

**АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ACE (I/D) ТА PPAR-G2 (PRO12ALA) ІЗ РОЗВИТКОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ОЖИРІННЯ****Ю.М. Яринич, Л.П. Сидорчук**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, гени ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala), артеріальна гіпертензія, ожиріння.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 131-140

DOI:  
10.24061/2413-0737.  
XXI.3.83.2017.106

E-mail:  
lsydorchuk@ukr.net,  
julka-pp@rambler.ru

**Мета роботи** - вивчити асоціацію поліморфізму генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala) із появою неалкогольного стеатогепатиту і стеатогепатозу у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) і абдомінальне ожиріння (АО).

**Матеріал і методи.** У проспективному дослідженні взяло участь 96 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), ЕАГ II стадії, 1-2-го ступеня, високого і дуже високого ризику із супутнім АО: чоловіків – 41,67 % (40), жінок – 58,33 % (56), середній вік становив 53,70±5,34 року. Функцію печінки вивчали за активністю органоспецифічних ферментів. Дослідження поліморфізму генів PPAR-g2 (Pro12Ala) та ACE (I/D) виконали методом ПЛР. До групи контролю увійшли 50 практично здорових осіб.

**Результати.** Ожиріння (ОЖ) I ступеня встановили у 27,08 % (26) осіб, ОЖ II ступеня – у 58,33 % (56), ОЖ III – у 14,58 % (14) пацієнтів; у 16,67 % (16) осіб – стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімально-запального процесу, у решти хворих – 83,33 % (80) – стеатогепатоз. Серед хворих на НАЖХП, ОЖ та ЕАГ мешканців Північної Буковини делеція у 16 інtronі гена ACE (rs 4646994) у гомозиготному стані трапляється у 32,29 % випадків, що на 14,29 % частіше, ніж серед осіб контрольної групи ( $\chi^2=3,38$ ,  $p=0,048$ ). Несприятливий D-алель гена ACE асоціює у хворих на НАЖХП і ЕАГ із ожирінням II і III ступеня ( $\chi^2=5,24$ ,  $p=0,022$  та  $\chi^2=6,11$ ,  $p=0,013$  відповідно) та частіше трапляється загалом у хворих – на 12,29 % ( $\chi^2=3,99$ ;  $p=0,046$ ). Також DD-генотип та D-алель асоціюють із більшою частотою стеатогепатозу на 20,57 % ( $\chi^2=3,81$ ;  $p=0,05$ ) і 13,75 % ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,03$ ) відповідно.

Частота гомозиготної місенс мутації у 3-й хромосомі 12 кодоні екзоні В гена PPAR-g2 (rs1801282) наявна у 2,0 % практично здорових і 5,21 % хворих на НАЖХП, ЕАГ і ОЖ ( $p>0,05$ ). Загалом серед обстежених переважає Pro-алель у 6,14 і 3,85 рази ( $p<0,001$ ), який частіше трапляється в контролі, ніж у хворих на НАЖХП, ЕАГ та ОЖ I ступеня на 16,77 % ( $\chi^2=5,06$ ;  $p=0,024$ ). Ala-алель, а також AlaAla- і ProAla-генотипи асоціюють із більшою частотою стеатогепатиту на 30,25 % ( $\chi^2=4,99$ ;  $p=0,025$ ) і 17,25 % ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,028$ ) відповідно.

**Обмеження дослідження / наслідки.** Обмеження зумовлені відсутністю пункційної біопсії печінки / наслідки - точність діагностики НАЖХП базується на клінічно-лабораторних та УЗД даних.

**Оригінальність / значення.** Оригінальне дослідження, надає дані для оцінки асоціації генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala) із НАЖХП, ЕАГ та АО з урахуванням виду НАЖХП та ступенів ожиріння.

**Висновки.** У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та есенційну артеріальну гіпертензію D-алель гена ACE (rs4646994) асоціює з ожирінням II і III ступеня та більшою частотою стеатогепатозу; Ala-алель гена PPAR-g2 (rs1801282) асоціює із більшою частотою стеатогепатиту.

## Оригінальні дослідження

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гены ACE (I/D) и PPAR-g2 (Pro12Ala), артериальная гипертензия, ожирение.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 131-140

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ACE (I/D) ТА PPAR-G2 (PRO12ALA) С РАЗВИТИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ**  
**Ю.Н. Яринич, Л.П. Сидорчук**

**Цель работы** - изучить ассоциации полиморфизма генов ACE (I/D) и PPAR-g2 - (Pro12Ala) с появлением неалкогольного стеатогепатита и стеатогепатоза у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) и абдоминальным ожирением (АО).

**Материал и методы.** В проспективном исследовании участвовали 96 больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖХП), ЭАГ II стадии, I-2-й степени, высокого и очень высокого риска с сопутствующим АО: мужчин – 41,67 % (40), женщин – 58,33 % (56), средний возраст составил 53,70±5,34 лет. Функцию печени изучали по активности органоспецифических ферментов. Исследование полиморфизма генов PPAR-g2 (Pro12Ala) и ACE (I / D) выполняли методом ПЦР. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц.

**Результаты.** Ожирение (ОЖ) I степени установили у 27,08 % (26) лиц, ОЖ II степени – у 58,33 % (56), ОЖ III – в 14,58 % (14) пациентов; в 16,67 % (16) лиц – стеатогепатит с минимальной активностью мезенхимально-воспалительного процесса, у остальных больных – 83,33 % (80) – стеатогепатоз. Среди больных НАЖХП, ОЖ и ЭАГ жителей Северной Буковины делеция в 16 интроне гена ACE (rs 4646-994) в гомозиготном состоянии встречается в 32,29 % случаев, что на 14,29 % чаще, чем среди лиц контрольной группы ( $\chi^2=3,38$ ;  $p=0,048$ ). Неблагоприятный D-аллель гена ACE ассоциирует у больных НАЖХП и ЭАГ с ожирением II и III степеней ( $\chi^2=5,24$ ;  $p=0,022$  и  $\chi^2=6,11$ ;  $p=0,013$ , соответственно) и чаще встречается в целом у больных – на 12,29 % ( $\chi^2=3,99$ ;  $p=0,046$ ). Также DD-генотип D-аллель ассоциируют с большей частотой стеатогепатозу на 20,57 % ( $\chi^2=3,81$ ;  $p=0,05$ ) и 13,75 % ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,03$ ) соответственно.

Частота гомозиготной миссенс мутации в 3-й хромосоме 12 кодоне экзоне B гена PPAR-g2 (rs1801282) имеется в 2,0 % практически здоровых и 5,21 % больных НАЖХП, ЭАГ и ОЖ ( $p> 0,05$ ). В целом среди обследованных преобладает Pro-аллель в 6,14 и 3,85 раза ( $p<0,001$ ), которая чаще встречается в контроле, чем у больных НАЖХП, ЭАГ и ОЖ I степени на 16,77 % ( $\chi^2=5,06$ ;  $p=0,024$ ). Ala-аллель, а также AlaAla- и ProAla-генотипы ассоциируют с большей частотой стеатогепатита на 30,25-% ( $\chi^2= 4,99$ ;  $p=0,025$ ) и 17,25-% ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,028$ ) соответственно.

**Ограничение исследования / последствия.** Ограничения обусловлены отсутствием пункционной биопсии печени / последствия – точность диагностики НАЖХП базируется на клинико-лабораторных и УЗИ данных.

**Оригинальность / значение.** Оригинальное исследование, предоставляет данные для оценки ассоциации генов ACE (I/D) и PPAR-g2 (Pro12Ala) с НАЖХП, ЭАГ и АО с учетом вида НАЖХП и степеней ожирения.

**Выводы.** У больных неалкогольной жировой болезнью печени и эссенциальной артериальной гипертензией D-аллель гена ACE (rs4646994) ассоциирует с ожирением II и III степени и большей частотой стеатогепатоза; Ala-аллель гена PPAR-g2 (rs1801282) ассоциирует с большей частотой стеатогепатита.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, ACE (I/D) and PPAR-g2 (Pro12Ala) genes, arterial hypertension, obesity.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 131-140

## ASSOCIATION OF POLYMORPHISM OF ACE (I/D) AND PPAR-G2 (PRO12ALA) GENES WITH THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

*Yu.M. Yarynych, L.P. Sydorчук*

**Objective** – To study the association of polymorphism of ACE (I/D) and PPAR-g2 (Pro12Ala) genes with the onset of non-alcoholic steatohepatitis and steatohepatosis in patients suffering from essential arterial hypertension (EAH) and abdominal obesity (AO).

**Materials and methods.** The prospective study involved 96 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), stage II EAH of 1-2 degrees of high and very high risk with concomitant AO. There were 41,67 % (40) of men and 58,33 % (56) women, the average age was  $53,70 \pm 5,34$  years. The function of the liver was studied by the activity of organ-specific enzymes. The study of polymorphism of PPAR-g2 (Pro12Ala) and ACE (I/D) genes was carried out by using the PCR method. The control group consisted of 50 practically healthy individuals.

**Results.** First degree obesity (OB) was diagnosed in 27,08 % (26) individuals, second degree OB was found in 58,33 % (56), 14,58 % (14) of patients had third degree OB; 16,67 % (16) individuals suffered from steatohepatitis with minimal activity of mesenchymal and inflammatory process, the rest 83,33 % (80) of the patients had steatohepatosis. Among the residents of the Northern Bukovyna suffering from NAFLD, OB and EAH the deletion in the 16<sup>th</sup> intron of the ACE (rs 4646994) gene in the homozygous condition occurs in 32,29 % of cases, which is by 14,29 % more frequently than in the individuals of the control group ( $\chi^2=3,38$ ;  $p=0,048$ ). The unfavorable D-allele of the ACE gene is associated in patients with NAFLD and EAH with II and III degree obesity ( $\chi^2=5,24$ ;  $p=0,022$  and  $\chi^2=6,11$ ;  $p=0,013$ , respectively) and occurs in general more frequently in patients by 12,29 % ( $\chi^2=3,99$ ;  $p=0,046$ ). The DD genotype and D-allele are also associated with a higher incidence of steatohepatosis by 20,57 % ( $\chi^2=3,81$ ;  $p=0,05$ ) and 13,75 % ( $\chi^2=4,68$ ;  $p=0,03$ ), respectively.

Frequency of homozygous missense mutation in chromosome 3 of codon 12 of exon B of PPAR-g2 (rs1801282) gene exists in 2,0 % of practically healthy individuals and in 5,21 % of patients with NAFLD, EAH and AO ( $p>0,05$ ). In general, Pro-allele is prevalent among the examined individuals by 6.14 and 3.85 times ( $p<0,001$ ), which is more common in the control than in patients with NAFLD, EAH and first degree AO by 16.77% ( $\chi^2=5,06$ ;  $p=0,024$ ). Ala-allele, as well as AlaAla- and ProAla-genotypes are associated with a higher incidence of steatohepatitis by 30,25 % ( $\chi^2=4,99$ ;  $p=0,025$ ) and 17,25 % ( $\chi^2=4,85$ ;  $p=0,028$ ) respectively.

**Limitations of the study / consequences.** The limitations are due to the lack of a puncture biopsy of the liver / consequences – the accuracy of diagnosis of NAFLD is based on clinical and laboratory findings and those of ultrasound examination.

**Novelty / value.** This original study provides data allowing to assess the association of ACE (I/D) and PPAR-g2 (Pro12Ala) genes with NAFLD, EAH and AO considering the type of NAFLD and the degrees of obesity.

**Conclusions.** In patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Essential Arterial Hypertension the unfavorable D-allele of the ACE (rs4646994) gene is associated with II and III obesity degree and higher incidence of steatohepatosis; Ala-allele of the PPAR-g2 (rs1801282) gene is associated with a higher incidence of steatohepatitis.

## Оригінальні дослідження

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є актуальною проблемою внутрішньої медицини. Це зумовлено високим ризиком розвитку неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), печінкової недостатності і гепатоцелюлярної карциноми [1]. Відповідно до МКХ-10 НАЖХП (K76.0) включає стеатоз печінки (НАСП) і стеатогепатит (НАСГ), які можуть прогресувати в 1-12 % випадків до цирозу печінки (ЦП). Приблизно в 30 % пацієнтів зі стеатозом розвивається НАСГ, який у 10 % випадків може трансформуватися в ЦП [2, 3]. Останніми роками в Україні захворюваність на стеатогепатит зросла на 76,6 % [1]. Окрім того, НАЖХП є додатковим незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань та предиктором кардіоваскулярних ускладнень. Частота виявлення жирового гепатозу в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями сягає 90 % [1, 3, 4]. НАЖХП досить довго може проходити асимптоматично, тому її діагностика часто взагалі не проводиться, адже недуга проявляється лише тоді, коли ліпідами інфільтровано більше 66 % гепатоцитів. У той же час популяційні дослідження свідчать, що близько 80 % криптогенних ЦП – це результат недиагностованого жирового гепатозу [5]. У США у 6 % випадків пересадку печінки виконують у зв'язку з НАЖХП, але більшість хворих із цієї патологією помирають від інсультів та інфарктів міокарда [6-8].

Незважаючи на те, що високоспецифічним (84 %) і чутливим (94 %) методом діагностики НАЖХП є ультразвукове дослідження печінки, результати якого корелюють із гістологічними ознаками та дають змогу встановити її патогенетичний варіант, на сьогодні недостатньо вивченими є маркери її ранньої діагностики, у т.ч. генетичні предиктори розвитку патології.

У зв'язку з цим виникла необхідність вивчити асоціацію можливих генетичних предикторів – генів ACE (I/D) та PPAR-g2 (Pro12Ala) із появою НАЖХП у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ), обтяжену абдомінальним ожирінням (АО).

**Мета дослідження.** Проаналізувати частоту зустрічальності алелів і генотипів Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-g2 (rs1801282) та I/D поліморфізму гена ACE (rs4646994) у структурі хворих на НАЖХП, ЕАГ і АО.

**Матеріал і методи.** Проспективне дослідження проводили із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини, із підписанням інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні. Клінічний матеріал збирали з вересня 2013 року по квітень 2015 року на базі комунальних медичних установ міських поліклінік №1 та №3 м. Чер-

нівці, а також амбулаторій загальної практики – сімейної медицини Вижицького району Чернівецької області. У проспективному дослідженні взяло участь 110 хворих на ЕАГ II стадії, 1-2-го ступеня, високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику із супутнім АО та НАЖХП. Етап скринінгу пройшли 96 пацієнтів, серед яких 41,67 % (40) – чоловіків, 58,33 % (56) – жінок; середній вік становив 53,70±5,34 року. У 45,83 % (44) хворих був компенсований ЦД 2-го типу, тривалістю від двох до семи років. Групу контролю склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком (47,99±8,46 року) та статевим розподілом (60 % – жінок, 40 % – чоловіків), які не були в родинних стосунках із хворими.

Клінічний діагноз ЕАГ та НАЖХП виставляли відповідно до Наказу №384 МОЗ України від 24.05.2012 року та Наказу № 826 МОЗ України від 06.11.2014 року [3, 9]. АО визначали за окружністю талії (ОТ) для чоловіків >94 см, для жінок >80 см [3, 10]. Абдомінальний тип ожиріння підтверджували за співвідношенням ОТ/окружності стегон (ОС): у чоловіків >1,0, у жінок >0,85. За індексом маси тіла (ІМТ) (співвідношення маси тіла до зросту, піднесеного до квадрата) ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>, виставляли ожиріння (ОЖ) [3, 10]. Обстежені заперечували зловживання алкоголем: для чоловіків – >50 г етанолу/тиждень, для жінок – >30 г етанолу/тиждень протягом останнього року. Критеріями невиключення були: ЕАГ I і III стадій; хронічний вірусний гепатит (HBV, HCV, HDV); автоімунний та медикаментозний гепатити, ідіопатичний гемохроматоз; природжена недостатність α1-антитрипсину, хвороба Коновалова-Вільсона; хронічна хвороба нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації <89 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> (II-V стадії); гостре, чи загострення хронічного запалення будь-якої локалізації упродовж останніх трьох місяців; активна фаза перебігу автоімунних захворювань; гіпотиреоз; онкопатологія; психічні розлади, що унеможлилювали контакт із пацієнтом. Математично розраховували тести на фіброзоутворення в печінці (FIB-4, APRI) та циротичні зміни (HALT-C тест). У випадку позитивних тестів хворих вилучали із дослідження.

Функцію печінки вивчали за активністю ферментів аланінамінотрансферази (АЛАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), загальним білірубіном та його фракціями, тимоловою пробою. Усім пацієнтам виконали також ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) і нирок, а також еластографію печінки [11].

Поліморфізм генів PPAR-g2 (Pro12Ala) (rs1801282) та ACE (I/D) (rs4646994) досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ДНК виділяли із лімфоцитів периферичної венозної крові із застосуванням набору реагентів "ДНК-сорб-В" (RU). ПЛР-реакцію проводили з використанням Taq-ДНК-полімерази та спе-

цифрічних праймерів для гена *PPAR-g2* (прямого 5'-GAAACTGATGTCTTGACTCATGGGTG-3' і зворотного 5'-СААСТТГГААГА САААСТАСААГАГС-3') та *ACE* (прямого 5'-GCCGGGGACTCTGTAAAGCCA CTGC-3' і зворотного 5'-ССТТГТСТСГССАГСССТСССА-3'). [12,13]. Дискримінацію алелів гена *PPAR-g2* проводили за допомогою ендонуклеази рестрикції *Cse I* (*HgaI*) ("Fermentas®", Литва). Продукти ампліфікації I/D поліморфізму гена *ACE* та продукти рестрикції ПЛР Pro12Ala поліморфізму гена *PPAR-g2* розділяли в горизонтальному електрофорезі у 3 % агарозному гелі, концентрованому 4 мкл бромиду етидію 45-60 хв, візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас 100-1000 пн ("СибЭнзим", RU).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0

(StatSoft Inc., США). Різницю вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед обстежених 27,08 % (26) осіб мали ОЖ I ступеня, 58,33 % (56) осіб – ОЖ II ступеня, 14,58 % (14) пацієнтів – ОЖ III ступеня. У 16,67 % (16) осіб реєстрували стеатогепатит із мінімальною активністю мезенхімальнозапального процесу, у решти хворих – 83,33 % (80) – стеатогепатоз. Розподіл поліморфних варіантів гена *PPAR-g2* (rs1801282) з урахуванням ступенів ОЖ наведено в таблиці 1, рисунку 1. Розподіл генотипів у обстежених відповідав популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg*. 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 в частоті окремих генотипів. Однак у осіб групи контролю вірогідно частіше реєстрували дикий Pro-алель, рідше Ala-алель, ніж у хво-

Таблиця 1

**Розподіл поліморфних варіантів гена *PPAR-g2* (rs1801282) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію залежно від ступеня ожиріння**

Генотипи, алелі	Контроль n=50 (%)	Хворі, n=96				$\chi^2$ p
		ОЖ I, n=26 (%)	ОЖ II, n=56 (%)	ОЖ III, n=14 (%)	Загалом, n=96 (%)	
AlaAla, n	1 (2,0)	1 (3,85)	4 (7,14)	0	5 (5,21)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
ProAla, n	12 (24,0)	14 (53,85)	12 (21,43)	4 (28,57)	30 (31,25)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
ProPro, n	37 (74,0)	11 (42,31)	40 (71,43)	10 (71,43)	61 (63,54)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
$\chi^2$ p	$\chi^2 = 35,52$ p < 0,001	$\chi^2 = 16,04$ p < 0,001	$\chi^2 = 57,43$ p < 0,001	$\chi^2 = 5,14$ p = 0,023	$\chi^2 = 73,78$ p < 0,001	-
Ala-алель, n	14 (14,0)	16 (30,77)	20 (17,86)	4 (14,29)	40 (20,83)	$\chi^2 < 1,0$ p > 0,05
Pro-алель, n	86 (86,0)	36 (69,23)	92 (82,14)	24 (85,71)	152 (79,17)	
$\chi^2$ p	$\chi^2 = 62,72$ p < 0,001	$\chi^2 = 15,38$ p < 0,001	$\chi^2 = 92,57$ p < 0,001	$\chi^2 = 28,57$ p < 0,001	$\chi^2 = 130,67$ p < 0,001	-

Примітка. ОЖ I-III – ожиріння I-III ступеня.  $\chi^2$  p (по вертикалі) – вірогідність різниць за критерієм  $\chi^2$  між хворими загалом та контролем,  $p < 0,05$

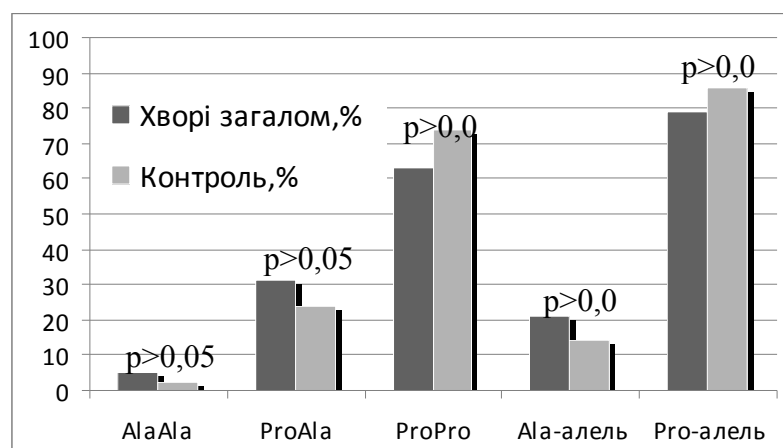


Рис. 1. Частота алелів та генотипів (%) за Pro12Ala поліморфізмом гена *PPAR-g2* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію та в контролі

## Оригінальні дослідження

Таблиця 2

Розподіл поліморфних варіантів гена *ACE* (rs4646994) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію залежно від ступеня ожиріння

Генотипи, алелі	Контроль n=50 (%)	Хворі, n=96				$\chi^2$ p
		ОЖ I, n=26 (%)	ОЖ II, n=56 (%)	ОЖ III, n=14 (%)	Загалом, n=96 (%)	
II-генотип, n	14 (28,0)	9 (34,62)	7 (12,5)	1 (7,14)	17 (17,71)	$\chi^2=2,08$ p>0,05
ID-генотип, n	27 (54,0)	12 (46,15)	30 (53,57)	6 (42,86)	48 (50,0)	$\chi^2<1,0$ p>0,05
DD-генотип, n	9 (18,0)	5 (19,23)	19 (33,93)	7 (50,0)	31 (32,29)	$\chi^2=3,38$ p=0,048
$\chi^2$ p	$\chi^2=15,54$ p<0,001	$\chi^2=4,27$ p>0,05	$\chi^2=21,27$ p<0,001	$\chi^2=6,64$ p=0,036	$\chi^2=22,59$ p<0,001	-
I-алель, n	55 (55,0)	30 (57,69)	44 (39,29)	8 (28,57)	82 (42,71)	$\chi^2=3,99$ p=0,046
D-алель, n	45 (45,0)	22 (42,31)	68 (60,71)	20 (71,43)	110 (57,29)	
$\chi^2$ p	$\chi^2=2,0$ p>0,05	$\chi^2=2,46$ p>0,05	$\chi^2=10,29$ p=0,001	$\chi^2=8,64$ p=0,003	$\chi^2=8,17$ p=0,004	-

Примітка. ОЖ I-III – ожиріння I-III ступеня.  $\chi^2$  p (по вертикалі) – вірогідність різниць за критерієм  $\chi^2$  між хворими загалом та контролем, p<0,05

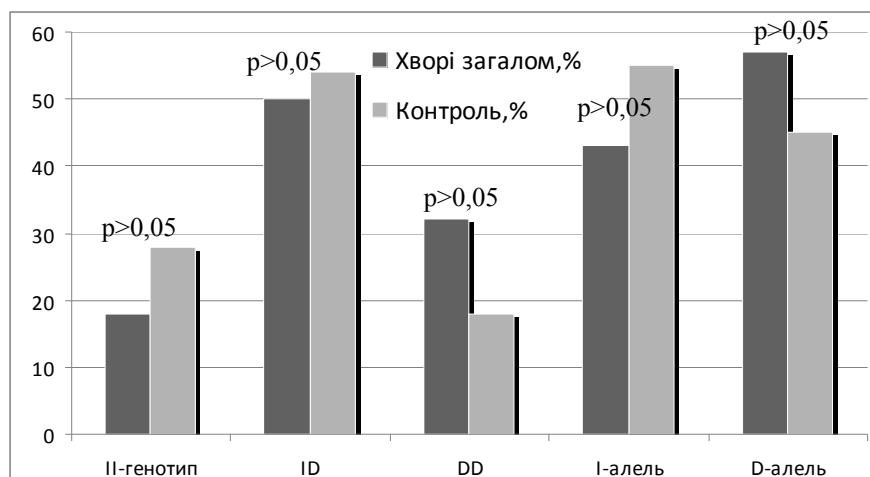


Рис. 2. Частота алелів та генотипів (%) за I/D поліморфізмом гена *ACE* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і артеріальну гіпертензію та в контролі

рих на НАЖХП, ЕАГ та ОЖ I ступеня на 16,77 % ( $\chi^2=5,06$ , p=0,024).

Розподіл поліморфних варіантів гена *ACE* (rs4646994) у хворих та в контролі відповідав популяційній рівновазі *Hardy-Weinberg* (табл. 2, рис. 2). Серед осіб групи контролю переважав дикий I-алель над мутаційним D-алелем на 10 % (p>0,05), тоді як серед хворих загалом, навпаки, домінував D-алель на 14,58 % ( $\chi^2=8,17$ ; p=0,004). Делецію в гомозиготному стані вірогідно частіше на 14,29 % реєстрували у хворих на НАЖХП, ніж у контролі ( $\chi^2=3,38$ ; p=0,048). А дикий I-алель, навпаки, частіше виявляли у групі контролю, за менші частоти зустрічальності D-алеля, ніж у хворих на НАЖХП, ЕАГ і ОЖ II ступеня – на 15,71 % ( $\chi^2=5,24$ ; p=0,022), ОЖ III ступеня – на 26,43 % ( $\chi^2=6,11$ ; p=0,013), та загалом у хворих – на 12,29 % ( $\chi^2=3,99$ ; p=0,046).

Частота алелів та генотипів генів *PPAR-g2* (rs1801282) та *ACE* (rs4646994) між хворими на стеатогепатит і стеатогепатоз вірогідно не відрізнялась (табл. 3, 4). 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) відповідно, таблиця 3.

Незважаючи на відсутність статистично значимої різниці за частотою генотипів та алелів гена *ACE* (rs4646994) між хворими на стеатогепатит і стеатоз, встановили вірогідно більшу кількість носіїв DD-генотипу та D-алеля серед пацієнтів із стеатогепатозом, ніж у групі контролю: 38,57 %

Таблиця 3

**Частота алелів та генотипів гена PPAR-g2 (rs1801282) у хворих залежно від виду неалкогольної жирової хвороби печінки**

Генотипи, алелі	Стеатогепатит, n=16 (%)	Стеатогепатоз, n=80 (%)	ВШ [95% ДІ]	p
AlaAla, n=5	1 (6,25)	4 (5,0)	1,27 [0,13-12,14]	>0,05
ProAla, n=30	8 (50,0)	22 (27,50)	2,64 [0,88-7,89]	>0,05
ProPro, n=61	7 (43,75)	54 (67,50)	0,37 [0,12-1,12]	>0,05
$\chi^2$ p	$\chi^2=8,06$ p=0,018	$\chi^2=72,15$ p<0,001	-	-
Ala-алель, n=40	10 (31,25)	30 (18,75)	1,97 [0,84-4,59]	>0,05
Pro-алель, n=152	22 (68,75)	130 (81,25)		
$\chi^2$ p	$\chi^2=9,0$ p=0,003	$\chi^2=125,0$ p<0,001	-	-

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

Таблиця 4

**Частота алелів та генотипів гена ACE (rs4646994) у хворих залежно від виду неалкогольної жирової хвороби печінки**

Генотипи, алелі	Стеатогепатит, n=16 (%)	Стеатогепатоз, n=80 (%)	ВШ [95% ДІ]	p
II-генотип, n=17	4 (25,0)	13 (16,25)	1,72 [0,48-6,17]	>0,05
ID-генотип, n=48	8 (50,0)	40 (50,0)	1,0 [0,34-2,93]	>0,05
DD-генотип, n=31	4 (25,0)	27 (38,57)	0,65 [0,19-2,22]	>0,05
$\chi^2$ p	$\chi^2=3,0$ p>0,05	$\chi^2=20,51$ p<0,001	-	-
I-алель, n=74	16 (50,0)	66 (41,25)	1,42 [0,66-3,05]	>0,05
D-алель, n=118	16 (50,0)	94 (58,75)		
$\chi^2$ p	-	$\chi^2=9,80$ p=0,002	-	-

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

проти 18,0 % ( $\chi^2=3,81$ ; p=0,05) і 58,75 % проти 45,0 % ( $\chi^2=4,68$ ; p=0,03) відповідно, таблиця 4.

На сьогодні є багато суперечливих відомостей про роль поліморфізму генів сімейства PPAR-g2 у розвитку метаболічного синдрому, дисліпідемій, артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння тощо [13-19]. Аналогічно і результати досліджень розподілу поліморфних варіантів генів PPAR-g2 (Pro12Ala) та ACE (I/D) у популяціях характеризуються неоднорідністю та суперечливістю даних. Расовий, етнічний та популяційний аналіз засвідчив, що частота виявлення несприятливого DD-генотипу гена ACE серед обстежених нами осіб (хворих на НАЖХП, ОЖ і ЕАГ – 32,29 %, у здорових – 18,0 %, загалом – 27,38 %) вірогідно не відрізняється від переважної більшості популяцій європеїдної раси (22,0-40,0 %), дещо перевищуючи відповідний усереднений показник у окремих представників монголоїдної раси (22,5 % [7,0-41,0 %], p>0,05) та є значно меншою, ніж серед переважної більшості популяцій екваторіальної раси (36 % проти 27,38 %, p<0,05)

[20,21]. Щодо гена PPAR-g2, то частота зустрічальності основного Pro алеля (79,17-86,0 %) відповідала такій у осіб європеїдної раси ( $P_{Pro}=71,5-83,7$  %, p>0,05), будучи меншою, ніж у окремих представників монголоїдної ( $P_{Pro12}=90,8-99,9$  %, p>0,05) і, особливо, екваторіальної рас ( $P_{Pro12}=93,2-95,1$  %, p<0,05) [22-24]. Таким чином, отримані расові та популяційні розбіжності засвідчують високу гетерогенність та неоднорідність за поліморфними ділянками досліджуваних генів.

### Висновки

1. Серед хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, ожиріння та есенційну артеріальну гіпертензію мешканців Північної Буковини делеція в 16 інtronі гена ACE (rs 4646994) у гомозиготному стані трапляється у 32,29 % випадків, що на 14,29 % частіше, ніж серед осіб контрольної групи ( $\chi^2=3,38$ ; p=0,048). Несприятливий D-алель гена ACE асоціює у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і есенційну артеріальну гіпертензію з ожирінням II і III ступеня ( $\chi^2=5,24$ ; p=0,022 та  $\chi^2=6,11$ ; p=0,013, відповідно) та частіше трапляється загалом у хворих – на

## Оригінальні дослідження

12,29 % ( $\chi^2=3,99$ ;  $p=0,046$ ). Також DD-генотип та D-алель асоціюють із більшою частотою стеатогепатозу на 20,57 % ( $\chi^2=3,81$ ,  $p=0,05$ ) і 13,75 % ( $\chi^2=4,68$ ,  $p=0,03$ ) відповідно.

2. Частота гомозиготної місенс однонуклеотидної мутації у 3-й хромосомі 12 кодоні екзоні В гена PPAR-g2 (rs1801282) наявна у 2,0 % практично здорових і 5,21 % хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, есенційну артеріальну гіпертензію і ожиріння ( $p>0,05$ ). Загалом серед обстежених переважає Pro-алель у 6,14 і 3,85 рази ( $p<0,001$ ), який частіше трапляється у контролі, ніж у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, есенційну артеріальну гіпертензію та ожиріння I ступеня на 16,77 % ( $\chi^2=5,06$ ,  $p=0,024$ ). Ala-алель, а також AlaAla- і ProAla-генотипи асоціюють із більшою частотою стеатогепатиту на 30,25 % ( $\chi^2=4,99$ ,  $p=0,025$ ) і 17,25 % ( $\chi^2=4,85$ ,  $p=0,028$ ) відповідно.

**Перспективи подальших досліджень** полягають в аналізі асоціації поліморфних варіантів генів ACE (rs 4646994) та PPAR-g2 (rs1801282) у хворих на НАЖХП, ЕАГ і ОЖ із маркерами функціонування гепатоцитів.

## Список літератури

1. Бабак ОЯ. Современная гепатология: достижения, проблемы и перспективы. Сучас. гастроентерол. 2013;2(70):12-19.
2. Хухліна ОС. Неалкогольна жировая хвороба печінки: етіологія, епідеміологія, особливості перебігу, діагностика, прогноз. Укр. мед. часопис. 2006;1(51): 89-95.
3. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 № 826 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, при хронічних неінфекційних гепатитах". "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит", «Неалкогольна жировая хвороба печінки», «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах». – Київ : МОЗ, 2014;29-55. Доступно :http://www.dec.gov.ua/mt/d/\_nealk\_steagepatyt.html .
4. Коваленко ВН, Талаєва ТВ, Козлюк АС. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. Укр. кардіол. ж. 2013;(5):80-87.
5. Величко ВІ, Колотвіна ЛІ, Гур'єв АМ, Колотвін АО. Ожиріння й неалкогольна жировая хвороба печінки з позиції кардіоваскулярного ризику в практиці сімейного лікаря. Медицина транспорту України. 2014; (1):79-82.
6. Бабак ОЯ. Неалкогольная жировая болезнь печени. Здоров'я України. 2012;(5):68-69.
7. Бабак ОЯ, Колесникова ЕВ, Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии .Новости медицины и фармации. 2012; 8(410).
8. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study Hepatology. 2007;46(5): 1387-91.
9. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги "Артеріальна гіпертензія". Наказ МОЗ України від 24.05.2012 №384 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії". Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Київ: МОЗ; 2012.108 с.
10. Jensen MD, Ryan DN, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task force on Practice Guidelines and The Obesity Society . Circulation,2013.Online Version: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>.
11. Palmentieri B, I de Sio, V La Mura, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis Dig. Liver Dis. 2006; 38: 485-89.
12. Entrez Gene. Sequence analysis 2017. National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 2017.
13. Sydorчук L, Sokolenko A, Sydorчук A, Korovenkova O, Sydorчук R, Sokolenko M. Insulin resistance changes in obese hypertensive patients under the influence of treatment depending on ACE (I/D), PPAR-g2 (Pro12Ala) genes polymorphism. The Pharma Innovation J. 2015; 3 (12):57-63.
14. Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and its therapeutic modulation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003; 88(6):2412-21.
15. Сидорчук ЛПІ. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADRB1, eNOS та PPAR $\gamma$ 2 у хворих на артеріальну гіпертензію .Кровообіг та гемостаз. 2008;(3):27-33.
16. Сидорчук ЛПІ. Фармакогенетика артеріальної гіпертензії. Чернівці,БДМУ;2010. 532с.
17. Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, et al. Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. Nature. 1999; 402(6764):880-83.
18. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. Nature Genetics. 2000; 26(1):76-80.
19. Соколенко АА, Сидорчук ЛПІ, Соколенко МО. Алельний стан генів PPAR-gamma2, ACE у хворих на артеріальну гіпертензію та абдомінальне ожиріння. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2014;№2(1):1-12.
20. Sekerli Eleni, Katsanidis Dimitrios, Papadopoulou Vaya, Makedou Areti, Vavatsi Norma, Gatzola Magdalini. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. J. Genetics. 2008; 87(1):91-93.
21. Nurdan Papila Topal, Beste Ozben, Veysel Sabri Hancer, Azra Meryem Tanrikulu, Reyhan Diz-Kucukkaya, Ali Serdar Fak. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. J. RAAS.2011; 12:549-56.
22. Kaydashev IP, Rasine AM, Shlykova OA, Gorbas IM, Smirnov IP, Petrushov AV et al. Frequency of Pro12Ala PPAR $\gamma$ 2 gene polymorphism in Ukrainian population and its possible connection with the development of metabolic syndrome. Cytology and Genetics. 2007; 5:43-47.
23. Stumvoll M, Haring H. Peroxisome proliferator-activated receptor – [gamma] Pro12Ala polymorphism – perspectives in diabetes. Diabetes. 2002; 51(8):2341-57.
24. Pinterova D, Cerna M, Kolostova K. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes. Folia Biol. 2004; 50(5):153-56.



## References

- Babak OYa. Sovremennaya gepatologiya: dostizheniya, problemy i perspektivy. [Modern hepatology: achievements, problems and perspectives]. *Suchas. gastroenterol.* 2013;2(70):12-19. (in Ukrainian).
- Khukhlina OS. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky: etiologia, epidemiologia, osoblyvosti perebihu, diahnozyka, prohoz. [Non-alcoholic fatty liver disease: etiology, epidemiology, peculiarities of the course, diagnosis, prognosis.] *Ukrains'kyi medychnyi chasopys.* 2006;1(51):89-95. (in Ukrainian).
- Nakaz MOZ Ukrainy vid 06.11.2014 № 826 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy, pry khronichnykh neinfektsiinykh hepatyakh". "Unifikovanyi klinichni protokoli pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy: nealkohol'nyi steatohepatyt», «Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky», «Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh». [On the approval and implementation of medical-technological documents on standardization of medical care, in chronic non-infectious hepatitis.] [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical aid: non-alcoholic steatohepatitis.] [Non-alcoholic fatty liver disease.] [Adapted clinical guideline based on evidence.] Kyiv; MOZ, 2014:29-55. (in Ukrainian). URL: [http://www.dec.gov.ua/mtd/\\_nealk\\_steagepatyt.html](http://www.dec.gov.ua/mtd/_nealk_steagepatyt.html)
- Kovalenko VN, Talaeva TV, Kozliuk AS. Metabolichnyi syndrom: mekhanizmy rozvytku, znachennia yak faktora sertsevo-sudynnoho ryzyku, pryntsyipy diahnozyky ta likuvannia. [Metabolic syndrome: mechanisms of development, significance as a factor of cardiovascular risk, principles of diagnosis and treatment.] *Ukr. kardiolog. zh.* 2013;(5):80-87. (in Ukrainian).
- Velychko VI, Kolotvina LI, Hur'iev AM, Kolotvin AO. Ozhyrinnia i nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky z pozytsii kardiovaskuliarnoho ryzyku v praktytsii simeinoho likaria. [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of cardiovascular risk in the practice of family physician]. *Medytsyna transportu Ukrainy.* 2014;1:79-82. (in Ukrainian).
- Babak OYa. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni [Non-alcoholic fatty liver disease]. *Zdorov'ia Ukrainy.* 2012;(5):68-69. (in Ukrainian).
- Babak OYa, Kolesnykova EV. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni i kardiovaskulyarnyy risk: sovremennyi vzglyad na problemu. [Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a modern view of the problem.] *Novosti meditsyny i farmatsii.* 2012;8(410). (in Russian).
- Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study *Hepatology.* 2007;46(5): 1387-91.
- Nastanova ta klinichni protokoli nadannia medychnoi dopomohy "Arterial'na hipertenziiia". Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.05.2012 №384 "Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterial'noi hipertenzii". [Arterial hypertension]. [On Approval and Implementation of Medical-Technological Documents for the Standardization of Medical Assistance in Arterial Hypertension]. *Robocha hrupa z arterial'noi hipertenzii Ukrain's'koi asotsiatsii kardiologiv.* Kyiv: MOZ, 2012;108s.
- Jensen MD, Ryan DN, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A report of the American College of Cardiology American Heart Association Task force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2013. Online Version: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437739.71477.ee.citation>
- Palmentieri B, I de Sio, V La Mura, et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis *Dig. Liver Dis.* 2006; 38: 485-89.
- Entrez Gene. Sequence analysis 2017. National Center for Biotechnology Information. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. 2017
- Sydorchuk L, Sokolenko A, Sydorchuk A, Korovenkova O, Sydorchuk R, Sokolenko M. Insulin resistance changes in obese hypertensive patients under the influence of treatment depending on ACE (I/D), PPAR-g2 (Pro12Ala) genes polymorphism. *The Pharma Innovation J.* 2015; 3 (12):57-63.
- Gurnell M, Savage DB, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  and its therapeutic modulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003; 88(6):2412-21.
- Sydorchuk LP. Insulinorezistentnist' i polimorfizm henyv ASE, AGTR1, ADRB1, eNOS ta PPAR $\gamma$ 2 u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu [Insulin resistance and polymorphism of ACE, AGTR1, ADRB1, eNOS and PPAR $\gamma$ 2 genes in patients with arterial hypertension.]
- Sydorchuk LP. Farmakogenetyka arterial'noi hipertenzii. [Pharmacogenetics of arterial hypertension.] 2010; Chernivtsi: BDMU. 532s.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VEF, et al. Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999; 402(6764):880-83.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nature Genetics.* 2000; 26(1):76-80.
- Sokolenko AA, Sydorchuk LP, Sokolenko MO. Alel'nyi stan henyv PPAR-gamma2, ACE u khvorykh na arterial'nu hipertenziiu ta abdominal'ne ozhyrinnia [Alert state of genes PPAR-gamma2, ACE in patients with arterial hypertension and abdominal obesity]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'.* 2014;2 (1):1-12. (in Ukrainian).
- Sekerli Eleni, Katsanidis Dimitrios, Papadopoulou Vaya, Makedou Areti, Vavatsi Norma, Gatzola Magdalini. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *J. Genetics.* 2008; 87(1):91-93.
- Nurdan Papila Topal, Beste Ozben, Veysel Sabri Hancer, Azra Meryem Tanrikulu, Reyhan Diz-Kucukkaya, Ali Serdar Fak. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *J. RAAS.* 2011; 12:549-56.
- Kaydashev IP, Rasine AM, Shlykova OA, Gorbas IM, Smirnov IP, Petrushov AV, et al. Frequency of Pro12Ala PPAR $\gamma$ 2 gene polymorphism in Ukrainian population and its possible connection with the development of metabolic syndrome. *Cytology and Genetics.* 2007; 5:43-47.
- Stumvoll M, Haring H. Peroxisome proliferator-activated receptor – [gamma] Pro12Ala polymorphism – perspectives in diabetes. *Diabetes* 2002; 51(8):2341-2357.
- Pinterova D, Cerna M, Kolostova K. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes. *Folia Biol.* 2004; 50(5):153-56.

---

---

**Оригінальні дослідження**

---

---

**Відомості про авторів:**

Яринич Юлія Миколаївна - здобувач кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Сидорчук Лариса Петрівна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах:**

Яринич Юлия Николаевна - соискатель кафедры семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Сидорчук Лариса Петровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors:**

Yarynych Yulia Mykolaivna - researcher of Family Medicine Department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Sydorchuk Larysa Petrivna - MD, PhD, DSc, Professor, Head of Family Medicine Department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 8.07.2017*

*Рецензент – проф. Федів О.І.*

*© Ю.М. Яринич, Л.П. Сидорчук, 2017*