



В. П. Присяжнюк, Л. П. Сидорчук  
Буковинський державний медичний університет,  
Чернівці

## Зв'язок делеційного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 з біохімічними показниками крові та параметрами про- та антиоксидантної систем у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

**Мета** — вивчити можливий зв'язок делеційного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 з біохімічними показниками крові та параметрами про- та антиоксидантної систем у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

**Матеріали та методи.** Досліджено делеційний поліморфізм генів GSTT1 та GSTM1 у 64 пацієнтів із НАЖХП (основна група) та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Визначали вміст біохімічних показників крові, реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти, відновленого глутатіону, активність каталази, глутатіон-S-трансферази та глутатіонпероксидази у крові.

**Результати.** Частота делецій генів GSTT1 та GSTM1 вірогідно не відрізнялась від такої у здорових осіб. Носійство делеційного поліморфізму генів GSTT1 та GSTM1 у хворих на НАЖХП корелює з нижчим порівняно з пацієнтами з нормальним генотипом вмістом відновленого глутатіону — відповідно на 19,5 % ( $p=0,02$ ) та 10,0 % ( $p=0,04$ ), меншою активністю каталази — на 17,0 % ( $p=0,03$ ) та 13,1 % ( $p=0,03$ ). У хворих на НАЖХП носіїв null-генотипу гена GSTM1 також спостерігали більшу на 14,4 % ( $p=0,04$ ) концентрацію реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти, ніж у пацієнтів без делеції зазначеного гена.

**Висновки.** Делеційний поліморфізм генів GSTT1 та GSTM1 у хворих на НАЖХП асоціюється з нижчим вмістом відновленого глутатіону, меншою активністю каталази, а у разі носійства null-генотипу гена GSTM1 — також з підвищенням рівня реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти у крові порівняно з пацієнтами з нормальним генотипом.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, ген глутатіон-S-трансферази, поліморфізм, відновлений глутатіон, каталаза, реакційні продукти тіобарбітурової кислоти.

Одними з ключових генів, які задіяні у розвитку хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП), зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), є гени, котрі кодують синтез глутатіон-S-трансферази (GST) — ферменту другої фази системи дезінтоксикації та захищають організм від ендогенного окисного стресу, екзогенних токсинів, каталізуючи кон'югацію сульфурильних груп відновленого глутатіону та знешкоджуючи продукти окиснення ліпідів та ДНК [5, 8].

До групи ферментів GST належать цитозольна, мітохондріальна і мікросомальна фракції. Нині відомо вісім класів розчинних цитоплазматичних ізоформ ферменту GST:  $\alpha$ ,  $\zeta$ ,  $\theta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$ ,  $\pi$ ,  $\sigma$ , і  $\omega$  [2]. Існують три гени GST, кожен з яких відповідає за синтез певної ізоформи ферменту: ген *GSTM1*, який локалізується на хромосомі 1p13.3, відповідає за синтез ферменту  $\mu$ -класу, ген *GSTT1*, котрий експресується на хромосомі 22q11.23, — фермент  $\theta$ -класу [15].

Найпоширенішою мутацією генів *GSTM1* і *GSTT1*, пов'язаною з втратою активності фер-

ментів та підвищеною вразливістю до цитогенетичних ушкоджень, є нульовий генотип. Відомо, що подвійний нульовий генотип *GSTT1* і *GSTM1* унаслідок недостатньої активності дезінтоксикаційних систем (низької активності кон'югації сульфурильних груп) [7], є чинником ризику розвитку ХДЗП, зокрема він підвищує ймовірність медикаментозних уражень печінки [13], алкогольної хвороби печінки [1], неалкогольного стеатогепатозу [6], спричиняє дисфункцію внутрішньоклітинної системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з гострою та хронічною печінковою недостатністю за вірусного гепатиту В [11] тощо.

Фермент GST також бере участь у патогенезі НАЖХП: його активність у таких хворих є майже на 20% вищою, ніж у здорових осіб [6], що свідчить про ймовірну роль відповідних генів у розвитку та прогресуванні НАЖХП та визначає необхідність подальшого вивчення зазначених зв'язків.

Мета роботи — вивчити зв'язок делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* з біохімічними показниками крові та параметрами про- та антиоксидантної систем у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

### Матеріали та методи

Делеційний поліморфізм генів *GSTT1* та *GSTM1* досліджено у 64 хворих на НАЖХП (основна група) та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Всі пацієнти та волонтери дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Кров брали вранці натще з ліктьової вени у 1-шу — 2-гу добу перебування в стаціонарі до призначення лікування. Як антикоагулянт використовували 5% розчин етилендіамінтетрацетату динатрієвої солі. Біохімічні дослідження крові проводили на біохімічному аналізаторі Ascen-200 (Cormay S. A., Польща) за допомогою

стандартних реактивів та методик на базі лабораторії Обласного медичного діагностичного центру (м. Чернівці). Активність процесів вільнорадикального окиснення визначали спектрофотометричним методом за вмістом у крові реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реакційних продуктів). Стан системи антиоксидантного захисту вивчали за вмістом відновленого глутатіону, активністю каталази, глутатіон-S-трансферази та глутатіонпероксидази.

Дослідження алельного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* проводили у ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ). Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи innuPREP Blood DNA Mini Kit (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. Для визначення делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* використовували протокол з олігонуклеотидними праймерами та метод алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина), зазначених у табл. 1.

Специфічні фрагменти генів *GSTT1* та *GSTM1* ампліфікували із застосуванням комерційного набору Master MixPCR (Neogen, Україна). На рисунку наведено електрофореграму ампліфікованих фрагментів генів *GSTT1* та *GSTM1*. За наявності ампліфікованого фрагменту ДНК 480 пар нуклеотидів (п.н.) реєстрували генотип allele (+) *GSTT1* (алельний поліморфізм або функціональна алель), а за наявності фрагмента довжиною 215 п.н. — allele (+) *GSTM1* (алельний поліморфізм або функціональна алель). За відсутності фрагмента 480 п.н. реєстрували генотип del (0) *GSTT1* (делеційний поліморфізм або нефункціональна алель), а за відсутності фрагмента 250 п.н. — del (0) *GSTM1* (делеційний полі-

Таблиця 1. Олігонуклеотидні праймери для детекції делеційного (нульового) поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1*

Ген (поліморфізм)	Послідовність праймерів (5'–3')	Розмір ампліфікованої ділянки ДНК, пари нуклеотидів
<i>GSTT1</i> (I/0)	Прямий — TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC Зворотний — TCACCGGATCATGGCCAGCA	480
<i>GSTM1</i> (I/0)	Прямий — GAACTCCCTGAAAAGCTAAAAGC Зворотний — GTTGGGCTCAAATATACGGTGG	250
Внутрішній контроль ампліфікації	Прямий — GCCCTCTGСТААСАAGTCCTAC Зворотний — GCCCTAAAAGAAAATCGCCAATC	350

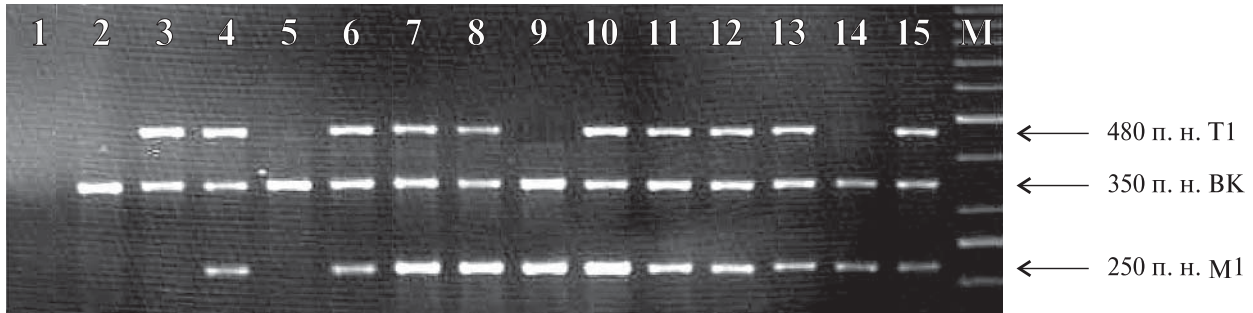


Рисунок. Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів генів *GSTT1* та *GSTM1*: зразок 1 – негативний контроль; зразки 2, 5 – генотип *del GSTT1/del GSTM1*; зразок 3 – генотип *allele GSTT1/del GSTM1*; зразки 4, 6–8, 10–13, 15 – генотип *allele GSTT1/allele GSTM1*; зразки 9, 14 – генотип *del GSTT1/allele GSTM1*, М – маркер молекулярної маси; ВК – внутрішній контроль

морфізм або нефункціональна алель). Якість виділення ДНК та умови постановки мультиплексної ПЛР контролювали ампліфікацією фрагмента гена альбуміну з молекулярною масою 350 п. н., за відсутності цього фрагмента в окремому зразку при проведенні електрофоретичного розподілу результати мультиплексної ПЛР для цього зразка не враховували.

Верифікацію діагнозу НАЖХП проводили на підставі результатів комплексного клінічного обстеження (визначення індексу маси тіла, обводу талії), біохімічного дослідження (вміст загального білірубину та його фракцій, альбуміну, активності аспаратамінотрансферази, аланін-амінонотрансферази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, ліпідного спектра та глюкози в крові і розрахунок NAFLD liver fat score [9] і Hepatic steatosis index (HSI) [10]), інструментального обстеження (ультразвукове дослідження печінки).

Для уточнення характеру і ступеня ушкодження печінки у хворих проводили комп'ютерну томографію (В. Birnbaum та співавтори, 2007) або еластографію печінки [3, 4].

Для виключення вірусної етіології захворювання всіх обстежених хворих протестували на інфікованість вірусами гепатитів В та С методом ПЛР.

Залучені в дослідження пацієнти не вживали алкогольних напоїв (споживання менше ніж 50 г етанолу/тиждень для чоловіків, менше ніж 30 г етанолу/тиждень для жінок протягом останнього року) і тривало не застосовували гепатотоксичні лікарські препарати.

У дослідження не включали пацієнтів із хворобою Коновалова–Вільсона, ідіопатичним гемохроматозом.

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани та за допомогою тестів Шапіро–Уїлка та Левене.

Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували непараметричний ранговий критерій Манна–Уїтні. Аналіз якісних ознак проводили за критерієм  $\chi^2$  (при частотах менших за 5 – точний тест Фішера). Визначали відповідність розподілу генотипів у популяції рівновазі Харді–Вайнберга; порівняння частот алелей генів виконували із показником ступеня свободи 1 df, частот генотипів між групами і контролем – зі ступенем свободи 2df.

### Результати та обговорення

Досліджено делеційний поліморфізм генів *GSTT1* та *GSTM1* у 64 хворих на НАЖХП (основна група) та 20 практично здорових осіб (контрольна група). Дані щодо розподілу генотипів поліморфізму генів наведено у табл. 2.

Серед пацієнтів із НАЖХП носіїв делеційного поліморфізму гена *GSTT1* було 9 (14,1%), відсутність делеції зазначеного гена встановили у 55 (85,9%) хворих. У групі практично здорових осіб делецію гена *GSTT1* спостерігали в 1 (5,0%)

Таблиця 2. Розподіл делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб

Генотип	НАЖХП (n = 64)	Практично здорові (n = 20)
Нульовий генотип <i>GSTT1</i>	9 (14,1%)	1 (5,0%)
Нормальний генотип <i>GSTT1</i>	55 (85,9%)	19 (95,0%)
Нульовий генотип <i>GSTM1</i>	34 (53,1%)	7 (35,0%)
Нормальний генотип <i>GSTM1</i>	30 (46,9%)	13 (65,0%)

Таблиця 3. Біохімічні показники крові залежно від поліморфних варіантів гена *GSTT1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАЖХП (n = 64)	
		Нормальний генотип (n = 55)	Null-генотип (n = 9)
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,2	6,5 ± 0,4*	8,1 ± 1,5**
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,3 ± 0,8	12,3 ± 0,8	13,9 ± 2,4
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,2	3,3 ± 0,5
Холестерол, ммоль/л	4,72 ± 0,24	5,50 ± 0,17***	5,20 ± 0,33
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,26 ± 0,13	2,00 ± 0,14**	2,50 ± 0,44**
Сечова кислота, мкмоль/л	258,7 ± 13,8	339,5 ± 15,7**	398,2 ± 39,3**
Альбумін, г/л	46,3 ± 0,5	44,2 ± 0,5**	44,2 ± 1,5***
Загальний білок, г/л	70,8 ± 0,9	71,6 ± 0,8	72,7 ± 1,9
Сечовина, ммоль/л	4,3 ± 0,4	5,4 ± 0,4	5,7 ± 1,1
Креатинін, мкмоль/л	80,6 ± 3,0	85,1 ± 1,8	90,4 ± 4,9
Аспаратамінотрансфераза, ОД/л	24,9 ± 2,5	30,8 ± 2,4	32,2 ± 3,1***
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	22,1 ± 3,0	34,6 ± 4,0***	31,8 ± 4,9***
Лактатдегідрогеназа загальна, ОД/л	385,1 ± 21,2	479,0 ± 17,4**	541,9 ± 47,9**
Лужна фосфатаза, ОД/л	84,7 ± 5,4	86,2 ± 4,0	90,0 ± 5,2
γ-Глутамілтранспептидаза, ОД/л	25,3 ± 2,9	46,1 ± 5,3***	54,0 ± 5,8***

Примітка. Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: \*  $p \leq 0,001$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,05$ .

особи, її відсутність — у 19 (95,0%), що вірогідно не відрізнялось від розподілу генотипів серед пацієнтів із НАЖХП.

Частота делеційного поліморфізму *GSTM1* серед пацієнтів із НАЖХП була вищою, її діагностували у 34 (53,1%) хворих, відсутність делеції зазначеного гена — у 30 (46,9%), у контрольній групі — відповідно у 7 (35,0%) та 13 (65,0%) осіб, що вірогідно не відрізнялось від розподілу генотипів серед пацієнтів із НАЖХП.

Дані щодо показників біохімічного аналізу крові хворих на НАЖХП залежно від поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* наведено у табл. 3, 4. При аналізі показників синтезувальної, дезінтоксикаційної та видільної функцій печінки, а також активності цитолітичного та холестатичного синдромів не виявлено значних вірогідних відмінностей між варіантами делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1*. Установлено лише достовірне збільшення рівня прямого білірубину у крові хворих на НАЖХП носіїв null-генотипу *GSTM1* на 19,2% ( $p = 0,05$ ) порівняно з таким у пацієнтів без делеції зазначеного гена, проте він не перевищував норму.

Установлено, що для пацієнтів із НАЖХП обох дослідних груп було властиве збільшення активності глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази, вмісту ТБК-реакційних продуктів, зменшення рівня відновленого глутатіону у крові, порівняно з показниками осіб контрольної групи (табл. 5). Порівняння зазначених показників у пацієнтів з різними алейними варіантами гена *GSTT1* показало, що у хворих носіїв null-генотипу вміст відновленого глутатіону у крові був достовірно нижчим на 19,5% ( $p = 0,02$ ), ніж у пацієнтів із нормальним генотипом. Також у них спостерігали зменшення активності каталази у крові на 17,0% ( $p = 0,03$ ) на відміну від пацієнтів із відсутністю делеції гена *GSTT1*, у яких активність ферменту достовірно не відрізнялася від контрольних показників.

У пацієнтів із НАЖХП носіїв null-генотипу гена *GSTM1* спостерігали аналогічну картину. Зокрема виявлено достовірне зниження вмісту відновленого глутатіону на 10,0% ( $p = 0,04$ ), активності каталази — на 13,1% ( $p = 0,03$ ) порівняно з хворими без делеції зазначеного гена. Зменшення активності антиоксидантних систем у па-

Таблиця 4. Біохімічні показники крові залежно від поліморфних варіантів гена *GSTM1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАЖХП (n = 64)	
		Нормальний генотип (n = 30)	Null-генотип (n = 34)
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,2	6,7 ± 0,6*	6,8 ± 0,5*
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,3 ± 0,8	12,2 ± 1,3	12,8 ± 0,9
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,6 ± 0,3	2,6 ± 0,4	3,1 ± 0,3 <sup>#</sup>
Холестерол, ммоль/л	4,72 ± 0,24	5,70 ± 0,25***	5,30 ± 0,18
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,26 ± 0,13	2,10 ± 0,18**	2,00 ± 0,19**
Сечова кислота, мкмоль/л	258,7 ± 13,8	332,5 ± 17,3**	360,4 ± 22,3**
Альбумін, г/л	46,3 ± 0,5	44,6 ± 0,7***	44,0 ± 0,7**
Загальний білок, г/л	70,8 ± 0,9	72,3 ± 0,9	71,3 ± 1,1
Сечовина, ммоль/л	4,3 ± 0,39	5,2 ± 0,5	5,7 ± 0,5
Креатинін, мкмоль/л	80,6 ± 3,0	84,9 ± 1,6	90,8 ± 4,8
Аспаратамінотрансфераза, ОД/л	24,9 ± 2,5	32,5 ± 3,8***	30,9 ± 2,3***
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	22,1 ± 3,0	35,9 ± 6,2***	33,0 ± 3,8**
Лактатдегідрогеназа загальна, ОД/л	385,1 ± 21,2	499,6 ± 23,4**	479,9 ± 23,2**
Лужна фосфатаза, ОД/л	84,7 ± 5,4	86,0 ± 6,1	87,4 ± 4,2
γ-Глутамілтранспептидаза, ОД/л	25,3 ± 2,9	45,9 ± 6,5**	42,9 ± 5,1**

Примітка. Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: \* p ≤ 0,001; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,05.

<sup>#</sup> Різниця щодо групи із НАЖХП без делеції гена *GSTM1* статистично значуща: p = 0,05.

цієнтів із делецією гена *GSTM1* супроводжувалося достовірно більшим вмістом ТБК-реакційних продуктів, який був на 14,4% (p = 0,04) вищим, ніж у пацієнтів без делеції (табл. 6). Отже, делеційний поліморфізм генів *GSTT1* та *GSTM1* у пацієнтів із НАЖХП асоціюється з вищою вільнорадикальною активністю, яка призводить до виснаження ферментних та неферментних антиоксидантних систем захисту і виявляється зниженням активності каталази та вмісту відновленого глутатіону у крові, а у випадку носійства null-генотипу гена *GSTM1* — також збільшенням рівня ТБК-реакційних продуктів у крові.

Дані щодо наявності асоціації нульових генотипів генів *GSTT1* і *GSTM1* з розвитком патології органів шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарної системи суперечливі. Так, окремі дослідники [7] встановили зв'язок ролі інтоксикації троглітазоном у розвитку ХДЗП із подвійним нульовим генотипом *GSTT1* і *GSTM1*, вважаючи це наслідком недостатньої активності дезінтоксикаційних систем захисту, низької активності кон'югації сульфурильних груп. У дослідженнях

інших вчених доведено, що нульовий генотип *GSTT1* підвищує ризик розвитку медикаментозних уражень печінки, зокрема внаслідок вживання ізоніазиду [9]. А. М. Brind та співавтори виявили значно вищу поширеність нульового генотипу *GSTT1* серед пацієнтів з алкогольною хворобою печінки порівняно з пацієнтами, які не вживали алкоголь [1]. В одному з наших попередніх досліджень не встановлено зв'язку нульового поліморфізму досліджуваних генів з тяжкістю гастроентерофагеальної рефлюксної хвороби та цукрового діабету 2 типу [14]. У дослідженні Li Qi та співавторів виявлено, що метилування промоторів генів *GSTM3* та *GSTP1*, яке спричиняє дисфункцію внутрішньоклітинної системи антиоксидантного захисту, частіше виникає у пацієнтів із гострою та хронічною печінковою недостатністю внаслідок вірусного гепатиту В порівняно з хворими із компенсованим вірусним гепатитом В. Визначення вмісту метильованих промоторів генів *GSTM3* та *GSTP1* може бути прогностичним чинником розвитку гострої та хронічної печінкової недостатності у таких хворих [11]. Отримані нами дані за-

Таблиця 5. Показники про- та антиоксидантної системи залежно від поліморфних варіантів гена *GSTT1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАЖХП (n = 64)	
		Нормальний генотип (n = 55)	Null-генотип (n = 9)
Глутатіон відновлений, ммоль/л	1,15 ± 0,04	0,87 ± 0,03*	0,70 ± 0,08**
Глутатіонпероксидаза, нмоль/(хв · мг гемоглобіну)	107,63 ± 6,25	144,75 ± 3,33	152,58 ± 4,00
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв · мг білка	16,88 ± 1,11	22,55 ± 1,47**	20,42 ± 1,01***
Каталаза, мкмоль/хв · л	15,02 ± 0,89	14,11 ± 0,53	1,71 ± 1,21****
ТБК-реакційні продукти еритроцитів, мкмоль/л	14,05 ± 0,56	16,90 ± 0,63***	17,13 ± 0,89**

Примітка. Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: \* p ≤ 0,001; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,05.

# Різниця щодо групи із НАЖХП без делеції гена *GSTM1* статистично значуща: p < 0,05.

Таблиця 6. Показники про- та антиоксидантних систем залежно від поліморфних варіантів гена *GSTM1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Показник	Контрольна група (n = 20)	НАЖХП (n = 64)	
		Нормальний генотип (n = 30)	Null-генотип (n = 34)
Глутатіон відновлений, ммоль/л	1,15 ± 0,04	0,90 ± 0,03*	0,81 ± 0,04**
Глутатіонпероксидаза, нмоль/(хв · мг гемоглобіну)	107,63 ± 6,25	141,26 ± 4,62*	149,99 ± 3,67*
Глутатіон-S-трансфераза, нмоль/хв · мг білка	16,88 ± 1,11	22,63 ± 3,17***	21,78 ± 0,95**
Каталаза, мкмоль/хв · л	15,02 ± 0,89	14,53 ± 0,70	12,63 ± 0,63****
ТБК-реакційні продукти еритроцитів, мкмоль/л	14,05 ± 0,56	16,04 ± 0,82***	18,35 ± 0,67**

Примітка. Різниця щодо контрольної групи статистично значуща: \* p ≤ 0,001; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,05.

# Різниця щодо групи із НАЖХП без делеції гена *GSTM1* статистично значуща: p < 0,05.

свідчують, що делеційний (нульовий) поліморфізм генів *GSTT1* і *GSTM1* асоціюється з дисрегуляцією активності системи антиоксидантного захисту та вищою активністю процесів вільнорадикального окиснення у хворих на НАЖХП.

### Висновки

Частота делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки достовірно не відрізняється від такої у практично здорових осіб. Делеція генів *GSTT1* та *GSTM1* у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки не пов'язана з активністю маркерів цитолітичного та холестаичного синдромів. Делеційний поліморфізм генів *GSTT1* та *GSTM1* у хворих на неалкогольну

жирову хворобу печінки достовірно асоціюється з нижчим вмістом відновленого глутатіону, меншою активністю каталази, а у разі носійства нульового генотипу гена *GSTM1* — також з вищим рівнем реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти у крові порівняно з пацієнтами із нормальним генотипом.

**Перспективу подальших досліджень** вбачаємо у проведенні досліджень зв'язку поліморфізму генів глутатіон-S-трансферази з розвитком і прогресуванням неалкогольної жирової хвороби печінки та інших хронічних дифузних захворювань печінки і застосуванні результатів таких досліджень для оптимізації терапевтичних схем лікування зазначеного контингенту хворих.

## Список літератури

1. Brind A.M., Hurlstone A., Edrington D. et al. The role of polymorphisms of glutathione S-transferases GSTM1, M3, P1, T1 and A1 in susceptibility to alcoholic liver disease // *Alcohol*. — 2004. — N 39. — P. 478—483.
2. ÇelİK S.K., Aras N., Yildirim Ö. et al. Glutathione S-transferase GSTM1, null genotype may be associated with susceptibility to age-related cataract // *Adv. Clin. Exp. Med.* — 2015. — Vol. 24 (1). — P. 113—119.
3. Foucher J., Chanteloup E., Vergnol J. et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // *Gut*. — 2006. — 55. — P. 403—408.
4. Guha I.N., Parkes J., Roderick P.R. et al. Noninvasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // *Gut*. — 2006. — 55. — P. 1650—1660.
5. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. Glutathione transferases // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* — 2005. — N 45. — P. 51—88.
6. Hori M., Oniki K., Nakagawa T. et al. Association between combinations of glutathione-S-transferase M1, T1 and P1 genotypes and non-alcoholic fatty liver disease // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29 (2). — P. 164—168.
7. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* — 2011. — N 1. — P. 60—70.
8. Kasthurinaidu S.P., Ramasamy T., Ayyavoo J. et al. GST M1-T1 null allele frequency patterns in geographically assorted human populations: a phylogenetic approach // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10 (4). — P. 23—27.
9. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors // *Gastroenterology*. — 2009. — 137. — P. 865—872.
10. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Liver. Dis.* — 2010. — 42. — P. 503—508.
11. Li Q., Zou Z.-Q., Wang L.-Y. et al. Methylation of the glutathione-S-transferase M3 gene promoter is associated with oxidative stress in acute-on-chronic hepatitis B liver failure // *Tohoku J. Exper. Med.* — 2012. — N 228. — P. 43—51.
12. Nobili V., Pastore A., Gaeta L.M. et al. Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in patients affected by nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Chim. Acta.* — 2005. — N 355. — P. 105—111.
13. Perwitasari D.A., Atthobari J., Wilffert B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity // *Drug Metab. Rev.* — 2015. — Vol. 47 (2). — P. 222—228.
14. Sydorochuk L., Fediv O., Kohaniuk J. et al. Association of glutathione S-transferase gene class T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) with gastroesophageal reflux disease severity and diabetes mellitus // *Immunogastroenterol.* — 2013. — Vol. 2 (2). — P. 109—113. 10.7178/ig.42 — Режим доступу: <http://www.stmconnect.com/ig/content/2/2.toc>.
15. White D.L., Li D., Nurgalieva Z. et al. Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* — 2008. — N 4. — P. 377—389.

В. П. Присяжнюк, Л. П. Сидорчук

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

## Связь делеционного полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с биохимическими показателями крови и параметрами про- и антиоксидантной систем у больных неалкогольной жировой болезнью печени

**Цель** — изучить возможную связь делеционного полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 с биохимическими показателями крови и параметрами про- и антиоксидантной систем у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** Исследован делеционный полиморфизм генов GSTT1 и GSTM1 у 64 больных НАЖБП (основная группа) и 20 практически здоровых лиц (контрольная группа). Определяли содержание биохимических показателей крови, реакционных продуктов тиобарбитуровой кислоты, восстановленного глутатиона, активность каталазы, глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы в крови.

**Результаты.** Частота делеций генов GSTT1 и GSTM1 достоверно не отличалась от такой у практически здоровых лиц. Носительство делеционного полиморфизма генов GSTT1 и GSTM1 у больных НАЖБП коррелирует с более низким по сравнению с пациентами с нормальным генотипом содержанием восстановленного глутатиона — соответственно на 19,5 % ( $p=0,02$ ) и 10,0 % ( $p=0,04$ ), меньшей активностью каталазы — на 17,0 % ( $p=0,03$ ) и 13,1 % ( $p=0,03$ ). У больных НАЖБП носителей null-генотипа гена GSTM1 также наблюдали большую на 14,4 % ( $p=0,04$ ) концентрацию реакционных продуктов тиобарбитуровой кислоты, чем у пациентов без делеции указанного гена.

**Выводы.** Делеционный полиморфизм генов GSTT1 и GSTM1 у больных НАЖБП достоверно коррелирует с низким содержанием восстановленного глутатиона, меньшей активностью каталазы, а в случае носительства null-генотипа гена GSTM1 — также с повышением уровня реакционных продуктов тиобарбитуровой кислоты в крови по сравнению с пациентами с нормальным генотипом.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, ген глутатион-S-трансферазы, полиморфизм, восстановленный глутатион, каталаза, реакционные продукты тиобарбитуровой кислоты.

V. P. Prisyazhnyuk, L. P. Sydoruk  
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

## The relationship between GSTT1 and GSTM1 deletion gene polymorphisms with biochemical blood parameters, indicators of pro- and antioxidant systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease

**Objective** — to investigate a possible relationship between deletion polymorphism of the GSTM1 and GSTT1 genes and biochemical blood parameters and indicators of pro- and antioxidant systems in NAFLD patients.

**Materials and methods.** Investigation has been held to study gene deletion polymorphism of GSTT1 and GSTM1 in 64 NAFLD patients and 20 healthy individuals (control group). The following examinations were performed: blood biochemistry, blood levels of products of the thiobarbituric acid reaction, glutathione, catalase activity, glutathione-S-transferase and glutathione peroxidase in the blood.

**Results.** The deletions frequencies of GSTM1 and GSTT1 genes in the NAFLD patients did not differ significantly from the distribution of genotypes among healthy individuals. The deletions of the GSTT1 and GSTM1 genes in NAFLD patients significantly correlated with lower reduced glutathione levels: by 19.5 % ( $p=0.02$ ) and 10.0 % ( $p=0.04$ ), catalase activity — by 17.0 % ( $p=0.03$ ) and 13.1 % ( $p=0.03$ ) respectively, compared with patients with normal genotype. Null-genotype carriers of the GSTM1 gene also observed higher thiobarbituric acid reaction products concentration by 14.4 % ( $p=0.04$ ) than in patients without deletion of the specified gene.

**Conclusions.** Deletion polymorphisms of the GSTM1 and GSTT1 genes in NAFLD patients significantly correlated with lower content of reduced glutathione, catalase activity and in the case of null-genotype of GSTM1 gene also increased level of thiobarbituric acid reaction products in the blood compared with patients with normal genotype.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, glutathione-S-transferase gene, polymorphism, glutathione, catalase, thiobarbituric acid reaction products.

---

### Контактна інформація

Присяжнюк Василь Петрович, к. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб  
58023, м. Чернівці, вул. Руська, 253/18  
E-mail: prisyaznyuk\_v@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 24 липня 2015 р.*