

## ПОШИРЕНІСТЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PON1-108C/T У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ЕНЦЕФАЛОПАТІЙ

**Вступ.** Ензими параоксонази, зокрема PON1, можуть відігравати захисну роль при ряді нейроваскулярних та нейродегенеративних захворювань. Роль цих ензимів у патогенезі енцефалопатій різного генезу на даний час вивчено недосконало. Проте дана проблема є високоактуальною, оскільки, з позицій сучасної нейронауки, PON1 може слугувати потенційним біомаркером для визначення тяжкості та прогнозу перебігу неврологічного захворювання у суб'єктів з різними генотипами.

**Мета дослідження** – вивчити поширеність поліморфізму гена PON1-108C/T у хворих з різними типами енцефалопатій.

**Методи дослідження.** Для 96 пацієнтів з енцефалопатіями різного генезу (післятравматична, післяінфекційна, алкогольна і судинна) та 12 осіб контрольної групи (КГ) було застосовано молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108C/T гена PON1. Спершу виділяли ДНК із цільної периферичної крові, проводили молекулярно-генетичну диференціацію досліджуваних варіантів генів з подальшим проведенням електрофоретичного розподілу. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми STATISTICA 10.0.

**Результати й обговорення.** Частота генотипу, який відповідає за C/T поліморфізм гена PON1, як у пацієнтів з різними типами енцефалопатій, так і в осіб КГ суттєво не відхилялася від рівноваги Харді – Вайнберга ( $p > 0,05$ ). За даними розподілу частот генотипів поліморфного варіанта -108C/T гена PON1 у пацієнтів із післятравматичною енцефалопатією (ПТЕ), судинною енцефалопатією (СЕ), алкогольною енцефалопатією (АЕ) та післяінфекційною енцефалопатією (ПІЕ) щодо осіб КГ, встановлено статистично значимі відмінності лише у пацієнтів із СЕ (5,56 % проти 41,67 % – носії генотипу C/C і 44,44 % проти 8,33 % – носії генотипу T/T). Водночас у групі пацієнтів із СЕ розподіл частот генотипів гена PON1 вірогідно відрізнявся від даних пацієнтів з ПТЕ та ПІЕ ( $\chi^2=20,36$ ;  $p=0,009$ ). Порівнюючи частотний розподіл алелів поліморфізму -108C/T гена PON1 серед пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ відносно даних КГ, встановили вірогідні розбіжності не лише у групі СЕ (частота алеля С – 30,56 % проти 66,67 %; частота алеля Т – 69,44 % проти 33,33 %), але й у групі АЕ (частота алеля С – 38,46 % проти 66,67 %; частота алеля Т – 61,54 % проти 33,33 %). Аналізуючи відношення шансів і його довірчий інтервал для алелів гена PON1 у пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ, відзначили наявність статистично значимої залежності між носійством алелів С і Т та виникненням енцефалопатії лише у пацієнтів із СЕ й АЕ. Аналізуючи відношення шансів і його довірчий інтервал для генотипів поліморфних варіантів -108C/T гена PON1 у пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ, встановили, що генотип C/C володіє протективними властивостями щодо ризику появи енцефалопатії як у пацієнтів із СЕ, так і в пацієнтів з АЕ.

**Висновки.** Наявність алеля Т поліморфного варіанта -108C/T гена PON1 підвищує ризик виникнення та прогресування енцефалопатії у пацієнтів із СЕ в 4,55 раза (95 % ДІ (1,50–13,74)), у пацієнтів з АЕ – в 3,2 раза (95 % ДІ (1,16–8,84)). Встановлено протективні властивості як алеля С, так і генотипу C/C поліморфного варіанта -108C/T гена PON1 щодо ризику виникнення та прогресування енцефалопатії у пацієнтів із СЕ й АЕ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** поліморфізм генів; PON1; післятравматична енцефалопатія; алкогольна енцефалопатія; післяінфекційна енцефалопатія; судинна енцефалопатія.

**ВСТУП.** Параоксонази – група ензимів з арилдіалкілфосфатазною активністю. Сімейство ензимів PON складається з трьох членів (PON1, PON2, PON3), що мають подібні структуру і розташування, як кластер на хромосомі 7 людини. З параоксоназ найбільш вивчено параоксоназу 1

(PON1). Ензими параоксонази є важливою фізіологічною окисно-відновною системою, яка бере участь у захисті від клітинного ушкодження, спричиненого окислативним стресом. Останні дослідження показали, що PON1 також відіграє певну захисну роль при захворюваннях, пов'язаних із запаленням і окислативним стресом, та

проявляє протизапальні, антиоксидантні, антиатерогенні, антидіабетичні, антимікробні й детоксикаційні властивості.

Порушення рівнів ензимів PON та їх активності також пов'язують з розвитком і прогресуванням багатьох неврологічних розладів та нейродегенеративних захворювань. Разом із тим, роль цих ензимів у патогенезі енцефалопатій вивчено недосконало. У літературних джерелах є поодинокі згадування про роль ензимів PON1 у розвитку енцефалопатії, індукованої черепно-мозковою травмою [1, 2].

В окремих роботах іноземних дослідників висвітлено роль PON1 при ряді неврологічних захворювань, у патогенезі яких мають місце нейродегенерація та нейрозапалення. Тема нейрозапалення може бути дещо складною для визначення, але на найповерхневішому рівні нейрозапалення це запальна реакція у головному або спинному мозку, спричинена продукуванням цитокінів, хемокінів і активних форм кисню [3]. У той час як більшість розуміє нейрозапалення як негативну реакцію, що призводить до загибелі клітин і uszkodження тканин, рівень нейрозапалення має вирішальне значення для функціонування мозку та відновлення тканин. Однак, коли ця нейрозапальна реакція подовжується, ми часто бачимо багато побічних ефектів нейрозапалення, таких, як uszkodження нейронів, когнітивні порушення та зниження пластичності [3]. Мікроглія відіграє важливу роль у нейрозапаленні. Ці імунні клітини виконують макрофагоподібну діяльність для центральної нервової системи, а саме при патологічних процесах у мозку мікроглія активується і починає виробляти запальні хемокіни та цитокіни [3]. Якщо даний процес є хронічним, результатом часто є і негативний ефект від нейрозапалення. Відомо, що зниження рівня та/або активності PON1 пов'язане з оксидативним стресом, запаленням і атеросклерозом, але останні дослідження показали, що це також може бути пов'язано з легкими когнітивними порушеннями [4]. Деякі науковці вказують на те, що антиоксидантні та протизапальні властивості PON1 можуть відігравати захисну роль при нейроваскулярних захворюваннях [1]. Схоже, що PON1 забезпечує контррегуляторну відповідь на активні форми кисню практично повсюдно. D. Levy та ін. показують, що присутність PON надає захисний ефект проти нейрозапалення завдяки його здатності елімінувати активні форми кисню [5]. Зменшення PON1 може викликати хронічні ефекти, які спостерігають у разі тривалої активації мікроглії при нейрозапаленні [3]. Загалом завдяки своїм протизапальним властивостям PON1 та інші ензими PON можуть відігравати захисну

роль проти тривалого нейрозапалення, яке призводить до несприятливих результатів, таких, як когнітивні порушення, зниження пластичності й uszkodження нейронів.

PON1 є гідролітичним ензимом лактоназою, який синтезується в печінці та циркулює у зв'язку з ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ). Він забезпечує антиоксидантну властивість, яка запобігає окисненню ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ЛПВЩ і сприяє більшій частині антиоксидантної та антиатерогенної активності, яку приписують ЛПВЩ. Також захищає ЛПВЩ і ЛПНЩ від оксидативного стресу шляхом усунення активних форм кисню, що утворюються в результаті метаболізму [6–12].

PON1 захищає від атерогенезу шляхом метаболізму окиснених ліпідів. Його важлива роль як захисного фактора проти атерогенезу продовжує привертати все більше увагу в епідеміологічних дослідженнях. Дослідження продемонстрували роль PON1 при ішемічному інсульті – одному з головних неврологічних розладів, пов'язаних з атеросклерозом [13–20].

У людей сироваткові рівні та активність PON1 демонструють до 40-кратних міжіндивідуальних варіацій і можуть генетично залежати від загального поліморфізму гена PON1. Тому PON1 може слугувати потенційним біомаркером для визначення тяжкості та прогнозу перебігу неврологічного захворювання у суб'єктів з різними генотипами [21].

Мета дослідження – вивчити поширеність поліморфізму гена PON1-108С/Т у хворих з різними типами енцефалопатій.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Було обстежено 96 пацієнтів з енцефалопатіями різного генезу, які перебували на стаціонарному лікуванні у неврологічних відділеннях комунального некомерційного підприємства “Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня” впродовж 2021–2022 рр. Зокрема, розподіл за типом енцефалопатій був таким: післятравматична енцефалопатія (ПТЕ) – 26, алкогольна енцефалопатія (АЕ) – 26, післяінфекційна енцефалопатія (ПІЕ) – 26, судинна енцефалопатія при хронічній ішемії мозку (СЕ) – 18. Контрольну групу становили 12 осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Застосовували молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108С/Т гена PON1. Першим його етапом було виділення 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 досліджуваних варіантів генів здійснювали мето-

дами алель-специфічної ПЛР або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії ДЗ “РЦМД 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 етидй-бромідом 3 % агарозному гелі (“Cleaver Scientific”, Велика Британія). У процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до СОП, затверджених у закладі, оцінюючи молекулярну масу рестрикційних/ампліфікованих фрагментів порівняно з молекулярною масою та відповідними позитивними контрольними зразками: генотип СС: 212 і 28 п.н., генотип СТ: 240, 212 та 28 п.н., генотип ТТ: 240 п.н.

Унаслідок однунуклеотидної заміни С108Т гена PON1 зникав сайт рестрикції 5'-CCG↓CTC-3', таким чином, довжина ампліфікованої ділянки під дією ендонуклеази залишалася незмінною – 240 п.н., що відповідало генотипу ТТ. Якщо поліморфізм був відсутній, то утворювалися фрагменти молекулярною масою 28 п.н. (не візуалізувався в агарозному гелі) та 212 п.н. У такому випадку реєстрували генотип СС (рис.).

**Статистичний аналіз.** Для оцінки відповідності між генотипами обраної вибірки і генеральною популяційною сукупністю керувались законом Харді – Вайнберга. Порівняння одержаних (observed frequencies) та очікуваних частот (expected frequencies) (Pearson Chi-Square,  $\chi^2$ ), які розраховували згідно з формулою:  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$  (Hardy-Weinberg equilibrium), проводили за допомогою  $\chi^2$ -квадрата Пірсона. При отриманні значень коефіцієнта достовірності  $p > 0,05$  приймали “нульову” гіпотезу про рівність вибірок, тобто відповідність між обраною вибірковою і генеральною сукупністю.

Порівняльний аналіз таблиць частот проводили з використанням  $\chi^2$ -квадрата Пірсона

(Pearson Chi-Square,  $\chi^2$ ) та двостороннього точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed) (у тих випадках, коли значення очікуваних частот (expected frequencies) окремих показників не перевищували 5).

Для оцінки впливу фактора (наявності певного генотипу чи алеля гена) на досліджувану ознаку (виникнення та прогресування захворювання) проводили розрахунок відношення шансів (ВШ), а також його 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ). Вплив вважали статистично вірогідним при  $p < 0,05$  для ВШ.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Ензим параоксоназа 1 (PON1, ЕС 3.1.8.1) – це глікопротеїн масою 43–45 кДа, який складається з 354–355 амінокислотних залишків. Це  $\text{Ca}^{2+}$ -залежна гідролаза із широкою субстратною специфічністю, що синтезується в печінці й секретується у кров. Відомо, що PON1, шляхом гідролізу окиснених фосфоліпідів клітинних мембран, запобігає окисній модифікації ЛПНЩ, знижує утворення пероксидів, пригнічує продукування цитокінів та адгезію моноцитів до ендотеліальної поверхні, стимулює зворотний транспорт холестеролу та підтримує антиоксидантний потенціал ЛПВЩ, тим самим попереджуючи розвиток атеросклерозу. Протективна роль PON1 також полягає в участі ензиму в метаболізмі гомоцистеїн-тіолактону – метаболіту гомоцистеїну, який є цитотоксичним для організму [13, 22]. PON1 – ген, що кодує ензим PON1, локалізований на довгому плечі хромосоми 7q21.3 [23]. На сьогодні описано понад 200 поліморфних варіантів гена PON1, які пов'язані в основному з наявністю однунуклеотидних замін у його кодуючій частині або промоторній ділянці. Найбільш важливими є такі SNPs: -108C>T (rs705379) і -162A>G (rs705381) у промоторній ділянці та p.Q192R (rs662) і p.L55M (rs854560) у кодуючій частині гена. Варто вказати, що заміна -108C/T має найбільший вплив на рівень PON1 у плазмі крові [22, 24, 25].

Аналіз розподілу частот генотипів поліморфного варіанта -108C/T гена PON1 згідно із законом Харді – Вайнберга у пацієнтів із досліджуваними типами енцефалопатій та оцінку

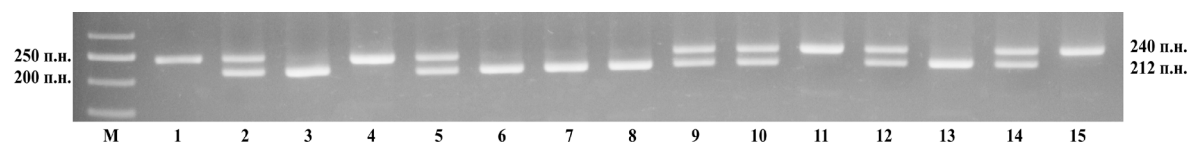


Рис. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму С108Т гена PON1:

М – маркер молекулярної маси;  
зразки 3, 6–8, 13 – генотип СС;  
зразки 5, 9, 10, 12, 14 – генотип СТ;  
зразки 1, 4, 11, 15 – генотип ТТ;  
зразок 2 – контрольний зразок генотип СТ.

відповідності популяційній рівновазі проводили в усіх групах спостереження і контрольній групі. Встановлено, що частота генотипу, який відповідає за поліморфізм С/Т гена PON1, як у пацієнтів з різними типами енцефалопатій, так і в осіб контрольної групи суттєво не відхилялася від рівноваги Харді – Вайнберга ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Аналізуючи розподіл частот генотипів поліморфного варіанта -108С/Т гена PON1 у пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ щодо осіб контрольної групи, встановили статистично значимі відмінності лише у пацієнтів із СЕ (5,56 % проти 41,67 % – носії генотипу С/С, 44,44 % проти 8,33 % – носії генотипу Т/Т; при цьому розподіл носіїв генотипу С/Т був паритетним) (табл. 2). Водночас у групі пацієнтів із СЕ розподіл частот генотипів гена PON1 вірогідно відрізнявся від даних пацієнтів із ПТЕ та ПІЕ ( $\chi^2=20,36$ ;  $p=0,009$ ).

Порівнюючи частотний розподіл алелів поліморфізму -108С/Т гена PON1 серед пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ відносно даних осіб кон-

трольної групи, встановили вірогідні розбіжності не лише у групі СЕ (частота алеля С – 30,56 % проти 66,67 %; частота алеля Т – 69,44 % проти 33,33 %), але й у групі АЕ (частота алеля С – 38,46 % проти 66,67 %; частота алеля Т – 61,54 % проти 33,33 %) (табл. 3).

Аналізуючи ВШ і його довірчий інтервал для алелів гена PON1 у пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ, відзначили наявність статистично значимої залежності між носійством алелів С і Т та виникненням енцефалопатії лише у пацієнтів із СЕ й АЕ (табл. 4). Так, наявність алеля Т підвищує ризик виникнення енцефалопатії у пацієнтів із СЕ в 4,55 раза, у пацієнтів з АЕ – в 3,2 раза. Водночас встановлено протективні властивості алеля С гена PON1 щодо ризику розвитку енцефалопатії як у пацієнтів із СЕ, так і у пацієнтів з АЕ.

Аналізуючи ВШ і його довірчий інтервал для генотипів поліморфних варіантів -108С/Т гена PON1 у пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ, встановили, що генотип С/С володіє протективними

Таблиця 1 – Поліморфізм гена PON1-108С/Т згідно із законом Харді – Вайнберга у пацієнтів з різними типами енцефалопатій

Генотип		ПТЕ		СЕ		АЕ		ПІЕ		Контроль	
		очікувані	наявні	очікувані	наявні	очікувані	наявні	очікувані	наявні	очікувані	наявні
Поліморфізм гена PON1											
Гомозиготи, які зустрічаються часто	С/С	12,46	13	1,68	1	3,85	3	9,85	10	5,33	5
Гетерозиготи	С/Т	11,08	10	7,64	9	12,31	14	12,31	12	5,33	6
Гомозиготи, які зустрічаються рідко	Т/Т	2,46	3	8,68	8	9,85	9	3,85	4	1,33	1
$\chi^2$ ; p		$\chi^2=0,25$ ; $p>0,05$		$\chi^2=0,57$ ; $p>0,05$		$\chi^2=0,49$ ; $p>0,05$		$\chi^2=0,02$ ; $p>0,05$		$\chi^2=0,19$ ; $p>0,05$	

Таблиця 2 – Поліморфізм гена PON1-108С/Т у пацієнтів з різними типами енцефалопатій

Генотип	ПТЕ		СЕ		АЕ		ПІЕ		Контроль	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Поліморфізм гена PON1										
С/С	13	50,00	1	5,56	3	11,54	10	38,46	5	41,67
С/Т	10	38,46	9	50,00	14	53,85	12	46,15	6	50,00
Т/Т	3	11,54	8	44,44	9	34,62	4	15,38	1	8,33
p (ЕП/к)	$\chi^2=0,46$ ; $p=0,794$		$\chi^2=7,82$ ; $p=0,020^*$		$\chi^2=5,72$ ; $p=0,057$		$\chi^2=0,36$ ; $p=0,836$		–	
$\chi^2$ ; p	$\chi^2=20,36$ ; $p=0,009^*$ ; $p_{1-2, 1-3, 2-4} < 0,05^*$									

Примітка. Тут і в таблицях 3–5: \* – статистично вірогідний результат.

Таблиця 3 – Частота алелів гена PON1-108С/Т у пацієнтів з різними типами енцефалопатій

Частота алелів	ПТЕ		СЕ		АЕ		ПІЕ		Контроль	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Поліморфізм гена PON1										
Алель С	36	69,23	11	30,56	20	38,46	32	61,54	16	66,67
Алель Т	16	30,77	25	69,44	32	61,54	20	38,46	8	33,33
p (ЕП/к)	$p=0,999$		$p=0,008^*$		$p=0,028^*$		$p=0,800$		–	

властивостями щодо ризику виникнення енцефалопатії як у пацієнтів із СЕ, так і в пацієнтів з АЕ (табл. 5). При цьому не виявили статистично

вірогідних змін щодо асоціації генотипу Т/Т гена PON1 та підвищення ризику виникнення енцефалопатії в обох групах пацієнтів.

Таблиця 4 – Відношення шансів для алелів гена PON1-108С/Т у пацієнтів з різними типами енцефалопатій

Алель	ПТЕ		СЕ		АЕ		ПІЕ	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
PON1-108С/Т								
Алель С	1,13	0,40–3,16	0,22*	0,07–0,66	0,31*	0,11–0,86	0,80	0,29–2,21
Алель Т	0,89	0,32–2,50	4,55*	1,50–13,74	3,20*	1,16–8,84	1,25	0,45–3,45

Таблиця 5 – Відношення шансів для генотипів PON1-108С/Т у пацієнтів з різними типами енцефалопатій

Енцефалопатія	Поліморфізм гена PON1-108С/Т					
	СС		СТ		ТТ	
	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ	ВШ	95 % ДІ
Післятравматична	1,40	0,35–5,57	0,63	0,16–2,48	1,43	0,13–15,42
Судинна	0,08*	0,01–0,84	1,00	0,23–4,31	8,80	0,93–83,36
Алкогольна	0,18*	0,03–0,96	1,17	0,30–4,59	5,82	0,64–52,60
Післяінфекційна	0,88	0,22–3,52	0,86	0,22–3,37	2,00	0,20–20,10

**ВИСНОВКИ.** 1. Аналізуючи розподіл частот генотипів поліморфного варіанта -108С/Т гена PON1 у пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ відносно осіб контрольної групи, встановили статистично значимі відмінності лише у пацієнтів із СЕ (5,56 % проти 41,67 % – носії генотипу С/С, 44,44 % проти 8,33 % – носії генотипу Т/Т; при цьому розподіл носіїв генотипу С/Т був паритетним). Щодо алельного розподілу поліморфного варіанта -108С/Т гена PON1 у пацієнтів із ПТЕ, СЕ, АЕ та ПІЕ відносно осіб контрольної групи спостерігали вірогідні розбіжності не лише у групі СЕ (частота алеля С – 30,56 % проти 66,67 %; частота алеля Т – 69,44 % проти 33,33 %), але й у групі АЕ (частота алеля С – 38,46 % проти

66,67 %; частота алеля Т – 61,54 % проти 33,33 %).

2. Наявність алеля Т поліморфного варіанта -108С/Т гена PON1 підвищує ризик виникнення та прогресування енцефалопатії у пацієнтів із СЕ в 4,55 раза (95 % ДІ (1,50–13,74)), у пацієнтів з АЕ – в 3,2 раза (95 % ДІ (1,16–8,84)). При цьому не виявлено статистично вірогідної асоціації між генотипом Т/Т поліморфного варіанта -108С/Т гена PON1 і підвищенням ризику виникнення та прогресування енцефалопатії в обох вищевказаних групах пацієнтів. Водночас встановлено протективні властивості як алеля С, так і генотипу С/С поліморфного варіанта -108С/Т гена PON1 щодо ризику виникнення та прогресування енцефалопатії у пацієнтів із СЕ й АЕ.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Menini T. Paraoxonase 1 in neurological disorders / T. Menini, A. Gugliucci // *Redox Rep.* – 2014. – **19**, No. 2. – P. 49–58.
2. Ваташук М. В. Підбір умов для спектрофотометричного визначення активності параоксонази з 4-нітрофенілацетатом у плазмі та печінці мишей / М. В. Ваташук, В. В. Гурза, М. М. Байляк // *Журн. Прикарпат. ун-ту імені Василя Стефаника.* – 2022. – **9**, № 4. – С. 6–14.
3. DiSabato D. J. Neuroinflammation: the devil is in the details / D. J. DiSabato, N. Quan, J. P. Godbout // *J. Neurochem.* – 2016. – **139** (Suppl. 2). – P. 136–153.

4. Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuro-inflammatory and neurodegenerative diseases / M. Castellazzi, A. Trentini, A. Romani [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2016. – **81**. – P. 356–363.
5. Levy D. Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: An overview / D. Levy, C. O. Reichert, S. P. Bydlowski // *Antioxidants.* – 2019. – **8**, No. 5. – P. 118.
6. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome / M. Sentí, M. Tomás, M. Fitó [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – **88**, No.11. – P. 5422–5426.

7. Mackness M. I. The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention / M. I. Mackness, P. N. Durrington, B. Mackness // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2004. – **4**. – P. 211–217.
8. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase / M. Aviram, M. Rosenblat, C. L. Bisgaier [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1998. – **101**, No. 8. – P. 1581–1590.
9. The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis / A. Atamer, A. Bilici, N. Yenice [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2008. – **36**, No. 4. – P. 771–776.
10. Paraoxonase 1 activity, lipid profile, and atherogenic indexes status in coronary heart disease / M. Cheraghi, G. Shahsavari, A. Maleki, H. Ahmadvand // *Rep. Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – **6**, No. 1. – P. 1–7.
11. Abdel-Salam O. M. E. Brain oxidative stress and neurodegeneration in the ketamine model of schizophrenia during antipsychotic treatment: effects of N-acetylcysteine treatment / O. M. E. Abdel-Salam, M. El-Shamarka, E. A. Omara // *React. Oxygen Species.* – 2018. – **6**, No. 16. – P. 253–266.
12. Neuroprotective effects of the glutathione precursor N-acetylcysteine against rotenone-induced neurodegeneration / O. M. E. Abdel-Salam, A. A. Sleem, Youness E. R. [et al.] // *React. Oxygen Species.* – 2019. – **8**, No. 22. – P. 231–244.
13. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases / D. A. Chistiakov, A. A. Melnichenko, A. N. Orekhov [et al.] // *Biochimie.* – 2017. – **132**. – P. 19–27.
14. The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis / Z. G. She, H.-Z. Chen, Y. Yan [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2012. – **16**, No. 6. – P. 597–632.
15. Boese A. C. Neurovascular protection by peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in ischemic stroke / A. C. Boese, J. P. Lee, M. H. Hamblin // *Exp. Neurol.* – 2020. – **331**. – 113323.
16. Serum paraoxonase/arylesterase activity affects outcome in ischemic stroke patients / S. Michalak, R. Kazmierski, A. Hellmann [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – **32**, No. 2. – P. 124–132.
17. Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity / L. Lazaros, S. Markoula, A. Kyritsis, I. Georgiou // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – **17**, No. 5. – P. 757–759.
18. The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile / B. S. Shin, S. Y. Oh, Y. S. Kim, K. W. Kim // *Acta Neurol. Scand.* – 2008. – **117**, No. 4. – P. 237–243.
19. The antioxidant enzyme PON1: a potential prognostic predictor of acute ischemic stroke / Y. Xu, K. Wang, Q. Wang [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2021. – **2021**.
20. Gunnarsson L. G. Occupational exposures and neurodegenerative diseases – a systematic literature review and meta-analyses / L. G. Gunnarsson, L. Bodin // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – **16**, No. 3. – P. 337.
21. PON1 (paraoxonase 1) Q192R gene polymorphism in ischemic stroke among North Indian Population / A. Gupta, A. Saluja, K. N. Saraswathy [et al.] // *Ann. Indian Acad. Neurol.* – 2022. – **25**, No. 1. – P. 100–105.
22. Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients / A. E. Grzegorzewska, P. Adamska, E. Iwańczyk-Skalska [et al.] // *Scientific Reports.* – 2021. – **11**, No. 1. – 6773.
23. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development / M. Vavlukis, A. Vavlukis, K. Krsteva, S. Topuzovska // *Front. Genet.* – 2022. – **13**. – 966413.
24. Paraoxonase 1 (PON1) gene-108C>T and p. Q192R polymorphisms and arylesterase activity of the enzyme in patients with dementia / M. E. Bednarska-Makaruk, T. Krzywkowski, A. Graban [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2013. – **51**, No. 2. – P. 111–119.
25. Фіщук Л. Є. Вплив поліморфного варіанта C-108T гена PON1 на ризик розвитку гіпертонічної хвороби або раку грудної залози у жінок з України / Л. Є. Фіщук, Н. Г. Горовенко // *Світ медицини та біології.* – 2013. – № 3 (39). – С. 135–138.

#### REFERENCES

1. Menini, T., & Gugliucci, A. (2014). Paraoxonase 1 in neurological disorders. *Redox Report*, 19 (2), 49-58.
2. Vatachchuk, M.V., Hurza, V.V., & Bailiak, M.M. (2022). Selection of conditions for spectrophotometric determination of paraoxonase activity with 4-nitrophenyl acetate in the plasma and liver of mice. *Journal of Vasyl Stefanyk Precarpathian National University*, 4 (9), 6-14 [in Ukrainian].
3. DiSabato, D.J., Quan, N., & Godbout, J.P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *Journal of neurochemistry*, 139 (2), 136-153.
4. Castellazzi, M., Trentini, A., Romani, A., Valacchi, G., Bellini, T., Bonaccorsi, G., ... & Cervellati, C. (2016). Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuro-inflammatory and neurodegenerative diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 81, 356-363.
5. Levy, D., Reichert, C.O., & Bydlowski, S.P. (2019). Paraoxonases activities and polymorphisms in elderly and old-age diseases: An overview. *Antioxidants*, 8 (5), 118.

6. Sentí, M., Tomás, M., Fitó, M., Weinbrenner, T., Covas, M.I., Sala, J., ... & Marrugat, J. (2003). Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (11), 5422-5426.
7. Mackness, M.I., Durrington, P.N., & Mackness, B. (2004). The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 4, 211-217.
8. Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, C.L., Newton, R.S., Primo-Parmo, S.L., & La Du, B.N. (1998). Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *The Journal of clinical investigation*, 101 (8), 1581-1590.
9. Atamer, A., Bilici, A., Yenice, N., Selek, S., İlhan, N., & Atamer, Y. (2008). The importance of paraoxonase 1 activity, nitric oxide and lipid peroxidation in hepatosteatosis. *Journal of International Medical Research*, 36 (4), 771-776.
10. Cheraghi, M., Shahsavari, G., Maleki, A., & Ahmadvand, H. (2017). Paraoxonase 1 activity, lipid profile, and atherogenic indexes status in coronary heart disease. *Reports of biochemistry & molecular biology*, 6 (1), 1-7.
11. Abdel-Salam, O.M., El-Shamarka, M., & Omara, E.A. (2018). Brain oxidative stress and neurodegeneration in the ketamine model of schizophrenia during antipsychotic treatment: effects of N-acetylcysteine treatment. *React Oxygen Species*, 6 (16), 253-266.
12. Abdel-Salam, O.M., Sleem, A.A., Youness, E.R., Mohammed, N.A., Omara, E.A., & Shabana, M.E. (2019). Neuroprotective effects of the glutathione precursor N-acetylcysteine against rotenone-induced neurodegeneration. *Reactive Oxygen Species*, 8 (22), 231-244.
13. Chistiakov, D.A., Melnichenko, A.A., Orekhov, A.N., & Bobryshev, Y.V. (2017). Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases. *Biochimie*, 132, 19-27.
14. She, Z.G., Chen, H.Z., Yan, Y., Li, H., & Liu, D.P. (2012). The human paraoxonase gene cluster as a target in the treatment of atherosclerosis. *Antioxidants & redox signaling*, 16 (6), 597-632.
15. Boese, A.C., Lee, J.P., & Hamblin, M.H. (2020). Neurovascular protection by peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  in ischemic stroke. *Experimental Neurology*, 331, 113323.
16. Michalak, S., Kazmierski, R., Hellmann, A., Wysocka, E., Kociałkowska-Adamczewska, D., Wencel-Warot, A., & Nowinski, W.L. (2011). Serum paraoxonase/arylesterase activity affects outcome in ischemic stroke patients. *Cerebrovascular Diseases*, 32 (2), 124-132.
17. Lazaros, L., Markoula, S., Kyritsis, A., & Georgiou, I. (2010). Paraoxonase gene polymorphisms and stroke severity. *European journal of neurology*, 17 (5), 757-759.
18. Shin, B.S., Oh, S.Y., Kim, Y.S., & Kim, K.W. (2008). The paraoxonase gene polymorphism in stroke patients and lipid profile. *Acta neurologica scandinavica*, 117 (4), 237-243.
19. Xu, Y., Wang, K., Wang, Q., Ma, Y., & Liu, X. (2021). The antioxidant enzyme PON1: a potential prognostic predictor of acute ischemic stroke. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021.
20. Gunnarsson, L.G., & Bodin, L. (2019). Occupational exposures and neurodegenerative diseases – a systematic literature review and meta-analyses. *International journal of environmental research and public health*, 16 (3), 337.
21. Gupta, A., Saluja, A., Saraswathy, K.N., Imnameren, L., Yadav, S., & Dhamija, R. K. (2022). PON1 (paraoxonase 1) Q192R gene polymorphism in ischemic stroke among North Indian Population. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 25 (1), 100-105.
22. Grzegorzewska, A.E., Adamska, P., Iwańczyk-Skalska, E., Ostromecka, K., Niepolski, L., Marcinkowski, W., ... & Jagodziński, P.P. (2021). Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients. *Scientific reports*, 11 (1), 6773.
23. Vavlukis, M., Vavlukis, A., Krsteva, K., & Topuzovska, S. (2022). Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development. *Frontiers in Genetics*, 13, 966413.
24. Bednarska-Makaruk, M.E., Krzykowski, T., Graban, A., Lipczyńska-Łojkowska, W., Bochyńska, A., Rodo, M., ... & Ryglewicz, D.K. (2013). Paraoxonase 1 (PON1) gene-108C> T and p. Q192R polymorphisms and arylesterase activity of the enzyme in patients with dementia. *Folia Neuropathologica*, 51 (2), 111-119.
25. Fishchuk L.Ye., Horovenko N.H. (2013). The effect of the C-108T polymorphic variant of the PON1 gene on the risk of developing hypertension or breast cancer in women from Ukraine. *Journal World of Medicine and Biology*, 3 (39), 135-138 [in Ukrainian].

Kh. V. Duve

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## PREVALENCE OF PON1-108C/T GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF ENCEPHALOPATHIES

### Summary

**Introduction.** Paraoxonase enzymes, and PON1 in particular, can play a protective role in a number of neurovascular and neurodegenerative diseases. The role of these enzymes in the pathogenesis of encephalopathies of various genesis is currently incompletely understood. However, this problem is highly relevant because, from the

standpoint of modern neuroscience, PON1 can serve as a potential biomarker for determining the severity and prognosis of the course of a neurological disease in subjects with different genotypes.

**The aim of the study** – was to study the prevalence of the PON1-108c/t gene polymorphism in patients with various types of encephalopathies.

**Research Methods.** For 96 patients with encephalopathies of various genesis (post-traumatic, post-infectious, alcoholic and vascular) and a control group (CG, 12 people), a molecular genetic study of the polymorphic variant -108C/T of the PON1 gene was applied. First, DNA was isolated from whole peripheral blood, molecular genetic differentiation of the studied gene variants was carried out, followed by electrophoretic distribution. Statistical processing of the results was carried out using STATISTICA 10.0.

**Results and Discussion.** It was established that the frequency of the genotype responsible for the C/T polymorphism of the PON1 gene, both in patients with various types of encephalopathies and in CG individuals, did not deviate significantly from the Hardy-Weinberg equilibrium ( $p > 0.05$ ). According to the data on the frequency distribution of the genotypes of the -108C/T polymorphic variant of the PON1 gene in patients with PTE, VE, AE and PIE compared to individuals with CG, statistically significant differences were established only in patients with VE (5.56 % vs. 41.67 % – C/C carriers genotype and 44.44 % versus 8.33 % – carriers of the T/T genotype. At the same time, in the group of patients with VE, the distribution of PON1 gene genotype frequencies probably differed from the data of patients with PTE and PIE ( $\chi^2 = 20.36$ ;  $p = 0.009$ ). Comparing the frequency distribution of alleles of the -108C/T polymorphism of the PON1 gene among patients with PTE, VE, AE and PIE relative to the data of CG, probable discrepancies were established not only in the CE group (the frequency of the C allele is 30.56 % versus 66.67 %; the frequency of the allele T – 69.44 % versus 33.33 %), but also in the AE group (C allele frequency – 38.46 % versus 66.67 %; T allele frequency – 61.54 % versus 33.33 %). Analyzing the ratio chances and its confidence interval for alleles of the PON1 gene in patients with PTE, VE, AE and PIE established the presence of a statistically significant relationship between the carrier of C and T alleles and the occurrence of encephalopathy only in patients with VE and AE. Analyzing the odds ratio and its confidence interval for the genotypes of polymorphic variants -108C/T of the PON1 gene in patients with PTE, VE, AE and PIE, it was established that the C/C genotype has protective properties with respect to the risk of encephalopathy both in patients with VE and in patients with AE.

**Conclusions.** The presence of the T allele of the -108C/T polymorphic variant of the PON1 gene increases the risk of occurrence and progression of encephalopathy in patients with VE by 4.55 times (95 % CI (1.50–13.74) and in patients with AE by 3.2 times (95 % CI (1.16–8.84)). The protective properties of both the C allele and the C/C genotype of the -108C/T polymorphic variant of the PON1 gene with respect to the risk of occurrence and progression of encephalopathy in patients with VE and AE have been established.

**KEY WORDS:** gene polymorphism; PON1; post-traumatic encephalopathy; alcoholic encephalopathy; post-infectious encephalopathy; vascular encephalopathy.

Отримано 24.05.23

**Адреса для листування:** Х. В. Дуве, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, вул. Тролейбусна, 14, Тернопіль, 46027, Україна, e-mail: duve.khrystyna@gmail.com.