

1.

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Л.Л. Суханова¹, А.Л. Калинин¹, Е.Н. Сницаренко²

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь

²ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние десятилетия вышла на первое место по распространённости среди хронических заболеваний печени в западных странах. НАЖБП характеризуется избыточным накоплением триглицеридов в гепатоцитах и связана, либо имеет предположительную связь с метаболическим синдромом или его отдельными проявлениями, такими как висцеральное ожирение, гиперлипидемия и сахарный диабет 2 типа (Lonardo A. et al, 2015). НАЖБП включает целый спектр патологических состояний от простой жировой инфильтрации печени (простой стеатоз), жировой инфильтрации с воспалением (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ) до фиброза/цирроза печени (Farrell G.C. et al, 2006).

Общая распространённость НАЖБП составляет 25,24% и достигает максимальных значений на Среднем Востоке, а также в Южной Америке. Распространённость НАЖБП особенно высока среди взрослых пациентов с ожирением (80-90%), сахарным диабетом 2 типа (30-50%) и гиперлипидемией (до 90%) (Younossi Z.M. et al, 2015). Подозрение на НАЖБП возникает на основании данных ультразвукового исследования при исключении других причин повреждения печени у лиц, не злоупотребляющих алкоголем (Ballestri S. et al, 2015). Несмотря на то, что простой стеатоз представляет собой относительно благоприятное состояние с минимальным риском прогрессирования, НАСГ может прогрессировать в цирроз, а у некоторых пациентов – в гепатоцеллюлярный рак.

В последние годы в ходе многочисленных исследований полногеномных и полноэкзомных ассоциаций (genome-wide association studies [GWAS]), проведённых на многонациональных когортах пациентов, установлена тесная связь между развитием НАЖБП и однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в двух генах – PNPLA3 и TM6SF2 (Kozlitina J. et al, 2014; Romeo S. et al, 2008).

Ген PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing 3 – фосфолипаза 3, содержащая пататиноподобный домен) локализуется на длинном плече 22 хромосомы (22q13) и кодирует белок, состоящий из остатков 481 аминокислоты. Данный белок обладает функцией триглицеридгидролазы (катаболическая липазная активность), ацетил-КоА-независимой трансацилазы (анаболическая липогенная активность) и умеренной ацилтрансферазной активностью в отношении лизофосфатидной кислоты (Pingitore P. et al, 2014). Продукт гена PNPLA3, локализуемый на эндоплазматическом ретикулуме и липидных мембранах

адипоцитов, звёздчатых клеток печени и гепатоцитов, носит название адипонутрин, а его циркулирующая в крови форма – адипонектин. Наиболее изучена мутация rs738409 гена PNPLA3, при которой происходит замена нуклеотида цитозина на гуанин в положении 444 (с.444C>G), что приводит к замене изолейцина на метионин в положении 148 (I148M) адипонутрина. Данный однонуклеотидный полиморфизм связан с повышенным накоплением триглицеридов (более чем в два раза по сравнению с диким типом) в клетках печени за счёт нарушения ферментативного гидролиза эмульсифицированных триглицеридов. Кроме того, белок I148M накапливается в жировых каплях гепатоцитов, препятствуя доступу к ним других липолитических ферментов. Наличие варианта I148M приводит к снижению уровня циркулирующего адипонектина, обладающего противовоспалительными эффектами, что, в свою очередь, способствует прогрессированию НАЖБП в НАСГ. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что мутация гена PNPLA3 связана с повышением степени стеатоза печени, активности воспаления и фиброза, а также риском развития гепатоцеллюлярного рака.

Консорциум 1000 геномов обнаружил значимую этническую вариабельность в распространённости rs738409. Так, показано, что распространённость стеатоза печени значительно выше среди латиноамериканцев (45%) по сравнению с европейцами (33%) и афроамериканцами (24%).

TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily 2) – ген с неизвестной биологической функцией, локализуется на 19 хромосоме и кодирует белок, состоящий из 351 аминокислоты, имеющий 7-10 трансмембранных доменов. Ген TM6SF2 экспрессируется в клетках печени, тонкой кишки и почек. Продукт гена преимущественно локализуется в эндоплазматическом ретикулуме и промежуточном компартменте ретикулума и комплекса Гольджи. Мутация E167K гена TM6SF2, приводящая к замене глутамина на лизин в положении 167, вызывает снижение экспрессии на 46%. Функциональные исследования продемонстрировали, что активность TM6SF2 играет ключевую роль в секреции липопротеидов очень низкой плотности и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (Kozlitina J. et al, 2014). Кроме того, было показано, что ингибирование TM6SF2 сопровождается значимым снижением экспрессии ряда генов (PNPLA3, ACSS2, DGAT1 и DGAT2), играющих важную роль в синтезе триглицеридов, и повышенным накоплением жировых включений в гепатоцитах.

Таким образом, несмотря на то, что в последние годы получен значительный объём информации о роли генетических факторов в развитии НАЖБП, точные молекулярные механизмы её патогенеза не изучены, что требует проведения дополнительных исследований.