеристикам предназначенный для выделения ДНК из различных биологических материалов (жидкостей, измельченных твердых материалов, пятен крови и т.д.), а также для быстрой очистки ДНК из клинических проб (цельной крови, плазмы, сыворотки, мочи, соскобов слизистой и т.д.). Выход чистой ДНК из цельной крови составляет 5–10 мкг из 200 мкл крови.

Принцип действия набора Diatom™ DNA Prep основан на использовании лизирующего агента с гуанидинтиоцианатом, который предназначен для разрушения клеток, солюбилизации клеточного дебриса, а также денатурации клеточных нуклеаз. В присутствии лизирующего реагента ДНК активно сорбируется на сорбенте NucleoS™, затем легко отмывается от солей и белков спиртовым раствором. ДНК, элюированная из сорбента Экстра-Геном™ или чистой водой, может исследоваться различными методами.

Методической основой генотипирования являлась тетрапраймерная полимеразная цепная реакция с использованием двух внутренних аллельспецифичных праймеров:

AD16666089S337 5' — ATGAAATAGTATTATTTTATTTCCC-3',

AD16666089S167 5' — ATAATTACCTCATCTGAAAAGTA-3';

и двух внешних праймеров:

AD16666089F 5' — ACCTCAATATGGCTGTTAACTCC-3',

AD16666089R 5' — CTGAGGGTTTTATACAAATGG-3'.

Метод позволяет амплифицировать фрагменты ДНК различной длины, соответствующие альтернативным аллелям. Каждый внешний праймер в сочетании с соответствующим ему внутренним праймером инициирует амплификацию аллельспецифичных фрагментов (337 п.н. — норма и 167 п.н. — мутация).

Дизайн олигонуклеотидных праймеров для проведения полимеразной цепной реакции осуществлялся посредством программы Vector NTI (Invitrogen) и информационного ресурса NCBI.

В данной работе ПЦР последовательности гена ADIPOR1 rs6666089 проводилась в автоматическом режиме на термоциклерах «Терцик» («ДНК-технология»), GeneAmp® 9700 с 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems) с использованием коммерческого набора реактивов GenePak@PCR Core «Изоген» в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя.

Температурно-временной режим полимеразной цепной реакции оптимизирован для амплификации данной нуклеотидной последовательности: иницирующая денатурация — 95 °C — 2 мин — 1 цикл; денатурация — 95 °C — 30 с; отжиг праймеров — 56 °C — 15 с; 40 циклов; элонгация — 74 °C — 30 с; завершающая элонгация — 74 °C — 2 мин — 1 цикл.

Детекция ПЦР-продуктов проводилась с помощью горизонтального электрофореза в пластине 2,5% агарозного геля с добавлением бромистого этидия — специфического интеркалирующего флуоресцентного ДНК(РНК)-красителя — с использованием стандартного трис-боратного буфера при напряженности поля ~ 20 В/см в течение 30 минут. Поглощая ультрафиолетовый свет с максимальной длиной волны 256 нм, бромид этидия, связанный с участком ДНК (ампликоном), способен в соответствии с правилом Стокса флуоресцировать, что регистрируется в видимом спектре (610–620 нм) в виде оранжевой полоски. Получаемые результаты электрофореза ампликонов оценивали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе TFP-M/WL (Vilber Lourmat). Фиксирование результатов проводилось посредством стандартной геледокументирующей системы с использованием программного обеспечения Vitran Photo.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0, SPSS 13.0. Вычисление средней величины  $M$ , средней погрешности средней величины  $m$ , критерия достоверности  $t$ , значения достоверности  $p$  для независимых выборок — при сравнении выходных данных, при анализе динамики исследуемых показателей — с использованием  $t$ -критерия для связанных выборок. Для проведения регрессионного анализа использовалась программа SPSS (version 13.0 for Windows; SPSS, Chicago, IL). Расхождения между сравниваемыми показателями были достоверны, если значения были не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

У обследованных пациентов с НАЖБП в сравнении с контрольной группой, репрезентативной по полу и возрасту, отмечались достоверные нарушения липидного (повышение ОХС, ТГ, липопротеидов очень низкой плотности — ЛПОНП), углеводного обмена (повышение глюкозы натощак, уровня  $HbA_{1c}$ ), изменения состояния инсулинорезистентности (существенное повышение инсулинемии натощак, HOMA-IR-индекса) и хроническое воспаление низкой интенсивности (повышение С-реактивного протеина и фактора некроза опухолей  $\alpha$ ),  $p < 0,05$ . Уровень адипонектина — гормона адипоцитов, которому присущи метаболический, инсулиномиметический и антиатерогенный эффекты, был существенно снижен в сравнении с контролем: ( $7,43 \pm 0,41$ ) нг/мл против ( $10,20 \pm 2,60$ ) нг/мл,  $p < 0,05$ .

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного гена rs666089 ADIPOR1 показал наличие ассоциации аллелей G ( $\chi^2 = 134,36$ ,  $p = 0,0000$ ) и A ( $\chi^2 = 29,32$ ,  $p = 0,0000$ ), а также генотипов GG, GA, AA ( $\chi^2 = 141,75$ ,  $p = 0,0000$ ) с развитием НАЖБП (табл. 1).

**Таблица 1 — Распределение частот аллелей и генотипа полиморфного гена rs6666089 ADIPOR1 в исследуемой популяции (%)**

Аллели и генотипы	Без НАЖБП, $n = 30$	С НАЖБП, $n = 112$
Аллель G	61,54	98,04
Критерий $\chi^2 = 134,36$ ; $p < 0,001$		
Аллель A	84,62	49,02
Критерий $\chi^2 = 29,32$ ; $p < 0,001$		
GA	46,15	47,06
GG	15,38	50,98
AA	38,46	1,96
Критерий $\chi^2 = 141,75$ ; $p < 0,001$		

Полученные данные позволили проанализировать основные изменения антропометрических и метаболических показателей в зависимости от генотипов полиморфного гена rs6666089 ADIPOR1 (табл. 2).

**Таблица 2 – Антропометрические и метаболические характеристики пациентов с НАЖБП в со-  
внии с делением на генотипы полиморфного гена rs6666089 ADIPOR1 ( $M \pm m$ )**

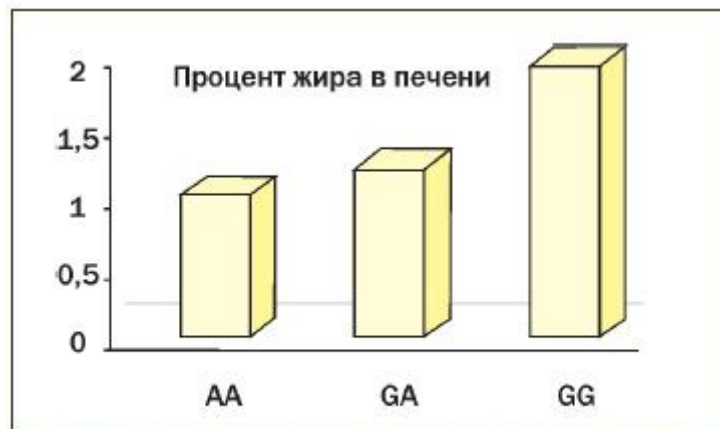
Показатель	ADIPOR1			P
	GG (n = 57)	GA (n = 53)	AA (n = 2)	
<i>Антропометрические показатели</i>				
Масса тела, кг	90,2 ± 2,6	82,8 ± 2,8	80,6 ± 2,4	0,07
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	33,1 ± 2,2	28,9 ± 2,0	28,4 ± 1,9	0,19
ОТБ (усл.ед.)	1,20 ± 0,06	0,90 ± 0,06	0,89 ± 0,08	0,34
% ЖМТ	37,6 ± 4,4	31,4 ± 5,6	30,2 ± 4,8	0,02
<i>Показатели функционального состояния печени</i>				
АСТ, ммоль/л	0,62 ± 0,02	0,520 ± 0,048	0,44 ± 0,03	0,26
АЛТ, ммоль/л	0,80 ± 0,06	0,72 ± 0,09	0,64 ± 0,07	0,13
ГГТП, ммоль/л	108,26 ± 51,60	72,40 ± 18,03	58,22 ± 11,95	0,04
Общий билирубин, мкмоль/л	11,10 ± 0,86	11,10 ± 0,86	10,65 ± 0,52	0,73
<i>Показатели углеводного обмена</i>				
Глюкоза, ммоль/л	6,20 ± 0,46	5,00 ± 0,43	4,96 ± 0,24	0,25
Инсулин, мкЕд/мл	15,26 ± 1,85	12,30 ± 2,40	10,73 ± 0,66	0,16
HbA <sub>1c</sub> , ммоль/л	7,43 ± 0,16	6,28 ± 0,06	5,32 ± 0,19	0,03
<i>Показатели липидного обмена</i>				
ОХС, ммоль/л	6,12 ± 0,24	5,54 ± 0,13	5,00 ± 0,18	0,43
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,60 ± 0,07	1,570 ± 0,097	1,54 ± 0,08	0,64
ТГ, ммоль/л	2,86 ± 0,28	2,00 ± 0,16	1,67 ± 0,11	0,85
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,97 ± 0,21	3,08 ± 0,29	2,92 ± 0,29	0,34
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,88 ± 0,07	0,76 ± 0,05	0,74 ± 0,06	0,48
<i>Гормон жировой ткани и маркеры воспаления</i>				
Адипонектин, нг/мл	7,42 ± 0,36	8,79 ± 0,50	10,49 ± 0,41	0,16

Оказалось, что носители разных генотипов G/G, G/A, A/A гена rs6666089 ADIPOR1 имеют существенные отличия по показателям антропометрии, углеводного обмена и функциональных проб печени, которые, вероятно, вносят свой вклад в развитие и прогрессирование НАЖБП.

Обращало на себя внимание достоверное повышение у гетерозигот GA и гомозигот AA % ЖМТ ( $p < 0,028$ ), уровня мембранно-связывающего фермента гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — маркера сердечно-сосудистого риска ( $p < 0,046$ ), а также HbA<sub>1c</sub> ( $p < 0,034$ ) в сравнении с контрольными значениями.

Учитывая, что у 80 % пациентов с НАЖБП была найдена положительная корреляционная связь между % ЖМТ и % жира в печени ( $r = +0,52$ ,  $p < 0,0002$ ), нами проанализировано процентное содержание жира в печени в зависимости от генотипов rs6666089 ADIPOR1.





**Рисунок 1 – Связь процента жира в печени с полиморфизмом гена rs6666089 ADIPOR1**

Представленные на рис. 1 данные свидетельствуют о наличии большего количества жира в печени у носителей аллели G полиморфного маркера rs6666089 ADIPOR1.

### Обсуждение

Хотелось бы подчеркнуть, что у пациентов, которые являются носителями аллели G в однонуклеотидном полиморфизме rs6666089 ADIPOR1 в промоторе гена, развитие НАЖБП ассоциировано с инсулинорезистентностью, повышением содержания жира в печени. Эти факты согласуются с гипотезой о том, что механизм действия адипонектина, вероятно, включает его прямое влияние на обмен липидов в печени, в результате которого снижается количество жира в печени.

При этом в опубликованных работах представлены разноречивые результаты. Так, Staiger с коллегами утверждают, что экспрессия ADIPOR1 коррелирует с уровнем инсулина [3]. Результаты, полученные Damcott, выявили наличие связи ADIPOR1 с нарушением толерантности к углеводам и СД-2 [4], в то время как результаты работы Wang показали отсутствие этой взаимосвязи [5]. По данным другого исследования [6], ни один из SNP в ADIPOR1 не связан с развитием ИР и СД-2.

8503 А ассоциирован с формированием инсулинорезистентности. Однако для окончательного определения роли этого SNP в регуляции формирования НАЖБП необходимо проведение дополнительных исследований в других популяциях. – Результаты нашего исследования согласуются с данными N. Stefan, которым дополнительно проведено изучение гаплотипа, показавшего, что последний с аллелью

Получены противоречивые данные о наличии взаимосвязи антропометрических данных с риском формирования НАЖБП. Damcott с коллегами не удалось выявить связь между SNPs и параметрами тела [4], в то время как Berner отмечает связь SNP ADIPOR1 с индексом массы тела (ИМТ) и отношением окружность талии/окружность бедер в исследовании DPS [6]. В популяции DPS различные генотипы гена ADIPOR1 ассоциировались с индикаторами центрального ожирения, что связано с ИР, метаболическим синдромом, без связи с ИМТ [7].

Нами установлено, что SNP rs6666089 в промоторе гена ADIPOR1 ассоциирован не только с развитием ИР, но и с повышенным содержанием жира в печени. Известно, что эктопическое отложение жира, в частности в печени, считается главным фактором, обуславливающим развитие НАЖБП в условиях инсулинорезистентности [8, 9]. Наличие большего количества жира в печени больных – носителей аллели G подтверждает гипотезу, согласно которой регуляция накопления жира в печени может отражать связь между полиморфизмом и инсулинорезистентностью [10]. Вероятно, больные с НАЖБП, носители GG-, GA-генотипов rs6666089 ADIPOR1, нуждаются в более интенсивной терапии для уменьшения стеатоза печени и улучшения чувствительности к инсулину.

Полученная связь аллели G с более высокими уровнями HbA<sub>1c</sub> и ГГТП, вероятно, может быть обусловлена тем, что в изучаемой группе пациентов с НАЖБП распределение генотипов могло отличаться у пациентов с нормальной и нарушенной толерантностью к глюкозе, а также с кардиоваскулярными рисками и без них.

В целом можно констатировать, что выделены вариации гена rs6666089 ADIPOR1, которые ассоциированы с формированием ИР и большим содержанием жира в печени у пациентов

НАЖБП, что подтверждает гипотезу о том, что адипонектин в организме человека может регулировать количество жира в печени и чувствительность к инсулину.

### **Выводы**

Предрасположенность к развитию НАЖБП у пациентов, имеющих метаболические нарушения, обусловлена достоверной ассоциацией аллелей и генотипов полиморфного маркера гена rs6666089 ADIPOR1. Формирование НАЖБП связано с носительством G-аллели полиморфного гена rs6666089 ADIPOR1. Полученные данные подтверждают генетическую детерминированность НАЖБП и связанных с ней ожирения, СД-2, дислипидемии, что позволяет на доклиническом этапе выявлять группы риска, проводить профилактику возникновения клинических проявлений НАЖБП, при необходимости уточнять диагноз с помощью определения полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с развитием НАЖБП и метаболическими нарушениями. Выявленные метаболические изменения в зависимости от генотипов rs6666089 ADIPOR1 позволят индивидуализировать метаболический статус этих пациентов и выработать алгоритм своевременной адекватной терапии. Такая комплексная оценка необходима не только для предотвращения развития заболевания, но и для снижения частоты возникновения осложнений в виде прогрессирования в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, а также улучшения качества жизни этого контингента больных.

Перспективы дальнейших исследований в этом направлении должны базироваться на изучении роли генов-кандидатов развития НАЖБП на большем объеме выборки, их связи с различными метаболическими параметрами, что позволит уточнить роль генов, в т.ч. ADIPOR1, в формировании НАЖБП.

---

### **Список литературы**

1. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos [et al.] // *Med. Hypotheses*. — 2010. — № 74(6). — P. 1089-1090.
  2. Adiponectin receptor genes: mutation screening in syndromes of insulin resistance and association studies for type 2 diabetes and metabolic traits in UK populations / S.C. Collins, J. Luan, A. J. Thompson, A. Daly [et al.] // *Diabetologia*. — 2007. — Vol. 50. — P. 555-562.
  3. Expression of adiponectin receptor mRNA in human skeletal muscle cells is related to in vivo parameters of glucose and lipid metabolism / H. Staiger, S. Kaltenbach, K. Staiger [et al.] // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 2195-2201.
  4. Genetic variation in adiponectin receptor 1 and adiponectin receptor 2 is associated with type 2 diabetes in the Old Order Amish / C.M. Damcott, S.H. Ott, T.I. Pollin [et al.] // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2245-2250.
  5. Adiponectin receptor 1 gene (ADIPOR1) as a candidate for type 2 diabetes and insulin resistance / H. Wang, H. Zhang, Y. Jia [et al.] // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 2132-2136.
  6. Association of sequence variations in the gene encoding adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) with body size and insulin levels. The Finnish Diabetes Prevention Study / N. Siitonen, L. Pulkkinen, U. Mager [et al.] // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 1795-1805.
  7. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn, J. Buse, E. Ferrannini, M. Stern // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 1684-1699.
  8. Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women / F.B. Hu, A. Doria, T. Li [et al.] // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 209-213.
  9. Absence of an association between the polymorphisms in the genes encoding adiponectin receptors and type 2 diabetes / K. Hara, M. Horikoshi, H. Kitazato [et al.] // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 1307-1314.
  10. Polymorphisms in the gene encoding adiponectin receptor 1 are associated with insulin resistance and high liver fat / N. Stefan, F. Machicao, H. Staiger [et al.] // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 2282-2291.
-