ISSN 1998-4235 (Print) • ISSN 2522-1183 (Online)
Український неврологічний журнал.— 2023.— № 1—4.— С. 72—80.

DOI: https://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-72
УДК 616.831-036.12-073.756.8:616.133.33/.145.11-073.4:612.821.2:616.89-008.45/.46):575.174.015.3

Х.В. ДУВЕ, С.І. ШКРОБОТ

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського

Дослідження асоціацій між поліморфізмом -108C/T гена *PON1* та клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування церебральних судин та когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Мета роботи — установити ймовірні асоціації між поліморфним варіантом -108C/T гена *PON1* та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією.

Матеріали та методи. Обстежено 102 пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією (ХАЕ), які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській обласній клінічній психоневрологічній лікарні у 2021—2022 рр., з них 26 пацієнтам було проведено молекулярно-генетичне дослідження. У контрольну групу залучено 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Клініко-неврологічне дослідження пацієнтів проводили за стандартною схемою, нейровізуалізаційне дослідження головного мозку — за допомогою мультиспіральної комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Стан церебрального кровотоку вивчали з використанням транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин за допомогою апарата Philips HDI (Нідерланди). Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (MoCA). Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* проведено в молекулярно-генетичній лабораторії Референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України (Київ). Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми Statistica 13.0.

Результати. Аналіз залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції за результатами тесту MoCA від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів лише для когнітивної дисфункції (χ^2 = 10,13; p = 0,038). Серед осіб із помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу T/T (66,67 %), а серед осіб із легким когнітивним дефектом — носії генотипу C/T (62,50 %). Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів з ХАЕ встановлено, що носіями T-алеля серед осіб із помірним когнітивним дефектом було 83,33 %, серед осіб із легким когнітивним дефектом — 62,50 % (χ^2 = 6,93; p = 0,031).

Висновки. Результати дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення асоціації між алельним поліморфізмом гена *PON1* та когнітивним функціонуванням із залученням більшої вибірки пацієнтів із ХАЕ, що допоможе встановити молекулярні механізми, які зумовлюють когнітивні порушення, та оцінити діагностичну значущість використання поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у генетичній панелі дослідження цієї когорти пацієнтів для ранньої діагностики когнітивних порушень та запобігання розвитку деменції.

Ключові слова: хронічна алкогольна енцефалопатія, параоксоназа-1 (*PON1*), -108C/T поліморфізм гена *PON1*, когнітивна дисфункція.

Стаття надійшла до редакції 18 вересня 2023 р.

Дуве Христина Володимирівна, доктор філософії за спеціальністю медицина, доц. кафедри неврології. https://orcid.org/0000-0001-9036-2459.
E-mail: duve.khrystyna@gmail.com

За даними ВООЗ, алкоголь є найбільш вживаною психоактивною речовиною як в Україні, так і в багатьох країнах світу [5]. Вплив алкоголю на здоров'я людини очевидний: його вживання призводить до 139 млн років життя у світі з поправкою на інвалідність (Disability-adjusted life year, DALY) [27]. Викликає тривогу зростання деяких пов'язаних з алкоголем захворювань і причин смерті, таких як ментальні розлади, цироз печінки і рак [31]. Незважаючи на регіональні відмінності, споживання алкоголю у світі продовжує зростати, зокрема у період з 1990 до 2017 р. глобальне річне споживання алкоголю зросло від 5,9 до 6,5 л/особу в популяції віком ≥ 15 років. За прогнозами дослідників, до 2030 р. цей показник зросте до 7,6 л/особу [26]. В Україні середньорічне споживання алкоголю у 2016 р. становило 8,6 л/особу [3]. Близько 4,2 % дорослих українців мають проблеми, пов'язані з вживанням алкоголю, що суттєво більше, ніж у більшості розвинених країн Європи [1].

За даними E. Fouarge та P. Maquet, хронічне вживання алкоголю призводить до великої кількості дисфункцій периферичної та центральної нервової системи [16]. Вибірковість дії алкоголю на нервові клітини пов'язана з підвищеним вмістом у них води і ліпідів, які легко поглинають спирти. Найбільша концентрація алкоголю спостерігається в лімбічній системі, яка регулює діяльність внутрішніх органів. Особливо схильним до пошкодження є проміжний мозок, насамперед гіпоталамус, що зумовлено особливостями його кровопостачання [4]. Надмірне хронічне вживання алкоголю може бути пов'язане з погіршенням функцій мозку, нейрозапаленням і прискоренням нейродегенерації [29, 37]. Крім того, алкоголь є важливим чинником ризику розвитку деменції [38]. На молекулярному рівні це відбувається через порушення генерації/динаміки мітохондріальної енергії [25] та глутаматергічної ексайтотоксичності [22], а також активації мікроглії [14, 10] шляхом взаємодії з Toll-подобніми рецепторами, піриновим доменом сімейства nod-подібних рецепторів, що містить 3 інфламасоми, цитокінами та пуринергічними рецепторами P2X. Активація мікроглії, призводить до підвищеної інфільтрації периферичними макрофагами, збільшення вмісту імунних медіаторів, підвищеного вивільнення цитокінів-хемокінів та утворення позаклітинних везикул, що пов'язано з нейродегенерацією та втратою синапсів [29]. Алкоголь також бере участь у непрямому нейрозапаленні за рахунок збільшення експресії запальних цитокінів, ендотеліальних простагландинів та індуцибельної синтази нітроген (II) оксиду [35].

Отже, хронічне вживання алкоголю спричиняє широкий спектр неврологічних розладів з боку організму людини, одним з яких є розвиток хронічної алкогольної енцефалопатії (ХАЕ), що характеризується різноманітними порушеннями когнітивного функціонування, порушенням інтелектуальних функцій, яке прогресує, у понад 10,0 % пацієнтів вони досягають ступеня деменції [6, 7]. Майже завжди ХАЕ поєднується з тяжкою супутньою соматоневрологічною патологією, ефективність її лікування є низькою, тому актуальним є вивчення генетичної основи захворювання та прогнозування його перебігу, що дасть змогу своєчасно призначити адекватне лікування для запобігання розвитку деменції.

Мета роботи — установити ймовірні асоціації між поліморфним варіантом -108C/T гена *PON1* та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією.

Матеріали та методи

У 2021—2022 рр. було обстежено 102 пацієнтів з ХАЕ, які перебували на стаціонарному лікуванні в Тернопільській обласній клінічній психоневрологічній лікарні, з них 26 пацієнтам проведено молекулярно-генетичне дослідження та вивчено ймовірні асоціації між результатами генетичного аналізу та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками й когнітивною дисфункцією. У контрольну групу залучено 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Оскільки не існує єдиної класифікації енцефалопатій і ступенів їхньої тяжкості, яка б ураховувала генез і клініку кожного типу енцефалопатії, верифікацію ХАЕ проводили за критеріями, запропонованими різними дослідниками [15, 17, 18].

Критерії залучення пацієнтів:
- вік від 18 до 75 років;
- систематичне зловживання алкоголем понад 5 років, алкогольна залежність;
- установлений взаємозв'язок між вживанням алкоголю та клініко-неврологічною симптоматикою;
- підписання пацієнтом форми інформованої згоди.

Критерії вилучення пацієнтів:
- відсутність алкогольної залежності;
- наявність онкопатології;
- наявність супутньої патології у стадії декомпенсації;
- вживання психоактивних речовин;
- перенесена черепно-мозкова травма;
- наявність інших захворювань, які можуть спричинити психоневрологічні розлади, поведінкові та психічні розлади;
- енцефалопатія будь-якого іншого генезу.

Дослідження є одномоментним клінічним дослідженням за типом «випадок-контроль». Усі пацієнти були поінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову інформаційну згоду на участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу та стан її здоров'я збережено. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження

пацієнта, а також усі етапи дослідження схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Клініко-неврологічне дослідження передбачало ретельне вивчення анамнезу захворювання й життя, даних медичної документації та попередніх обстежень, загальний огляд пацієнта, визначення неврологічного статусу, виокремлення скарг і синдромів, що домінують.

Нейровізуалізацію проводили за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (апарати фірми Asteion 4 Toshiba або Toshiba Aquilion TSX-101A/QC, Японія) або магнітно-резонансної томографії (Siemens Magnetom Avanto 1,5 Тл із передовою TIM-технологією, Німеччина).

Стан церебрального кровотоку вивчали з використанням транскраніального дуплексного сканування інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин за допомогою апарата Philips HDI (Нідерланди).

Когнітивні функції оцінювали за допомогою Монреальського когнітивного тесту (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)). Усім пацієнтам проводили тестування за стандартною методикою відповідно до оцінювання когнітивних доменів. Максимально можлива кількість балів — 30. Результат ≥ 26 балів розглядали як норму, 22—25 балів — як легке порушення когнітивного функціонування, 19—21 бал — як помірне порушення когнітивного функціонування, < 19 балів — як деменцію [9].

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108C/T гена PON1

Першим етапом виділяли ДНК із цільної периферичної крові на паперовому бланку за допомогою комерційного набору Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США) згідно з інструкцією. Молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваного варіанта гена здійснювали методами алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії Референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України.

Електрофоретичний розподіл проводили в системі для горизонтального електрофорезу multi Sub Midi (Cleaver Scientific, Велика Британія). Розмір ампліфікованих та рестрикційних фрагментів оцінювали, порівнюючи з маркером молекулярної маси GeneRuler DNA Ladder (Thermo Scientific, США) у забарвленому етидій-бромідом 3 % агарозному гелі (Cleaver Scientific, Велика Британія). За допомогою візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками (табл. 1).

Таблиця 1

Молекулярна маса рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

Ген та поліморфізм, rs	Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів та відповідний генотип
PON1 C108T, rs705379	Генотип *CC:* 212 та 28 п. н. Генотип *CT*: 240, 212 та 28 п. н. Генотип *TT:* 240 п. н.

Статистичний аналіз даних проведено за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення Microsoft Excel та Statistica 13.0. Усі кількісні показники перевірені щодо відповідності закону Гаусса з використанням критерію Лілієфорса. З огляду на розподіл кількісних величин ($p > 0,05$ для критерію Лілієфорса) кількісні дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення (M) та його стандартного відхилення (SD), а також медіани (Me), нижнього (Lq) та верхнього (Uq) квартилей ($p < 0,05$ для критерію Лілієфорса). Для частотних показників вказано абсолютну кількість (n) та відсоток (%). Порівняння груп за кількісними характеристиками проводили параметричними та непараметричними методами (дисперсійний аналіз ANOVA та критерій Краскела—Уолліса). Статистично значущими відмінності вважали при значеннях $p < 0,05$. Для порівняння частотних характеристик у групах використовували критерій χ^2 Пірсона для таблиць 3×2 та більше, при рівні статистичної значущості $p < 0,05$ стверджували про відмінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2×2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень достовірності якого також становив < 0,05. Взаємозв'язок між показниками здійснювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s). Зв'язок між показниками вважали статистично значущим при значеннях $p < 0,05$ для коефіцієнта кореляції r_s.

Результати та обговорення

Найчастіше виявляли судомний (31,37 %), аміостатичний (37,25 %), емоційно-лабільний (30,39 %) синдроми та синдром когнітивних розладів (58,82 %). Аналіз залежності клінічних синдромів від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* не виявив статистично значущих відмінностей за розподілом як частоти генотипів (табл. 2), так і частоти алелей (табл. 3).

Аналіз залежності нейровізуалізаційних змін у пацієнтів із ХАЕ від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* не виявив статистично значущих відмінностей як за розподілом частоти генотипів (табл. 4), так і за розподілом частоти алелей (табл. 5).

Таблиця 2

Залежність клінічних синдромів від поліморфізму -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Клінічний синдром		-108C/T гена *PON1*		
		CC	CT	TT
Синдром когнітивних розладів	–	3 (100,00 %)	6 (42,86 %)	3 (33,33 %)
	+	0	8 (57,14 %)	6 (66,67 %)
			χ^2 = 4,16; p = 0,125	
Судомний синдром	–	2 (66,67 %)	11 (78,57 %)	6 (66,67 %)
	+	1 (33,33 %)	3 (21,43 %)	3 (33,33 %)
			χ^2 = 0,47; p = 0,792	
Аміостатичний синдром	–	3 (100,00 %)	10 (71,43 %)	5 (55,56 %)
	+	0	4 (28,57 %)	4 (44,44 %)
			χ^2 = 2,16; p = 0,219	
Емоційно-лабільний синдром	–	3 (100,00 %)	9 (64,29 %)	6 (66,67 %)
	+	0	5 (35,71 %)	3 (33,33 %)
			χ^2 = 1,52; p = 0,467	

Примітка. Відсутність синдрому (–); наявність синдрому (+). Так само в табл. 3—5.

Таблиця 3

Залежність клінічних синдромів від частоти алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Клінічний синдром		Алель		
		C	T	p
Синдром когнітивних розладів	–	12 (60,00 %)	12 (37,50 %)	> 0,05
	+	8 (40,00 %)	20 (62,50 %)	
Судомний синдром	–	15 (75,00 %)	23 (71,88 %)	> 0,05
	+	5 (25,00 %)	9 (28,13 %)	
Аміостатичний синдром	–	16 (80,00 %)	20 (62,50 %)	> 0,05
	+	4 (20,00 %)	12 (37,50 %)	
Емоційно-лабільний синдром	–	15 (75,00 %)	21 (65,63 %)	> 0,05
	+	5 (25,00 %)	11 (34,38 %)	

Аналогічну тенденцію відзначено щодо залежності змін судин головного мозку, зафіксованих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1*. У пацієнтів із ХАЕ не виявлено статистично значущих змін як щодо частотного розподілу генотипів (табл. 6), так і щодо частотного розподілу алелей гена *PON1* (табл. 7).

Вивчення залежності оцінки когнітивних функцій за тестом MoCA у пацієнтів із ХАЕ від поліморфізму гена *PON1* (табл. 8) виявило статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів (χ^2 = 10,13; p = 0,038). Серед осіб із помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу T/T (66,67 %), серед осіб із легким когнітивним дефектом — носії генотипу C/T (62,50 %). У пацієнтів із ХАЕ з відсутністю порушень когнітивного функціонування частота генотипів C/C та C/T була однаковою.

Аналіз залежності оцінки когнітивних функцій за тестом MoCA у пацієнтів із ХАЕ від частоти алелей гена PON1 (табл. 9) виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот алелей C і T (χ^2 = 6,93; p = 0,031). Серед осіб із помірним когнітивним дефектом 83,33 % були носіями T-алеля, серед осіб із легким когнітивним дефектом — 62,50 %. Серед пацієнтів з відсутністю порушень когнітивного функціонування переважали носії C-алеля (75,00 %).

Параоксоназа-1 — це кальцій-залежний гідролітичний ензим, що експресується в нирках,

Таблиця 4

Залежність нейровізуалізаційних змін від поліморфізму -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Нейровізуалізаційні зміни		-108C/T гена *PON1*		
		C/C	C/T	T/T
Розширення шлуночків	–	3 (100,00 %)	8 (57,14 %)	8 (88,89 %)
	+	0	6 (42,86 %)	1 (11,11 %)
			$\chi^2 = 4,06$; p = 0,132	
Розширення субарахноїдальних просторів	–	3 (100,00 %)	13 (92,86 %)	7 (77,78 %)
	+	0	1 (7,14 %)	2 (22,22 %)
			$\chi^2 = 1,66$; p = 0,435	
Гліоз	–	1 (33,33 %)	8 (57,14 %)	4 (44,44 %)
	+	2 (66,67 %)	6 (42,86 %)	5 (55,56 %)
			$\chi^2 = 3,60$; p = 0,165	
Наявність кіст	–	3 (100,00 %)	12 (85,71 %)	6 (66,67 %)
	+	0	2 (14,29 %)	3 (33,33 %)
			$\chi^2 = 2,09$; p = 0,352	

Таблиця 5

Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Нейровізуалізаційні зміни		Алель		
		C	T	p
Розширення шлуночків	–	14 (70,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	6 (30,00 %)	8 (25,00 %)	
Розширення субарахноїдальних просторів	–	19 (95,00 %)	27 (84,38 %)	> 0,05
	+	1 (5,00 %)	5 (15,63 %)	
Гліоз	–	10 (50,00 %)	16 (50,00 %)	> 0,05
	+	10 (50,00 %)	16 (50,00 %)	
Наявність кіст	–	18 (90,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	2 (10,00 %)	8 (25,00 %)	

печінці, товстій кишці та мозку людини, циркулює в крові, зв'язаний із субфракцією ліпопротеїнів високої густини, наявний у різних органах, зокрема в мозку [21, 30]. Відомо, що *PON1* через гідроліз окиснених фосфоліпідів клітинних мембран запобігає окисній модифікації ліпопротеїнів низької густини, знижує утворення пероксидів, пригнічує продукцію цитокінів і адгезію моноцитів до ендотеліальної поверхні, стимулює зворотний транспорт холестеролу, підтримує антиоксидантний потенціал ліпопротеїнів високої густини, запобігаючи розвитку атеросклерозу [20]. Ген, що кодує ензим *PON1*, локалізований на довгому плечі хромосоми 7q21.3 [36]. Це високополіморфний ген, у якому виявлено понад 400 однонуклеотидних поліморфізмів (SNP). Однак лише п'ять поширених SNP мають клінічне значення: три розміщені в промоторній ділянці (*G-909C, A-164C* та *C-108T*), два — у кодуючій ділянці (*L55M* та *Q192R*) [30]. Ці поліморфізми впливають на активність та/або концентрацію *PON1* [23], зокрема концентрація *PON1* варіює до 13 разів, а активність *PON1* — до 40 разів [19].

У літературі висвітлено роль *PON1* та поліморфізмів гена *PON1* при низці неврологічних захворювань, у патогенезі яких мають місце нейродегенерація та нейрозапалення. Так, H. Wehr та співавт. виявили, що активність *PON1* була значно нижчою у пацієнтів із деменцією порівняно з контрольною групою [39]. M.E. Bednarska-Makaruk та співавт. також виявили, що активність *PON1* була значно нижчою у пацієнтів із деменцією порівняно із контрольною групою, особливо при деменції

Таблиця 6

Залежність змін судин головного мозку від поліморфізму -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Результат транскраніального дуплексного сканування судин головного мозку		-108C/T гена *PON1*		
		CC	CT	TT
Ангіоспазм	–	1 (33,33 %)	10 (71,43 %)	7 (77,78 %)
	+	2 (66,67 %)	4 (28,57 %)	2 (22,22 %)
			$\chi^2 = 2,16$; p = 0,340	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	3 (100,00 %)	10 (71,43 %)	7 (77,78 %)
	+	0	4 (28,57 %)	2 (22,22 %)
			$\chi^2 = 1,41$; p = 0,565	
Стеноз	–	3 (100,00 %)	13 (92,86 %)	9 (100,00 %)
	+	0	1 (7,14 %)	0
			$\chi^2 = 0,89$; p = 0,640	
Венозний застій	–	2 (66,67 %)	13 (92,86 %)	7 (77,78 %)
	+	1 (33,33 %)	1 (7,14 %)	2 (22,22 %)
			$\chi^2 = 1,80$; p = 0,407	
Вертебробазилярна недостатність	–	3 (100,00 %)	14 (100,00 %)	8 (88,89 %)
	+	0	0	1 (11,11 %)
			$\chi^2 = 1,96$; p = 0,374	

Примітка. Відсутність змін (–); наявність змін (+). Так само в табл. 7.

Таблиця 7

Залежність змін судин головного мозку від частоти алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією

Результат ультразвукового дуплексного сканування судин		Алель		
		C	T	p
Ангіоспазм	–	12 (60,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	8 (40,00 %)	8 (25,00 %)	
Недостатність кровотоку в каротидному басейні	–	16 (80,00 %)	24 (75,00 %)	> 0,05
	+	4 (20,00 %)	8 (25,00 %)	
Стеноз	–	19 (95,00 %)	31 (96,88 %)	> 0,05
	+	1 (5,00 %)	1 (3,13 %)	
Венозний застій	–	17 (85,00 %)	27 (84,38 %)	> 0,05
	+	3 (15,00 %)	5 (15,63 %)	
Вертебробазилярна недостатність	–	20 (100,00 %)	30 (93,75 %)	> 0,05
	+	0	2 (6,25 %)	

нейродегенеративного характеру (хвороба Альцгеймера та змішана деменція). Кількість носіїв алеля *PON1* -108T була значно більшою в групі осіб із хворобою Альцгеймера, ніж у контрольній групі. Крім того, дослідники встановили, що активність ензиму *PON1* була найвищою в носіїв генотипу C/C і найнижчою — у носіїв генотипу T/T (C/C > C/T > T/T) [11]. Автори дійшли висновку, що низька активність *PON1* має домінуючий вплив на ризик розвитку деменції. Є дані, що низька активність *PON1* також пов'язана зі змінами метаболізму ліпопротеїнів та процесом демієлінізації (на тваринній моделі) [24, 34]. N. Salari та співавт. зазначили, що знижена активність *PON1* характерна для пацієнтів із розсіяним склерозом, а особи з генотипом *PON1/LM-MM* мають статистично значущо вищий ризик розвитку розсіяного склерозу порівняно з особами з іншими генотипами [33].

Таблиця 8

Оцінка когнітивних функцій за тестом MoCA у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією залежно від поліморфізму -108C/T гена *PON1*

Генотип		Норма		Когнітивний дефект				
				Легкий		Помірний		
		n	%	n	%	n	%	
	C/C	2	50,00	1	6,25	0	0	$\chi^2 = 10,13$; p = 0,038*
	C/T	2	50,00	10	62,50	2	33,33	
	T/T	0	0	5	31,25	4	66,67	

*Примітка. * Статистично значущий результат. Так само в табл. 9.*

Таблиця 9

Оцінка когнітивних функцій за тестом MoCA у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією залежно від частоти алелей гена *PON1* -108C/T

Алель		Норма		Когнітивний дефект				
				Легкий		Помірний		
		n	%	n	%	n	%	
	C	6	75,00	12	37,50	2	16,67	$\chi^2 = 6,93$; p = 0,031*
	T	2	25,00	20	62,50	10	83,33	

M. Saeidi та співавт. продемонстрували, що поліморфізм промоторної ділянки C-108T гена *PON1* був пов'язаний із розвитком хвороби Альцгеймера. При цьому алель T частіше траплялася в пацієнтів із хворобою Альцгеймера, а гомозиготний генотип (T/T) асоціювався з низькою арилестеразною активністю *PON1* [32].

У попередньому дослідженні, аналізуючи розподіл частот генотипів поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ порівняно із практично здоровими особами, ми не виявили статистично значущих відмінностей (χ^2 = 5,72; p = 0,057) [2]. Щодо алельного розподілу поліморфного варіанта -108C/T гена PON1 у пацієнтів із ХАЕ та практично здорових осіб установлено статистично значущі відмінності (частота алеля C — 38,46 та 66,67 %, частота алеля T — 61,54 і 33,33 %; p = 0,028). Аналізуючи відношення шансів і його довірчий інтервал для алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ, ми виявили, що наявність алеля T підвищує ризик виникнення та/або прогресування енцефалопатії в 3,2 разу (95 % довірчий інтервал — 1,16—8,84).

Аналіз залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів лише для когнітивної дисфункції, зокрема серед осіб із помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу T/T. Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* установлено, що серед осіб із помірним когнітивним дефектом 83,33 % були носіями алеля T, а серед осіб з легким когнітивним дефектом — 62,50 %.

Виразні когнітивні порушення, які призводять до суттєвих обмежень у повсякденному житті, професійній та соціальній діяльності пацієнтів з енцефалопатіями, визначають як деменцію, лікування якої є дуже складним і не завжди ефективним. Тому останніми роками увага дослідників зосереджена на вдосконаленні ранньої діагностики та лікування когнітивних порушень, які не досягають рівня деменції. Своєчасна діагностика та лікування легких і помірних когнітивних порушень дає змогу істотно сповільнити прогресування процесу, запобігти появі виразного когнітивного дефіциту та поліпшити якість життя пацієнта [8]. Низька фенілацетат гідролазна активність *PON1* виявлена в осіб із легким когнітивним дефіцитом [12]. Вона асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку судинної деменції [13]. J. Perła-Kaján та співавт. у недавньому проспективному дослідженні (196 учасників, з них 60 % жінок, середій вік — (77,6 ± 4,8) року) продемонстрували, що PON1 є важливим предиктором когнітивних функцій у пацієнтів із легкими когнітивними порушеннями, зокрема дослідники виявили, що базова фенілацетат гідролазна активність *PON1* була сильнішим предиктором когнітивних функцій, ніж параоксоназна активність *PON*1 або генотип *PON1* Q192R, і що базова фенілацетат гідролазна активність *PON1* впливала на когнітивні функції у доменах, на які не впливала параоксоназна активність *PON1* або генотип *PON1* Q192R наприкінці дослідження (два роки по тому) [28]. Наприклад, фенілацетат

гідролазна активність *PON1* передбачала глобальне пізнання, вербальну епізодичну пам'ять та швидкість уваги/обробки інформації в кінці дослідження, а базова параоксоназна активність *PON1* — когнітивні функції лише у домені швидкості уваги/обробки інформації, як і генотип *PON1* Q192R. Крім того, дослідники встановили відсутність впливу *PON1* на атрофію мозку, що дає підставу припустити, що *PON1* впливає на функціональні (когнітивні функції), а не на структурні аспекти пізнання.

Висновки

Аналіз залежності клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ виявив статистично значущі відмінності за розподілом частот генотипів лише для когнітивної дисфункції, зокрема серед осіб з помірним когнітивним дефектом переважали носії генотипу T/T (χ^2 = 10,13; p = 0,038). Щодо розподілу частот алелей поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів із ХАЕ установлено, що серед осіб із помірним когнітивним дефектом 83,33 % були носіями T-алеля (χ^2 = 6,93; p = 0,031).

Результати дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення асоціації між алельним поліморфізмом гена PON1 та когнітивним функціонуванням із залученням більшої вибірки пацієнтів із ХАЕ, що допоможе пояснити молекулярні механізми, які спричиняють когнітивні порушення, та оцінити діагностичну значущість використання поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у генетичній панелі дослідження цієї когорти пацієнтів для ранньої діагностики когнітивних порушень та запобігання розвитку деменції.

Література

1. Гапонов КД. Особливості аддиктивних і афективних станів, асоційованих з розладами, пов'язаними із вживанням алкоголю, у хворих з різним рівнем психосоціального стресу. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;1:40-52. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10046.
2. Дуве ХВ. Поширеність поліморфізму гена PON1-108C/T у хворих з різними типами енцефалопатій. Медична та клінічна хімія. 2023;2:94-101. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2023.i2.13979.
3. Замкевич ВБ, Дячук МД, Грузєва ТС. Оцінка вживання алкоголю населенням та пов'язаних з ним проблем. Клінічна та профілактична медицина. 2019;3-4:93-99. doi: 10.31612/2616-4868.4(10).2019.03.
4. Колесник ВВ, Колесник НІ, Кривецька ІІ, Жуковський ОО, Ніка ОМ. Ефективність використання гепатопротекторів у комплексному лікуванні хворих на алкогольну енцефалопатію. Буковинський медичний вісник. 2017;1:63-66. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.13.
5. Кузьмінов ВН, Ткаченко ТВ, Лакинський РВ. Вплив зловживання алкоголем на виникнення розладів адаптації в сім'ях питущих осіб (огляд наукової літератури). Український вісник психоневрології. 2022;1:71-74. doi: 10.36927/2079-0325-V30-is1-2022-13.
6. Пономарьов ВІ, Рощупкіна ТМ. Деякі психоневрологічні аспекти алкогольних енцефалопатій та їх пароксизмальних проявів. Медична психологія. 2018;3:60-63.
7. Рощупкіна ТМ. Когнітивні порушення у осіб з алкогольною енцефалопатією та пароксизмальними станами. Science-Rise: Medical Science. 2019;6:43-46. doi: 10.15587/2519-4798.2019.185782.
8. Товажнянська ОЛ, Рафальська НС. Особливості формування когнітивних розладів при печінковій енцефалопатії. Укр вісн психоневрології. 2021;1:17-22. doi: 10.36927/2079-0325-V29-is1-2021-3.
9. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги ішемічний інсульт (екстрена, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога, медична реабілітація). Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я 03.08.2012 № 602. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf.
10. Asatryan L, Ostrovskaya O, Lieu D, et al. Ethanol differentially modulates P2X4 and P2X7 receptor activity and function in BV2 microglial cells. Neuropharmacology. 2018;128:11-21. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.09.030.
11. Bednarska-Makaruk ME, Krzywkowski T, Graban A, et al. Paraoxonase 1 (PON1) gene-108C>T and p.Q192R polymorphisms and arylesterase activity of the enzyme in patients with dementia. Folia Neuropathol. 2013;51(2):111-9. doi: 10.5114/fn.2013.35953.
12. Bednarz-Misa I, Berdowska I, Zboch M, et al. Paraoxonase 1 decline and lipid peroxidation rise reflect a degree of brain atrophy and vascular impairment in dementia. Adv Clin Exp Med. 2020;29(1):71-78. doi: 10.17219/acem/111377.
13. Cervellati C, Trentini A, Romani A, et al. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase-1 (PON-1), mild cognitive impairment, and 2-year conversion to dementia: A pilot study. J Neurochem. 2015;135 (2):395-401. doi: 10.1111/jnc.13240.
14. Crews FT, Lawrimore CJ, Walter TJ, et al. The role of neuroimmune signaling in alcoholism. Neuropharmacology. 2017;122:56-73. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.031.
15. Erkkinen MG, Berkowitz AL. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. Am J Med. 2019;132(10):1142-1147. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.07.001.
16. Fouarge E, Maquet P. Conséquences neurologiques centrales et périphériques de l'alcoolisme [Neurological consequences of alcoholism]. Rev Med Liege. 2019;74(5-6):310-313.
17. Frontera JA, Melmed K, Fang T, et al. Toxic metabolic encephalopathy in hospitalized patients with COVID-19. Neurocrit Care. 2021 Dec;35(3):693-706. doi: 10.1007/s12028-021-01220-5.
18. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
19. Grdic Rajkovic M, Rumora L, Barisic K. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. Biochem Med. 2011;21(2):122-130. doi: 10.11613/bm.2011.020.
20. Grzegorzewska AE, Adamska P, Iwańczyk-Skalska E, et al. Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients. Sci Rep. 2021;11(1):6773. doi: 10.1038/s41598-021-86231-0.
21. Jakubowski H. Proteomic exploration of paraoxonase 1 function in health and disease. Int J Mol Sci. 2023;24(9):7764. doi: 10.3390/ijms24097764.
22. Kamal H, Tan GC, Ibrahim SF, et al. Alcohol use disorder, neurodegeneration, Alzheimer's and Parkinson's Disease: Interplay between oxidative stress, neuroimmune response and excitotoxicity. Front. Cell Neurosci. 2020;14:282. doi: 10.3389/fncel.2020.00282.
23. Khalil A, Fulop T, Berrougui H. Role of paraoxonase1 in the regulation of high-density lipoprotein functionality and in cardiovascular protection. Antioxid Redox Signal. 2021;34(3):191-200. doi: 10.1089/ars.2019.7998.
24. Kim WS, He Y, Phan K, et al. Altered high density lipoprotein composition in behavioral variant frontotemporal dementia. Front Neurosci. 2018;847. doi: 10.3389/fnins.2018.00847.
25. León BE, Kang S, Franca-Solomon G, et al. Alcohol-induced neuroinflammatory response and mitochondrial dysfunction on aging and Alzheimer's disease. Front Behav Neurosci. 2022:778456. doi: 10.3389/fnbeh.2021.778456.
26. Manthey J, Shield KD, Rylett M, et al. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: A modelling study. Lancet. 2019;393:2493-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32744-2.
27. Meza V, Arnold J, Díaz LA, et al. Alcohol consumption: Medical impli-

cations, the liver and beyond. Alcohol Alcohol. 2022;57(3):283-291. doi: 10.1093/alcalc/agac013.
28. Perła-Kajáη J, Włoczkowska O, Zioła-Frankowska A, et al. Paraoxonase 1, B vitamins supplementation, and mild cognitive impairment. J Alzheimers Dis. 2021;81(3):1211-1229. doi: 10.3233/JAD-210137.
29. Ramos A, Joshi RS, Szabo G. Innate immune activation: Parallels in alcohol use disorder and Alzheimer's disease. Front Mol Neurosci. 2022:910298. doi: 10.3389/fnmol.2022.910298.
30. Reichert CO, Levy D, Bydlowski SP. Paraoxonase role in human neurodegenerative diseases. Antioxidants (Basel). 2020;10(1):11. doi: 10.3390/antiox10010011.
31. Rumgay H, Shield K, Charvat H, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: A population-based study. Lancet Oncol. 2021;22(8):1071-1080. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00279-5.
32. Saeidi M, Shakeri R, Marjani A, et al. Alzheimer's disease and paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms. Open Biochem J. 2017;11:47-55. doi: 10.2174/1874091X01711010047.
33. Salari N, Rasoulpoor S, Hosseinian-Far A, et al. Association between serum paraoxonase 1 activity and its polymorphisms with multiple sclerosis: a systematic review. Neurol Sci. 2021;42(2):491-500. doi: 10.1007/s10072-020-04842-3.
34. Salem NA, Assaf N, Ismail MF, et al. Ozone therapy in ethidium bromide-induced demyelination in rats: possible protective effect. Cell Mol Neurobiol. 2015;36 (6):943-954. doi: 10.1007/s10571-015-0279-2.
35. Seike T, Chen CH, Mochly-Rosen D. Impact of common ALDH2 inactivating mutation and alcohol consumption on Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2023:1223977. doi: 10.3389/fnagi.2023.1223977.
36. Vavlukis M, Vavlukis A, Krsteva K, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development. Front Genet. 2022:966413. doi: 10.3389/fgene.2022.966413.
37. Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, et al. Alcohol and Alzheimer's disease-does alcohol dependence contribute to beta-amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease? Alcohol Alcohol. 2017;52(2):158. doi: 10.1093/alcalc/agw101.
38. Visontay R, Rao RT, Mewton L. Alcohol use and dementia: new research directions. Curr Opin Psychiatry. 2021;34(2):165-170. doi: 10.1097/YCO.0000000000000679.
39. Wehr H, Bednarska-Makaruk M, Graban A, et al. Paraoxonase activity and dementia. J Neurol Sci. 2009;283 (1-2):105-109. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.317.

K.V. DUVE, S.I. SHKROBOT

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Study of associations between the -108C/T Polymorphism of the *PON1* gene and clinical syndromes, neuroimaging changes indicated by transcranial doppler sonography of cerebral vessels, and cognitive dysfunction in patients with chronic alcohol-induced encephalopathy

Objective — to establish probable associations of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene with clinical-neurological, neuroimaging hemodynamic characteristics, and cognitive dysfunction in patients with Chronic Alcohol-Induced Encephalopathy (CAIE).

Materials and methods. A total of 102 patients with CAIE undergoing inpatient treatment at Ternopil Regional Clinical Psychoneurological Hospital during 2021—2022 were examined, and 26 patients underwent molecular genetic research. The control group consisted of 12 healthy individuals, matched for age and gender. Clinical and neurological examinations followed a standard protocol, neuroimaging of the brain was conducted using multispiral computed tomography or magnetic resonance imaging, cerebral blood flow was studied using transcranial duplex scanning on a Philips HDI device (the Netherlands); and cognitive functions were assessed using the Montreal Cognitive Test (MoCA). Molecular genetic research of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene was performed in the molecular genetic laboratory of the State Institution «Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine», Kyiv. Statistical data analysis was conducted using the «Statistica 13.0» software.

Results. Analysis of the dependence of clinical-neurological syndromes, neuroimaging, hemodynamic characteristics, and cognitive dysfunction based on the results of the MoCA test on the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene in patients with CAIE revealed significant differences in genotype distribution only concerning cognitive dysfunction (χ^2 = 10.13, p = 0.038). Notably, carriers of the T/T genotype predominated among individuals with a moderate cognitive defect (66.67 %), while carriers of the S/T genotype were more common among those with a mild cognitive defect (62.50 %). Regarding the distribution of allele frequencies of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene in patients with CAIE, it was determined that among individuals with a moderate cognitive defect, 83.33%, and among those with a mild cognitive defect, 62.50 % were carriers of T alleles (χ^2 = 6.93, p = 0.031).

Conclusions. The study results suggest the need for further exploration of the association between the allelic polymorphism of the *PON1* gene and cognitive functioning involving a larger sample of CAIE patients. This will help elucidate the molecular mechanisms underlying cognitive disorders and assess the diagnostic significance of including the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene in the genetic panel for early diagnosis of cognitive disorders and dementia prevention.

Keywords: chronic alcohol-induced encephalopathy, paraoxonase 1 (*PON1*), -108C/T polymorphism of the *PON1* gene, cognitive dysfunction.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Дуве ХВ, Шкробот СІ. Дослідження асоціацій між поліморфізмом -108С/Т гена PON1 та клінічними синдромами, нейровізуалізаційними змінами, даними ультразвукового дуплексного сканування церебральних судин та когнітивною дисфункцією у пацієнтів із хронічною алкогольною енцефалопатією. Український неврологічний журнал. 2023;1-4:72-80.doi: 10.30978/UNJ2023-1-4-72.
- Duve KV, Shkrobot SI. (Study of associations between the 108C/T Polymorphism of the PON1 gene and clinical syndromes, neuroimaging changes indicated by transcranial doppler sonography of cerebral vessels, and cognitive dysfunction in patients with chronic alcohol-induced encephalopathy). Ukrainian Neurological Journal. 2023;1-4:72-80. http://doi.org/10.30978/UNJ2023-1-4-72. Urkainian.