

## ДОСЛІДЖЕННЯ АСОЦІАЦІЙ МІЖ ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА *PON1*-108C/T ТА КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНИМИ, НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНИМИ, ГЕМОДИНАМІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ТА КОГНІТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ У ХВОРИХ ІЗ СУДИННОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ІШЕМІЇ МОЗКУ

©Х. В. Дуве

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

**РЕЗЮМЕ.** Оксидативний стрес є важливою ланкою патогенезу судинної енцефалопатії при хронічній ішемії мозку (ХСЕ). Параоксоназа-1 (PON1) є основним ферментом крові, що здійснює гідроліз окиснених ліпідів у складі ліпопротеїнів, проявляючи значну антиоксидантну та кардіопротекторну дію залежно від поліморфізму гена *PON1*.

**Мета** – встановити ймовірні асоціації поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* з клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками та когнітивною дисфункцією у пацієнтів з ХСЕ.

**Матеріал і методи.** У групу дослідження ввійшли 145 пацієнтів з ХСЕ, з них 18-ти пацієнтам проводилось молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1*; контрольну групу склали 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Застосовано стандартні клініко-неврологічні, інструментальні та нейропсихологічні методи дослідження. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* проводилось в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програми «STATISTICA 13.0».

**Результати.** Аналізуючи залежність клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* у пацієнтів з ХСЕ вірогідні відмінності у розподілі частот генотипів встановлено лише для клініко-неврологічних синдромів (астенічний синдром виявлено у 100 % носіїв генотипу T/T та у 66,67 % носіїв генотипу C/T;  $\chi^2=6,43$ ;  $p=0,040$ ) і когнітивної дисфункції (75,00 % пацієнтів з помірним когнітивним дефектом були носіями T/T генотипу та 61,54 % пацієнтів з легким когнітивним дефектом були носіями C/T генотипу;  $\chi^2=19,74$ ;  $p<0,001$ ).

**Висновки.** Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення асоціації поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* та когнітивного функціонування із залученням більшої вибірки пацієнтів з ХСЕ, що допоможе пояснити молекулярні механізми, які зумовлюють когнітивні порушення, та оцінити діагностичну значимість включення даного поліморфізму до генетичної панелі дослідження хворих з ХСЕ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** судинна енцефалопатія при хронічній ішемії мозку; параоксоназа-1 (PON1); -108C/T поліморфізм гена *PON1*; клініко-синдромальна характеристика; когнітивна дисфункція.

**Вступ.** У структурі неврологічної патології найактуальнішими та найбільш соціально значущими залишаються енцефалопатії різного генезу внаслідок неухильного зростання захворюваності, розвитку виражених нервово-психічних порушень, негативного впливу на якість життя та ранньої інвалідазації пацієнтів [1]. Серед енцефалопатій різного генезу вагому частку займає дисциркуляторна енцефалопатія (хронічна недостатність мозкового кровопостачання, хронічна судинно-мозкова недостатність, повільно прогресуюча недостатність церебрального кровопостачання, цереброваскулярна хвороба, судинні когнітивні порушення, хронічна ішемія мозку, судинна енцефалопатія при хронічній ішемії мозку (ХСЕ) тощо), яка, за даними Т. С. Міщенко та співавторів, є синдромом багатовогнищового або дифузного ураження головного мозку, що проявляється неврологічними, нейропсихологічними і/або психічними порушеннями, зумовленими хронічною судинною мозковою недостатністю і/або повторними епізодами гострих порушень мозкового кровообігу [2, 3]. За даними офіційної статистики МОЗ України, в країні близь-

ко 5,6 % населення страждають на ХСЕ, зі збільшенням темпів зростання за останні десять років майже удвічі [4].

Основними етіологічними чинниками ХСЕ є артеріальна гіпертензія та атеросклероз, виняткову роль у розвитку якого відіграє порушення метаболізму ліпопротеїнів. Вважають, що одним із основних ферментів крові, що здійснюють гідроліз окиснених ліпідів у складі ліпопротеїнів, є кальційзалежна гідролаза параоксоназа-1 (PON1), яка має значну антиоксидантну та кардіопротекторну дію залежно від поліморфізму гена *PON1* [5, 6]. Зокрема, D. Turgut Cosan та співавтори продемонстрували, що частоти генотипу та алелів поліморфізму *PON1* C(-108)T вірогідно різнилися між групами з есенціальною гіпертензією та контрольною групою (СТ vs. СС:  $p<0,001$ ; T алель vs. C алель:  $p<0,001$ ). Концентрація PON1 також виявилася значно нижчою у пацієнтів з артеріальною гіпертензією ( $p<0,001$ ) [7]. PON1 експресується у нирках, печінці, товстій кишці та мозку людини та циркулює у крові, зв'язана із субфракцією ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) [8, 9, 10]. Відомо, що PON1, шля-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

хом гідролізу окиснених фосфоліпідів клітинних мембран, запобігає окисній модифікації ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), знижує утворення пероксидів, пригнічує продукцію цитокінів та адгезію моноцитів до ендотеліальної поверхні, стимулює зворотний транспорт холестеролу та підтримує антиоксидантний потенціал ЛПВЩ, тим самим запобігаючи розвитку атеросклерозу [11].

*PON1* – ген, що кодує ензим PON1, локалізований на довгому плечі хромосоми 7q21.3 [12]. PON1 є високополіморфним геном, в якому до теперішнього часу виявлено понад 400 одонуклеотидних поліморфізмів (SNP). Однак лише п'ять поширених SNP, мабуть, мають клінічне значення: три розміщені в промоторній ділянці (*G-909C*, *A-164C* та *C-108T*) і два – в кодуєчій ділянці (*L55M* та *Q192R*) [9]. Ці поліморфізми впливають на активність та/або концентрацію PON1 [13]. Зокрема, концентрація PON1 варіює до 13 разів, а активність PON1 – до 40 разів [14].

**Мета** – встановити ймовірні асоціації поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* з клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками та когнітивною дисфункцією у пацієнтів з ХСЕ.

**Матеріал і методи дослідження.** Протягом 2021–2022 рр. було обстежено 145 пацієнтів з ХСЕ, які отримували стаціонарне лікування на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» і які були включені до ретроспективного аналізу. З них 18 пацієнтам проводили молекулярно-генетичне дослідження та вивчили ймовірні асоціації між результатами генетичного аналізу та клініко-неврологічними, нейровізуалізаційними гемодинамічними характеристиками і когнітивною дисфункцією. Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Критерії включення пацієнтів: вік від 18 до 75 років; відповідність критеріям діагнозу ХСЕ; наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення пацієнтів: наявність онкопатології; наявність супутньої патології у стадії декомпенсації; вживання психоактивних речовин, зловживання алкоголем; перенесена черепно-мозкова травма, інсульт (окрім лакунарного типу); прийом медикаментів, які впливають на когнітивні та мнестичні функції, як мінімум за 4 тижні до включення в дослідження; підозра на хворобу Альцгеймера чи інші дегенеративні захворювання.

Виконане дослідження є одномоментним клінічним дослідженням за типом «випадок-контроль». Усі пацієнти були поінформовані про мету клінічного дослідження і дали письмову ін-

формаційну згоду на свою участь у ньому. Конфіденційність інформації про особу і стан здоров'я пацієнта були збережені. Формуляр інформованої згоди пацієнта, карта обстеження пацієнта, а також усі етапи дослідження були схвалені комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Клініко-неврологічне обстеження проводилось за стандартною схемою і включало ретельне вивчення анамнезу захворювання та життя, даних медичної документації та попередніх обстежень, визначення неврологічного статусу та соматичної коморбідності, виділення домінуючих скарг та синдромів.

Нейровізуалізація проводилася за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) (апарати фірми Asteion 4 Toshiba або Toshiba Aquilion TSX-101A/QC, Японія) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) («Siemens Magnetom Avanto» 1.5 T, з передовою TIM технологією, Німеччина). Стан церебрального кровотоку вивчали за допомогою транскраніального дуплексного сканування (ТКДС) інтракраніальних судин та екстракраніальних відділів брахіоцефальних судин на апараті Philips HDI. Оцінка когнітивних функцій проводилася за допомогою Монреальського Когнітивного Тесту (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [15, 16, 17, 18].

*Молекулярно-генетичне дослідження поліморфного варіанта -108C/T 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 досліджуваного варіанта гена здійснювали методами алель-специфічної ПЛР або ПЛР ПДРФ (поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів) згідно зі стандартними операційними протоколами, розробленими в молекулярно-генетичній лабораторії державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

Електрофоретичний розподіл проводили в Системі для горизонтального електрофорезу multi Sub Midi («Clever Scientific», Великобританія). Розмір ампліфікованих та рестрикційних фрагментів оцінювали порівнюючи з маркером молекулярної ваги GeneRuler DNA Ladder («Thermo Scientific», США) у забарвленому етидй-бромідом 3 % агарозному гелі («Clever Scientific», Великобританія). У процесі візуалізації оцінювали утворені фрагменти для кожного зразка та здійснювали фотофіксацію отриманих зображень. Генотипи зразків визначали відповідно до стандартних операційних процедур, затверджених у закладі, оцінюючи мо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення  
лекулярну вагу рестрикційних/ампліфікованих відповідними позитивними контрольними зразка-  
фрагментів порівняно з молекулярною вагою та ми (табл. 1).

Таблиця 1. Молекулярна вага рестрикційних/ампліфікованих фрагментів

| Ген та поліморфізм, rs | Розмір рестрикційних/ампліфікованих фрагментів та відповідний генотип                 |
|------------------------|---|
| PON1 C108T, rs705379   | Генотип СС: 212 та 28 п.н.<br>Генотип СТ: 240, 212 та 28 п.н.<br>Генотип ТТ: 240 п.н. |

Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою комп'ютерного програмного забезпечення «Microsoft Excel» та «STATISTICA 13.0». Усі кількісні показники перевірені щодо відповідності закону Гаусса з використанням критерію Лілієфорса. Зважаючи на розподіл кількісних величин ( $p > 0,05$  для критерію Лілієфорса), кількісні дані презентовані у вигляді середнього значення (Mean) та його стандартного відхилення (SD), а також медіани (Me) та нижнього (Lq) і верхнього (Uq) кватилей ( $p < 0,05$  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 вірогідними вважали відмінності при значеннях  $p < 0,05$ . Для порівняння частотних характеристик у групах використовували  $\chi^2$  Пірсона для таблиць 3x2 та більше, при рівні вірогідності якого  $p < 0,05$  стверджували про від-

мінність між досліджуваними групами. При порівнянні таблиць 2x2 використовували двосторонній точний критерій Фішера, рівень достовірності якого теж складав  $p < 0,05$ . Оцінку взаємозалежності між показниками здійснювали на підставі оцінки коефіцієнта кореляції Спірмена (r). Зв'язок між показниками вважали вірогідним при значеннях  $p < 0,05$  для коефіцієнта кореляції r.

**Результати й обговорення.** Аналізуючи синдромальну характеристику пацієнтів з ХСЕ виявлено, що найчастіше виявлялися цефалгічний (70,34 %), екстрапірамідний (60,00 %), вестибулярний (61,38 %), астенічний (53,79 %) синдроми та синдром когнітивних розладів (66,21 %). Серед вищевказаних клінічних синдромів встановлено вірогідну відмінність у розподілі частот генотипів гена *PON1* лише у пацієнтів з наявним/відсутнім астенічним синдромом (табл. 2). При цьому астенічний синдром діагностовано у 100 % носіїв генотипу Т/Т та у 66,67 % носіїв генотипу С/Т гена *PON1*.

Таблиця 2. Залежність клінічних синдромів від поліморфізму гена *PON1*-108С/Т у пацієнтів з ХСЕ

| Клінічний синдром            |             | PON1 -108C/T           |           |            |
|------------------------------|-------------|------------------------|-----------|------------|
|                              |             | CC                     | CT        | TT         |
| Цефалгічний синдром          | -           | 1 (100,00)             | 3 (33,33) | 2 (25,00)  |
|                              | +           | 0                      | 6 (66,67) | 6 (75,00)  |
|                              | $\chi^2; p$ | $\chi^2=2,25; p=0,325$ |           |            |
| Екстрапірамідний синдром     | -           | 1 (100,00)             | 2 (22,22) | 1 (12,50)  |
|                              | +           | 0                      | 7 (77,78) | 7 (87,50)  |
|                              | $\chi^2; p$ | $\chi^2=3,94; p=0,139$ |           |            |
| Вестибулярний синдром        | -           | 1 (100,00)             | 2 (22,22) | 4 (50,00)  |
|                              | +           | 0                      | 7 (77,78) | 4 (50,00)  |
|                              | $\chi^2; p$ | $\chi^2=3,04; p=0,219$ |           |            |
| Астенічний синдром           | -           | 1 (100,00)             | 3 (33,33) | 0          |
|                              | +           | 0                      | 6 (66,67) | 8 (100,00) |
|                              | $\chi$      | $\chi^2=6,43; p=0,040$ |           |            |
| Синдром когнітивних розладів | -           | 1 (100,00)             | 1 (11,11) | 2 (25,00)  |
|                              | +           | 0                      | 8 (88,89) | 6 (75,00)  |
|                              | $\chi^2; p$ | $\chi^2=4,18; p=0,124$ |           |            |

Примітка. - відсутність синдрому; + наявність синдрому; c - статистично вірогідний результат.

Установлено вірогідну відмінність у розподілі частот алелів гена *PON1* лише у пацієнтів з наявним/відсутнім астенічним синдромом (табл. 3). При цьому серед носіїв Т алеля у 88,00 % осіб діагностовано астенічний синдром. Щодо носіїв С але-

ля, то кількість осіб із наявним та відсутнім астенічним синдромом була паритетною.

Аналізуючи залежність нейровізуалізаційних змін у пацієнтів з ХСЕ від поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1* не встановлено вірогідних від-

Таблиця 3. Залежність клінічних синдромів від частоти алелів гена *PON1*-108C/T у пацієнтів з ХСЕ

| Клінічний синдром            |   | PON1 -108C/T |            |        |
|------------------------------|---|--------------|------------|--------|
|                              |   | C            | T          | p      |
| Цефалгічний синдром          | - | 5 (45,45)    | 7 (28,00)  | >0,05  |
|                              | + | 6 (54,55)    | 18 (72,00) |        |
| Екстрапірамідний синдром     | - | 4 (36,36)    | 4 (16,00)  | >0,05  |
|                              | + | 7 (63,64)    | 21 (84,00) |        |
| Вестибулярний синдром        | - | 4 (36,36)    | 10 (40,00) | >0,05  |
|                              | + | 7 (63,64)    | 15 (60,00) |        |
| Астенічний синдром           | - | 5 (45,45)    | 3 (12,00)  | <0,05* |
|                              | + | 6 (54,55)    | 22 (88,00) |        |
| Синдром когнітивних розладів | - | 3 (27,27)    | 5 (20,00)  | >0,05  |
|                              | + | 8 (72,73)    | 20 (80,00) |        |

Примітка – відсутність синдрому; + наявність синдрому; C – статистично вірогідний результат.

мінностей як у розподілі частот генотипів (табл. 4), так і в розподілі частоти алелів (табл. 5).

Аналогічна тенденція відмічена і щодо залежності змін, отриманих при ультразвуковому дуплексному скануванні судин, від поліморфного ва-

ріанта -108C/T гена *PON1*. Так, у пацієнтів з ХСЕ не виявлено вірогідних змін як щодо частотного розподілу генотипів (табл. 6), так і частоти алелів гена *PON1* (табл. 7).

Таблиця 4. Залежність нейровізуалізаційних змін від поліморфізму гена *PON1*-108C/T у пацієнтів з ХСЕ

| Нейровізуалізаційні зміни              |             | PON1 -108C/T           |           |           |
|--|-------------|------------------------|-----------|-----------|
|  |             | CC                     | CT        | TT        |
| Розширення шлуночків                   | -           | 0                      | 5 (55,56) | 3 (37,50) |
|  | +           | 1 (100,00)             | 4 (44,44) | 5 (62,50) |
|  | $\chi^2; p$ | $\chi^2=1,41; p=0,495$ |           |           |
| Розширення субарахноїдальних просторів | -           | 0                      | 5 (55,56) | 5 (62,50) |
|  | +           | 1 (100,00)             | 4 (44,44) | 3 (37,50) |
|  | $\chi^2; p$ | $\chi^2=1,41; p=0,495$ |           |           |
| Гліоз                                  | -           | 0                      | 1 (11,11) | 4 (50,00) |
|  | +           | 1 (100,00)             | 8 (88,89) | 4 (50,00) |
|  | $\chi^2; p$ | $\chi^2=3,60; p=0,165$ |           |           |
| Наявність кіст                         | -           | 0                      | 7 (77,78) | 6 (75,00) |
|  | +           | 1 (100,00)             | 2 (22,22) | 2 (25,00) |
|  | $\chi^2; p$ | $\chi^2=2,77; p=0,250$ |           |           |

Примітка. – відсутність зміни; + наявність зміни.

Таблиця 5. Залежність нейровізуалізаційних змін від частоти алелів гена *PON1*-108C/T у пацієнтів з ХСЕ

| Нейровізуалізаційні зміни              |   | PON1 -108C/T |            |       |
|--|---|--------------|------------|-------|
|  |   | C            | T          | p     |
| Розширення шлуночків                   | - | 5 (45,45)    | 11 (44,00) | >0,05 |
|  | + | 6 (54,55)    | 14 (56,00) |       |
| Розширення субарахноїдальних просторів | - | 5 (45,45)    | 15 (60,00) | >0,05 |
|  | + | 6 (54,55)    | 10 (40,00) |       |
| Гліоз                                  | - | 1 (9,09)     | 9 (36,00)  | >0,05 |
|  | + | 10 (90,91)   | 16 (64,00) |       |
| Наявність кіст                         | - | 7 (63,64)    | 19 (76,00) | >0,05 |
|  | + | 4 (36,36)    | 6 (24,00)  |       |

Примітка. – відсутність зміни; + наявність зміни.

Таблиця 6. Залежність змін, отриманих при транскраніальному дуплексному скануванні судин, від поліморфізму гена *PON1*-108C/T у пацієнтів з ХСЕ

| Результат транскраніального дуплексного сканування судин |              | PON1 -108C/T            |           |           |
|--|--------------|-------------------------|-----------|-----------|
|  |              | CC                      | CT        | TT        |
| Ангіоспазм   | -            | 1 (100,00)              | 1 (11,11) | 3 (37,50) |
|  | +            | 0                       | 8 (88,89) | 5 (62,50) |
|  | $\chi^2$ ; p | $\chi^2=4,22$ ; p=0,121 |           |           |
| Недостатність кровотоку в каротидному басейні            | -            | 0                       | 7 (77,78) | 6 (75,00) |
|  | +            | 1 (100,00)              | 2 (22,22) | 2 (25,00) |
|  | $\chi^2$ ; p | $\chi^2=2,77$ ; p=0,250 |           |           |
| Стеноз   | -            | 1 (100,00)              | 1 (11,11) | 3 (37,50) |
|  | +            | 0                       | 8 (88,89) | 5 (62,50) |
|  | $\chi^2$ ; p | $\chi^2=4,22$ ; p=0,121 |           |           |
| Венозний застій  | -            | 1 (100,00)              | 7 (77,78) | 6 (75,00) |
|  | +            | 0                       | 2 (22,22) | 2 (25,00) |
|  | $\chi^2$ ; p | $\chi^2=0,32$ ; p=0,852 |           |           |
| Вертебро-базиллярна недостатність                        | -            | 1 (100,00)              | 3 (33,33) | 5 (62,50) |
|  | +            | 0                       | 6 (66,67) | 3 (37,50) |
|  | $\chi^2$ ; p | $\chi^2=2,50$ ; p=0,287 |           |           |

Примітка. - відсутність зміни; + наявність зміни.

Таблиця 7. Залежність змін, отриманих при транскраніальному дуплексному скануванні судин, від частоти алелів від поліморфізму гена *PON1*-108C/T у пацієнтів з ХСЕ

| Результат транскраніального дуплексного сканування судин |   | PON1 -108C/T |            |       |
|--|---|--------------|------------|-------|
|  |   | C            | T          | p     |
| Ангіоспазм   | - | 3 (27,27)    | 7 (28,00)  | >0,05 |
|  | + | 8 (72,73)    | 18 (72,00) |       |
| Недостатність кровотоку в каротидному басейні            | - | 7 (63,64)    | 19 (76,00) | >0,05 |
|  | + | 4 (36,36)    | 6 (24,00)  |       |
| Стеноз   | - | 3 (27,27)    | 7 (28,00)  | >0,05 |
|  | + | 8 (72,73)    | 18 (72,00) |       |
| Венозний застій  | - | 9 (81,82)    | 19 (76,00) | >0,05 |
|  | + | 2 (18,18)    | 6 (24,00)  |       |
| Вертебро-базиллярна недостатність                        | - | 5 (45,45)    | 13 (52,00) | >0,05 |
|  | + | 6 (54,55)    | 12 (48,00) |       |

Примітка. - відсутність зміни; + наявність зміни.

Оцінюючи залежність когнітивних функцій за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА у пацієнтів з ХСЕ від поліморфізму гена *PON1* виявлено статистично вірогідні зміни щодо розподілу частот генотипів C/C, C/T та

T/T ( $\chi^2=19,74$ ; p<0,001). При цьому серед осіб з помірним когнітивним дефектом переважали носії T/T генотипу поліморфного варіанта -108C/T гена *PON1*, а серед осіб з легким когнітивним дефектом переважали носії генотипу C/T (табл. 8).

Таблиця 8. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА залежно від поліморфізму гена *PON1*-108C/T

| Генотип         |    | Норма |        | Когнітивний дефект |       |          |       | $\chi^2$ ; p                 |
|-----------------|----|-------|--------|--------------------|-------|----------|-------|------------------------------|
|                 |    |       |        | легкий             |       | помірний |       |                              |
|                 |    | n     | %      | n                  | %     | n        | %     |                              |
| PON1<br>-108C/T | CC | 1     | 100,00 | 0                  | 0     | 0        | 0     | $\chi^2=19,74$ ;<br>p<0,001* |
|                 | CT | 0     | 0      | 8                  | 61,54 | 1        | 25,00 |                              |
|                 | TT | 0     | 0      | 5                  | 38,46 | 3        | 75,00 |                              |

Примітка. \* – статистично вірогідний результат.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Водночас, оцінюючи когнітивне функціонування пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА залежно від частоти алелів поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* статистично вірогідних змін не виявлено (табл. 9).

Таблиця 9. Оцінка когнітивних функцій у пацієнтів з ХСЕ за результатами аналізу Монреальського когнітивного тесту МОСА залежно від частоти алелів гена *PON1*-108С/Т

| Алелі       | Норма |   | Когнітивний дефект |    |          |   | $\chi^2$ ; p |                            |
|-------------|-------|---|--------------------|----|----------|---|--------------|----------------------------|
|             |       |   | Легкий             |    | Помірний |   |              |                            |
|             | п     | % | п                  | %  | п        | % |              |                            |
| PON1-108С/Т | С     | 2 | 100,00             | 8  | 30,77    | 1 | 12,50        | $\chi^2=5,78$ ;<br>p<0,056 |
|             | Т     | 0 | 0                  | 18 | 69,23    | 7 | 87,50        |                            |

Отже, ми виявили виражену асоціацію когнітивної дисфункції у пацієнтів з ХСЕ із поліморфізмом -108С/Т гена *PON1* (75,00 % осіб з помірним когнітивним дефектом були носіями Т/Т генотипу та 61,54 % осіб з легким когнітивним дефектом були носіями С/Т генотипу;  $\chi^2=19,74$ ; p<0,001), що збігалось з результатами інших дослідників. Зокрема, М. Е. Bednarska-Makaguk та співавтори продемонстрували, що активність *PON1* була значно нижчою у пацієнтів з деменцією, порівняно з контрольною групою, особливо при деменції нейродегенеративного характеру (хвороба Альцгеймера та змішана деменція) [19]. При цьому кількість носіїв алеля *PON1*-108Т була значно вищою у групі з хворобою Альцгеймера, ніж в контрольній групі. Крім того, дослідники встановили, що активність ензиму *PON1* була найвищою у носіїв генотипу С/С і найнижчою у носіїв генотипу Т/Т (С/С>С/Т>Т/Т) 108С/Т поліморфізму гена *PON1* і прийшли до висновку, що низька активність *PON1* має домінуючий вплив на ризик розвитку деменції. Низька фенілацетат гідролазна активність *PON1* була виявлена в осіб із легким когнітивним дефіцитом [20] та асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку судинної деменції [21]. Н. Wehr та співавтори виявили, що активність *PON1* була значно нижчою у пацієнтів з деменцією, порівняно з контрольною групою [22]. J. Peřta-Kaján та співавтори у нещодавньому проспективному дослідженні (учасники у віці 77,6±4,8 років (n=196, 60 % жінок)) продемонстрували, що *PON1* є важливим предиктором когнітивних функцій у пацієнтів з легкими когнітивними пору-

шеннями, зокрема дослідники виявили, що базова фенілацетат гідролазна активність *PON1* була сильнішим предиктором когнітивних функцій, ніж параоксоназна активність *PON1* або генотип *PON1* Q192R, і що базова фенілацетат гідролазна активність *PON1* впливала на когнітивні функції у домонах, на які не впливала параоксоназна активність *PON1* або генотип *PON1* Q192R наприкінці дослідження (два роки по тому) [23].

**Висновки.** Аналізуючи залежність клініко-неврологічних синдромів, нейровізуалізаційних, гемодинамічних характеристик та когнітивної дисфункції від поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* у пацієнтів з ХСЕ вірогідні відмінності у розподілі частот генотипів встановлено лише для клініко-неврологічних синдромів (астенічний синдром виявлено у 100 % носіїв генотипу Т/Т та у 66,67 % носіїв генотипу С/Т;  $\chi^2=6,43$ ; p=0,040) і когнітивної дисфункції (75,00 % осіб з помірним когнітивним дефектом були носіями Т/Т генотипу та 61,54 % осіб з легким когнітивним дефектом були носіями С/Т генотипу;  $\chi^2=19,74$ ; p<0,001). Отже, результати дослідження свідчать про доцільність подальшого вивчення асоціації поліморфного варіанта -108С/Т гена *PON1* та когнітивного функціонування із залученням більшої вибірки пацієнтів з ХСЕ, що допоможе пояснити молекулярні механізми, які зумовлюють когнітивні порушення та оцінити діагностичну значимість включення даного поліморфізму до генетичної панелі дослідження хворих з ХСЕ з метою ранньої діагностики когнітивних порушень та запобігання розвитку деменції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Молекулярні механізми розвитку енцефалопатії: монографія [Г. О. Ушакова, Я. В. Бабець, С. В. Кириченко]; за ред. проф. Г. О. Ушакової. – Дніпро: ДНУ імені Олеся Гончара, 2017. – 203 с.
2. Міщенко Т. С. Лікування хворих з дисциркуляторною енцефалопатією на фоні метаболічного синдрому / Т. С. Міщенко, В. М. Міщенко, І. В. Здесенко // Український вісник психоневрології. – 2019. – Т. 27, 1(98). – С. 14–19.

3. Нові можливості у лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію: акцент на фактор росту нервів / Т. С. Міщенко, В. В. Соколік, В. М. Міщенко, І. В. Дарій // Психіатрія, неврологія та медична психологія. – 2020. – Вип. 13. – С. 79–85.
4. Черній Т. В. Хронічна ішемія головного мозку. Сучасний погляд на проблему / Т. В. Черній, В. І. Черній, Д. В. Світлицька // Клінічна та профілактична медицина. – 2023. – № 3 (25). – С. 100–112.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

5. Durrington P. N. Paraoxonase 1 and atherosclerosis / P. N. Durrington, B. Bashir, H. Soran // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 10.
6. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk / T. Bhattacharyya, S. J. Nicholls, E. J. Topol [et al.] // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299 (11). – P. 1265–1276.
7. Association of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and concentration with essential hypertension / D. Turgut Cosan, E. Colak, F. Saydam [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2016. – Vol. 38 (7). – P. 602–607.
8. Jakubowski H. Proteomic Exploration of Paraoxonase 1 Function in Health and Disease / H. Jakubowski // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24 (9). – P. 7764.
9. Reichert C. O. Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases / C. O. Reichert, D. Levy, S. P. Bydlowski // *Antioxidants (Basel).* – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 11.
10. Активність ліпопротеїн-асоційованих ензимів параоксонази-1 та мієлопероксидази у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / В. С. Васильченко, О. Ф. Дунаєвська, Л. В. Король, О. Б. Кучменко, Н. М. Степанова // *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019. – Т. 4, № 6 (22). – С. 321–328.
11. Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients / A. E. Grzegorzewska, P. Adamska, E. Iwańczyk-Skalska [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 6773.
12. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development / M. Vavlukis, A. Vavlukis, K. Krsteva, S. Topuzovska // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13.
13. Khalil A. Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection / A. Khalil, T. Fulop, H. Berrougui // *Antioxid. Redox Signal.* – 2020. – P. 1–32.
14. Grdic Rajkovic M. The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans / M. Grdic Rajkovic, L. Rumora, K. Barisic // *Biochem. Med.* – 2011. – Vol. 21. – P. 122–130.
15. 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. – Vol. 18. – P. 459–480.
16. Erkinen M. G. A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy / M. G. Erkinen, A. L. Berkowitz // *Am. J. Med.* – 2019. – Vol. 132, No.10. – P. 1142–1147.
17. Toxic metabolic encephalopathy in hospitalized patients with COVID-19 / J. A. Frontera, K. Melmed, T. Fang [et al.] // *Neurocrit. Care.* – 2021. – Vol. 35, No. 3. – P. 693–706.
18. 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. [Електронний ресурс] // Режим доступу: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012\\_602/2012\\_602dod4ykpmd.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf)
19. 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. Krzykowski, A. Graban [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2013. – Vol. 51 (2). – P. 111–119.
20. Paraoxonase 1 decline and lipid peroxidation rise reflect a degree of brain atrophy and vascular impairment in dementia / I. Bednarz-Misa, I. Berdowska, M. Zboch [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 29. – P. 71–78.
21. Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase-1 (PON-1), mild cognitive impairment, and 2-year conversion to dementia: A pilot study / C. Cervellati, A. Trentini, A. Romani [et al.] // *J. Neurochem.* – 2015. – Vol. 135. – P. 395–401.
22. Paraoxonase activity and dementia / H. Wehr, M. Bednarska-Makaruk, A. Graban [et al.] // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol. 283. – P. 105–109.
23. Paraoxonase 1, B Vitamins Supplementation, and Mild Cognitive Impairment / J. Perta-Kaján, O. Włoczowska, A. Ziota-Frankowska [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2021. – Vol. 1 (3). – P. 1211–1229.

## REFERENCES

1. Ushakova, G.O., Babets, Y.V., & Kyrychenko, S.V. (2017). *Molekulyarni mekhanizmy rozvytku entsefalopatii: monohrafiya [Molecular mechanisms of development of encephalopathy: monograph]*. Dnipro: Oles Honchar Dnipro National University [in Ukrainian].
2. Mishchenko, T.S., Mishchenko, V.M., & Zdesenko, I.V. (2019). Likuvannya khvorykh z dystsyrkulyatornoyu entsefalopatiyeyu na foni metabolichnoho syndromu [Treatment of patients with dyscirculatory encephalopathy on a background of metabolic syndrome]. *Ukrayinskyi visnyk psykhonevrolohiyi – Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*, 27, 1(98), 14-19 [in Ukrainian].
3. Mishchenko, T.S., Sokolik, V.V., Mishchenko, V.M., & Darii, I.V. (2020). Novi mozhlyvosti u likuvanni khvorykh na dystsyrkulyatornu entsefalopatiyu: aktsent na faktor rostu nerviv [New opportunities in treatment of patients with discirculatory encephalopathy: emphasis on nervous growth factor]. *Psykhiatrya, nevrolohiya ta medychna psykholohiya – Psychiatry, neurology and medical psychology*, 13, 79-85 [in Ukrainian].
4. Chernii, T.V., Chernii, V.I., & Svitlytska, D.V. (2023). Khronichna ishemiya holovnoho mozku. Suchasnyy pohlyad na problemu [Chronic cerebral ischemia. Modern view of the problem]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna – Clinical and preventive medicine*, 3(25), 100-112 [in Ukrainian].
5. Durrington, P.N., Bashir, B., & Soran, H. (2023). Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 10. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1065967.
6. Bhattacharyya, T., Nicholls, S.J., Topol, E.J., Zhang, R., Yang, X., Schmitt, D., ... Hazen, S.L. (2008). Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA*, 299(11), 1265-1276. DOI: 10.1001/jama.299.11.1265.
7. Turgut Cosan, D., Colak, E., Saydam, F., Yazıcı, H.U., Degirmenci, I., Birdane, A., Colak, E., & Gunes, H.V. (2016). Association of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and concentration with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 38(7), 602-607. DOI: 10.3109/10641963.2016.1174255.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

8. Jakubowski, H. (2023). Proteomic Exploration of Paraoxonase 1 Function in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 24(9), 7764. DOI: 10.3390/ijms24097764.
9. Reichert, C.O., Levy, D., & Bydlowski, S.P. (2020). Paraoxonase Role in Human Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*, 10(1), 11. DOI: 10.3390/antiox10010011.
10. Vasylenko, V.S., Dunaevska, O.F., Korol, L.V., Kuchmenko, O.B., & Stepanova, N.M. (2019). Aktyvnist lipoproteyin-asotsiyovanykh enzymiv paraoksonazy-1 ta myeloperoksydazy u patsiyentiv z khronichnoyu khvoroboyu nyrok [Activity of lipoprotein-associated paraoxonase-1 enzymes and myeloperoxidase in patients with chronic kidney disease]. *Ukrayinsky zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4, 6(22), 321-328 [in Ukrainian].
11. Grzegorzewska, A.E., Adamska, P., Iwańczyk-Skalska, E., Ostromecka, K., Niepolski, L., ... Jagodziński, P.P. (2021). Paraoxonase 1 concerning dyslipidaemia, cardiovascular diseases, and mortality in haemodialysis patients. *Sci. Rep.*, 11(1), 6773. DOI: 10.1038/s41598-021-86231-0.
12. Vavlukis, M., Vavlukis, A., Krsteva, K., Topuzovska, S. (2022). Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development. *Front Genet*, 13, 966413. DOI: 10.3389/fgene.2022.966413.
13. Khalil, A., Fulop, T., & Berrougui, H. (2021). Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection. *Antioxid. Redox. Signal.*, 34(3), 191-200. DOI: 10.1089/ars.2019.7998.
14. Rajkovic, M.G., Rumora, L., & Barisic, K. (2011). The paraoxonase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 21(2), 122-130. DOI: 10.11613/bm.2011.020.
15. GBD 2016 Neurology Collaborators. (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.*, 18, 459-480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
16. Erkinen, M.G., & Berkowitz, A.L. (2019). A Clinical Approach to Diagnosing Encephalopathy. *Am. J. Med.*, 132(10), 1142-1147. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.07.001
17. Frontera, J.A., Melmed, K., Fang, T., Granger, A., Lin, J., Yaghi, S., ... Galetta, S. (2021). Toxic Metabolic Encephalopathy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Neurocrit. Care*, 35(3), 693-706. DOI: 10.1007/s12028-021-01220-5.
18. Unifikovanyy klinichnyy protokol medychnoyi dopomohy ishemichnyy insult (ekstrena, pervynna, vtorynna (spetsializovana) medychna dopomoha, medychna reabilitatsiya). Zatverdzheno Nakazom Ministerstva okhorony zdorovya 03.08.2012 № 602 [Unified clinical protocol for medical care for ischemic stroke (emergency, primary, secondary (specialized) medical care, medical rehabilitation). Approved by Order of the Ministry of Health on August 3, 2012 No. 602]. Retrieved from: [https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012\\_602/2012\\_602dod4ykpm.pdf](https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpm.pdf) [in Ukrainian].
19. Bednarska-Makaruk, M.E., Krzykowski, T., Graban, A., Lipczyńska-Łojkowska, W., Bochyńska, A., Rodo, M., Wehr, H., & 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 Neuropathol.*, 51(2), 111-119. DOI: 10.5114/fn.2013.35953.
20. Bednarz-Misa, I., Berdowska, I., Zboch, M., Misiak, B., Zieliński, B., ... Krzystek-Korpaczka, M. (2020). Paraoxonase 1 decline and lipid peroxidation rise reflect a degree of brain atrophy and vascular impairment in dementia. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 29(1), 71-78. DOI: 10.17219/acem/111377.
21. Cervellati, C., Trentini, A., Romani, A., Bellini, T., Bosi, C., ... Zuliani, G. (2015). Serum paraoxonase and arylesterase activities of paraoxonase-1 (PON-1), mild cognitive impairment, and 2-year conversion to dementia: A pilot study. *J. Neurochem.*, 135(2), 395-401. DOI: 10.1111/jnc.13240.
22. Wehr, H., Bednarska-Makaruk, M., Graban, A., Lipczyńska-Łojkowska, W., Rodo, M., Bochyńska, A., & Ryglewicz, D. (2009). Paraoxonase activity and dementia. *J. Neurol. Sci.*, 283(1-2), 107-108. DOI: 10.1016/j.jns.2009.02.317.
23. Perta-Kaján, J., Włoczkowska, O., Ziota-Frankowska, A., Frankowski, M., Smith, A.D., de Jager, C.A., Refsum, H., & Jakubowski, H. (2021). Paraoxonase 1, B Vitamins Supplementation, and Mild Cognitive Impairment. *J. Alzheimers Dis.*, 81(3), 1211-1229. DOI: 10.3233/JAD-210137.

## INVESTIGATION OF ASSOCIATIONS BETWEEN *PON1*-108C/T GENE POLYMORPHISM AND CLINICAL-NEUROLOGICAL, NEUROIMAGING, HEMODYNAMIC CHARACTERISTICS AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH VASCULAR ENCEPHALOPATHY IN CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

©Kh. V. Duve

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

**SUMMARY.** Oxidative stress is an essential part of the pathogenesis of vascular encephalopathy in chronic cerebral ischemia (CVE). Paraoxonase-1 (PON1) is the main blood enzyme that hydrolyzes oxidized lipids in lipoproteins, exhibiting significant antioxidant and cardioprotective effects depending on the polymorphism of the *PON1* gene.

**The aim** – to study probable associations of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene with clinical-neurological, neuroimaging, hemodynamic characteristics and cognitive dysfunction in patients with CVE.

**Material and Methods.** The study group included 145 patients with CVE, of which 18 patients underwent a molecular genetic study of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene. The control group comprised 12 healthy individuals, who were selected to be representative in terms of both age and gender. Standard clinical-neurological, instrumental and neuropsychological research methods were used. A molecular genetic study of the -108C/T polymorphic



Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення  
variant of the *PON1* gene was carried out in a molecular genetic laboratory of the State institution "Reference Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv. Statistical processing of the results was carried out using "STATISTICA 13.0".

**Results.** Analyzing the dependence of clinical neurological syndromes, neuroimaging, hemodynamic characteristics and cognitive dysfunction on the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene in patients with CVE, significant differences in the distribution of genotype frequencies were established only for clinical neurological syndromes (asthenic syndrome was detected in 100.00 % of carriers of the T/T genotype and in 66.67 % of carriers of the C/T genotype;  $\chi^2=6.43$ ;  $p=0.040$ ) and cognitive dysfunction (75.00 % of patients with a moderate cognitive defect were carriers of the T/T genotype and 61.54 % of patients with a mild cognitive defect were carriers of the C/T genotype;  $\chi^2=19.74$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusions.** The results indicate the advisability of further studying the association of the -108C/T polymorphic variant of the *PON1* gene and cognitive functioning using a larger sample of patients with CVE, which will help explain the molecular mechanisms causing cognitive impairment and assess the diagnostic significance of including this polymorphism in the genetic panel of the investigation in patients with CVE.

**KEY WORDS:** vascular encephalopathy in chronic cerebral ischemia; paraoxonase-1 (*PON1*); *PON1* gene -108C/T polymorphism; clinical and syndromic characteristics; cognitive dysfunction.

Отримано 11.10.2023

Електронна адреса для листування: [duve.khrystyna@gmail.com](mailto:duve.khrystyna@gmail.com)