

ВАРІЮВАННЯ ОКРЕМИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ, ЦИТОКІНОВОГО ТА АДІПОКІНОВОГО ПРОФІЛІВ КРОВІ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ З РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ЗА ПОЛІМОРФНИМ ЛОКУСОМ A313G ГЕНА *GSTP1*

В.П. ПРИСЯЖНЮК¹, З.І. РОССОХА², Н.Г. ГОРОВЕНКО³

¹ Буковинський державний медичний університет, Чернівці

² Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров'я України, Київ

³ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

E-mail: zoiroh071@gmail.com

*Досліджено варіювання окремих біохімічних показників, параметрів цитокінового та адипокінового профілів крові, структурно-функціональних параметрів печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними генотипами за поліморфним локусом A313G гена *GSTP1* (rs 1695). Встановлено, що у хворих G-алеля гена *GSTP1* (A313G) трапляється достовірно частіше порівняно з практично здоровими особами. У носіїв G-алеля гена *GSTP1* (A313G) реєстрували вищу активність аланінамінотрансферази і рівня лептину, а також нижчий вміст адипонектину у крові, ніж у пацієнтів із AA-генотипом зазначеного гена. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки гомозиготних носіїв G-алеля також спостерігався вищий вміст інтерлейкіну 10 у крові в порівнянні з хворими із AA- та AG-генотипами. У пацієнтів із G-алелем гена *GSTP1* виявлено більший розмір правої частки печінки, ніж у гомозиготних носіїв A-алеля зазначеного гена.*

Ключові слова: ген глутатіон-S-трансферази P1, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Вступ. Найпоширенішою нозологією серед захворювань печінки нині є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Її поширеність за різними даними складає 20–30 % дорослого населення у країнах Західної Європи та Північної Америки та 15 % – у країнах Азії [1–3]. Серед причин, що сприяють виникненню НАЖХП, виділяють такі чинники: надлишкова вага та ожиріння, цукровий діабет II типу, гіперліпідемія, швидке зниження маси тіла, парентеральне харчування, хірургічні втручання (гастропластика з приводу морбідного ожиріння, обширна резекція тон-

кої кишки), тривалий прийом окремих лікарських препаратів (аміодарон, глюкокортикостероїди, синтетичні естрогени, тамоксифен тощо) [4, 5].

Згідно з останніми даними у 80–90 % осіб із надлишковою вагою або ожирінням розвивається та чи інша форма НАЖХП [6, 7], водночас Ozturk et al. [6] вказують, що НАЖХП може виникати у 10–15 % осіб з нормальною масою. Зазначене, а також повідомлення про гендерні та расові особливості розвитку і перебігу цього захворювання [8–10] вказують на можливу наявність інших чинників, зокрема генетичних, котрі задіяні у розвитку та прогресуванні НАЖХП.

Одними із основних генів, які залучені до розвитку різних форм хронічних дифузних захворювань печінки, зокрема НАЖХП, є гени, що кодують синтез глутатіон-S-трансфераз (GST) – ферментів, які каталізують кон'югацію сульфгідрильних груп відновленого глутатіону та знешкоджують продукти окислення ліпідів та ДНК [11, 12]. Нині відомо вісім класів розчинних цитоплазматичних ізоформ ферменту GST [13] та три гени *GST*, кожен з яких відповідає за синтез тієї чи іншої ізоформи. Одним із них є ген *GSTP1*, що розташований на хромосомі 11q13 та кодує синтез π-класу ферменту GST [14].

Заміщення аденіну на гуанін у положенні нуклеотиду 313 в гені *GSTP1* призводить до зниження ферментативної активності GST і відіграє важливу роль у розвитку різних захворювань [15]. Зокрема, Wu et al. [16] довели, що 313-й G/G поліморфний варіант гена *GSTP1* є одним із чинників ризику виникнення раку

© В.П. ПРИСЯЖНЮК, З.І. РОССОХА, Н.Г. ГОРОВЕНКО, 2017

сечового міхура. Експресія генів *GST* відіграє певну роль у патогенезі вірусних захворювань печінки. Зокрема, у дослідженні Li et al. [17] виявлено, що метилювання 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 на компенсований вірусний гепатит В. Автори пропонують визначати наявність метилювання в промоторній ділянці генів *GSTM3* та *GSTP1* з метою прогностичної оцінки розвитку гострої чи хронічної печінкової недостатності у таких пацієнтів. Goncharova et al. [18] показали, що у хворих на цироз печінки гомозиготних носіїв А-алеля спостерігається у 2,5 рази вищавиживаність, ніж у хворих з генотипами АG і GG гена *GSTP1*. Проте, незважаючи на значний інтерес до дослідження генів *GST*, нами не знайдено даних, які б стосувалися їхнього можливого впливу на розвиток та перебіг НАЖХП.

Мета роботи полягала у дослідженні варіювання окремих біохімічних показників, параметрів цитокінового та адипокінового профілів крові, структурно-функціональних параметрів печінки у хворих на НАЖХП з різними генотипами за поліморфним локусом А313G гена *GSTP1*.

Матеріал і методи. А313G поліморфізм гена *GSTP1* (rs1695) досліджено у 104 хворих на НАЖХП та 45 практично здорових осіб (контрольна група). Усі пацієнти та практично здорові особи дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Кров брали вранці, натще з ліктьової вени до призначення лікування. Як антикоагулянт використовували 5%ний розчин етилендіамінтетраацетату натрієвої солі.

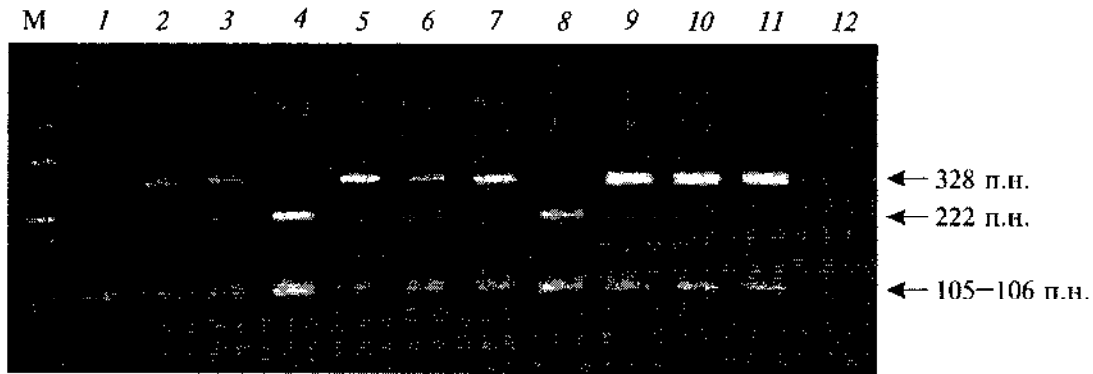
Біохімічні дослідження крові здійснювали на біохімічному аналізаторі «Accent-200» («Cormay S.A.», Польща) за допомогою стандартних реактивів та методик на базі лабораторії Обласного медичного діагностичного центру м. Чернівці. Визначення показників цитокінового профілю проводили за допомогою імуноферментного аналізатора «Statfax 303/Plus» («Awareness Technology Inc.», США). У крові обстежених пацієнтів та практично здорових

осіб визначали рівень фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) («Bender MedSystems GmbH», Австрія), інтерлейкіну 10 (IL-10) («Bender MedSystems GmbH», Австрія), трансформуючого фактора росту- β_1 (TGF- β_1) («Bender MedSystems GmbH», Австрія), лептину («Diagnostics Biochem Canada Inc», Канада), адипонектину («BioVendor – Laboratori medicina», Чеська Республіка).

Дослідження А313G поліморфізму гена *GSTP1* проводили в Референс-центрі з молекулярної діагностики МОЗ України (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 поліморфних варіантів гена *GSTP1* (А313G) rs1695 використовували модифіковані протоколи з олігонуклеотидними праймерами [19] із застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів гена *GSTP1* (А313G) (GT-AGTTTGCCCAAGGTCAAG – forward, AGC-CACCTGAGGGGTAAG – reverse, 433 п.н.) («Metabion», Німеччина).

На рисунку представлена електрофореграма рестриктів гена *GSTP1* (А313G). Гідролітичне розщеплення нормального алеля рестриктазою відбувалося за наявності одного сайту рестрикції 5'...GTCTCN1↓...3', внаслідок чого утворювалися фрагменти з молекулярною масою 328 та 105 п.н. (генотип АА). При заміні нуклеотиду аденіну на гуанін з'являвся другий сайт рестрикції, внаслідок чого утворювалися фрагменти з молекулярною масою 222, 106 та 105 п.н. (генотип GG).

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани та за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. Для розрахунку статистичних відмінностей між досліджуваними групами використовували непараметричний ранговий критерій Манна–Уїтні. Визначали відповідність розподілу генотипів у популяції рівновазі Харді–Вайнберга; порівняння частот алелів генів виконували із показником ступеня свободи 1 df, частот генотипів між групами і контролем – із ступенем



Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів гена *GSTP1*: 1, 4, 8 – генотип GG; 2, 3, 6 – генотип AG; 5, 7, 9–11 – генотип AA; 12 – негагивний контроль; М – маркер молекулярної маси

свободи 2 df. Для порівняння дистрибуції алелів гена *GSTP1* (A313G) у пацієнтів із НАЖХП та практично здорових осіб застосовували критерій χ^2 Пірсона та критерій Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення. Досліджено поліморфізм A313G гена *GSTP1* (rs1695) у 104 пацієнтів із НАЖХП та 45 практично здорових осіб (група контролю). Розподіл генотипів зазначеного поліморфізму гена *GSTP1* наведений у табл. 1. Серед обстежених пацієнтів виявлено наступні частоти розповсюдження генотипів за геном *GSTP1*: AA-генотип – у 47 осіб (45,2 %), AG-генотип – у 42 (40,4 %), GG-генотип – у 15 (14,4 %), частота розповсюдження А-алеля – у 136 (65,4 %), G-алеля – у 72 (34,6%).

В групі практично здорових людей виявлено 28 (62,2 %) гомозиготних носіїв А-алеля; 16 осіб (35,6 %) цієї групи були гетерозиготами, одна особа (2,2 %) – гомозиготним носієм

Таблиця 1. Розподіл поліморфних варіантів A313G поліморфізму гена *GSTP1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб

Генотипи гена <i>GSTP1</i>	Хворі на НАЖХП, n = 104		Практично здорові особи, n = 45	
	Абсолютна кількість, n	%	Абсолютна кількість, n	%
AA	47	45,2	28	62,2
AG	42	40,4	16	35,6
GG	15	14,4	1	2,2
А-алель	136	65,4	72	80,0
Г-алель	72	34,6	18	20,0

Г-алеля. А-алель гена *GSTP1* зафіксовано у 72 випадках (80,0 %) серед 90 визначених алелів, G-алель – у 18 випадках (20,0 %). Подібний розподіл поліморфних варіантів *GSTP1* серед здорових людей було отримано серед населення Башкирії [20].

Дослідженнями можливої різниці у частоті розповсюдженості алельних варіантів A313G поліморфізму гена *GSTP1* встановлено, що у хворих на НАЖХП G-алель трапляється достовірно частіше порівняно з практично здоровими особами ($\chi^2 = 5,69$, $p = 0,017$). Отримані нами дані перекликаються з результатами досліджень Hashemi et al. [21], які показали, що G-алель гена *GSTP1* є чинником ризику виникнення НАЖХП в іранській популяції.

Нами проаналізовано варіювання середніх показників, котрі характеризують білоксинтезуючу, детоксикаційну та видільну функції печінки, а також активності показників цитолітичного і холестатичного синдромів з різними поліморфними варіантами гена *GSTP1* (A313G) у хворих на НАЖХП і практично здорових осіб (табл. 2). Зважаючи на те, що кількість гомозиготних носіїв G-алеля серед групи контролю обмежена ($n = 1$), вважали за необхідне аналізувати показники у практично здорових осіб за наявності мінорного G-алеля. Для пацієнтів із НАЖХП незалежно від алельного розподілу характерні більший вміст загального холестеролу, триацилгліцеролів, сечової кислоти, а також вища активність загальної лактатдегідрогенази та γ -глутамілтранспептидази порівняно з відповідними показниками у практично здорових осіб. У носіїв G-алеля реестру-

вали вищу активність аланінамінотрансферази порівняно із пацієнтами із АА-генотипом. Зокрема, у хворих із АG-генотипом цей показник на 65,5 % ($p = 0,01$), а у хворих із GГ-генотипом – на 42,3 % ($p = 0,04$) був вищим, ніж відповідний показник у гомозиготних но-

сіїв А-алеля. Зазначене свідчить, що носійство G-алеля гена *GSTP1* (A313G) може бути чинником прогнозування перебігу НАЖХП із вищою цитолітичною активністю. Більш того, для гомозигот за G-алелем була властива тенденція до збільшення активності аспартатаміно-

Таблиця 2. Біохімічні показники крові залежно від поліморфізму А313G гена *GSTP1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, $M \pm m$

Показник	Практично здорові особи, $n = 45$		Хворі на НАЖХП, $n = 104$		
	Генотипи				
	АА, $n = 28$	АG + GГ, $n = 17$	АА, $n = 47$	АG, $n = 42$	GГ, $n = 15$
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,10	4,6 ± 0,13	7,2 ± 0,49 $p_{1AA} < 0,0001$	6,1 ± 0,30 $p_{1G} = 0,0001,$ $p_2 = 0,04$	6,2 ± 0,47 $p_{1G} = 0,0005$
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,9 ± 0,80	11,4 ± 1,65	11,8 ± 0,68	11,7 ± 0,87	13,2 ± 1,21
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,8 ± 0,27	3,6 ± 0,70	2,8 ± 0,26	2,7 ± 0,23	3,0 ± 0,33
Холестерол, ммоль/л	4,7 ± 0,21	4,5 ± 0,18	5,40 ± 0,20 $p_{1AA} = 0,02$	5,40 ± 0,21 $p_{1G} = 0,003$	5,37 ± 0,29 $p_{1G} = 0,02$
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,1 ± 0,10	1,0 ± 0,06	1,82 ± 0,14 $p_{1AA} < 0,0001$	1,97 ± 0,14 $p_{1G} < 0,0001$	2,12 ± 0,28 $p_{1G} < 0,0001$
Сечова кислота, мкмоль/л	235,1 ± 11,70	256,4 ± 14,92	339,4 ± 19,78 $p_{1AA} = 0,0005$	334,7 ± 16,20 $p_{1G} < 0,0001$	331,3 ± 23,36 $p_{1G} = 0,001$
Альбумін, г/л	45,1 ± 0,59	44,8 ± 0,50	44,0 ± 0,54	44,7 ± 0,61	43,2 ± 0,91
Загальний білок, г/л	69,5 ± 0,93	69,1 ± 0,63	71,5 ± 0,82	71,3 ± 1,00	70,7 ± 1,56
Сечовина, ммоль/л	4,2 ± 0,30	4,1 ± 0,36	5,9 ± 0,44 $p_{1AA} = 0,002$	4,9 ± 0,29	5,5 ± 0,82 $p_{1G} = 0,04$
Креатинін, мкмоль/л	82,2 ± 2,47	83,1 ± 2,61	88,5 ± 2,94	85,9 ± 2,01	81,7 ± 2,79
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	23,6 ± 1,82	20,7 ± 1,69	24,4 ± 1,99	25,9 ± 1,78 $p_{1G} = 0,046$	30,8 ± 6,02 $p_{1G} = 0,04$
Аланінамінотрансфераза, Од/л	19,4 ± 1,89	17,0 ± 2,10	22,0 ± 2,13	36,4 ± 5,57 $p_{1G} = 0,002,$ $p_2 = 0,01$	31,3 ± 5,75 $p_{1G} = 0,005,$ $p_2 = 0,04$
Лактатдегідрогеназа (заг.), Од/л	402,7 ± 12,48	361,9 ± 28,64	474,3 ± 17,14 $p_{1AA} = 0,01$	504,0 ± 18,38 $p_{1G} = 0,0002$	494,9 ± 35,71 $p_{1G} = 0,02$
Лужна фосфатаза, Од/л	81,8 ± 4,88	78,0 ± 3,23	87,1 ± 3,01	86,9 ± 3,36	81,1 ± 4,30
γ-Глутамілтранспептидаза, Од/л	21,3 ± 1,87	23,0 ± 3,02	40,2 ± 4,32 $p_{1AA} < 0,0001$	39,3 ± 5,83 $p_{1G} = 0,002$	47,9 ± 4,71 $p_{1G} = 0,03$

Примітка. Тут і в табл. 3 та 4 p_{1AA} – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових людей, гомозиготних носіїв А-алеля; p_{1G} – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі практично здорових людей носіїв G-алеля; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі хворих на НАЖХП із АА-генотипом; p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у групі хворих на НАЖХП із АG-генотипом.

трансферази і γ -глутамілтранспептидази у крові порівняно із носіями А-алеля, проте таке зростання не підтверджено статистично.

Виявлено також деякі варіювання в обміні вуглеводів у хворих на НАЖХП з різними генотипами гена *GSTP1* (A313G), зокрема рівень глюкози у крові найнижчий в гетерозигот і найвищий в гомозигот за А-алелем, а для гомозигот за G-алелем властива проміжна концентрація глюкози в крові. Механізми ви-

явленої залежності залишаються не до кінця зрозумілими та потребують додаткового вивчення.

Аналіз ймовірного варіювання вмісту про-і протизапальних цитокінів та адипокінів у крові з різними генотипами гена *GSTP1* (A313G) у хворих на НАЖХП показав вищий рівень ІІ-10 у крові гомозиготних носіїв G-алеля порівняно з хворими із AA- та AG-генотипами на 14,6 % ($p = 0,04$) та 61,8 % ($p = 0,02$) відповідно (табл.

Таблиця 3. Показники цитокінового та адипокінового профілів у пацієнтів із неалкогольною жирною хворобою печінки залежно від поліморфізму A313G гена *GSTP1*, $M \pm m$

Показник	Практично здорові особи, $n = 20$		Хворі на НАЖХП, $n = 60$		
	Генотипи				
	AA, $n = 12$	AG + GG, $n = 8$	AA, $n = 30$	AG, $n = 23$	GG, $n = 7$
Інтерлейкін 10, пг/мл	$3,9 \pm 0,42$	$4,0 \pm 0,60$	$4,8 \pm 0,29$	$3,4 \pm 0,51$	$5,5 \pm 0,56$ $p_{1G} = 0,049$ $p_2 = 0,04$ $p_3 = 0,02$
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	$15,0 \pm 1,00$	$16,1 \pm 2,16$	$23,2 \pm 5,26$	$21,5 \pm 5,51$	$44,3 \pm 14,23$ $p_{1G} = 0,048$
Трансформуючий фактор росту- β_1 , пг/мл	$55,4 \pm 8,46$	$51,3 \pm 9,82$	$70,7 \pm 10,05$	$68,5 \pm 5,51$	$72,7 \pm 15,63$
Адипонектин, мкг/мл	$8,3 \pm 0,64$	$7,5 \pm 1,14$	$4,1 \pm 0,52$ $p_{1AA} < 0,0001$	$2,4 \pm 0,42$ $p_{1G} < 0,0001,$ $p_2 = 0,002$	$1,9 \pm 0,52$ $p_{1G} = 0,0006$ $p_2 = 0,004$
Лептин, нг/мл	$6,1 \pm 1,15$	$7,8 \pm 2,87$	$9,6 \pm 1,52$ $p_{1AA} = 0,04$	$16,9 \pm 3,05$ $p_{1G} = 0,02$ $p_2 = 0,02$	$15,3 \pm 3,27$ $p_{1G} = 0,02$ $p_2 = 0,045$

Таблиця 4. Ультрасонографічні розміри печінки у пацієнтів із неалкогольною жирною хворобою печінки залежно від поліморфізму A313G гена *GSTP1*, $M \pm m$

Вертикальний розмір печінки	Практично здорові особи, $n = 45$		Хворі на НАЖХП, $n = 104$		
	Генотипи				
	AA, $n = 28$	AG+GG, $n = 17$	AA, $n = 47$	AG, $n = 42$	GG, $n = 17$
Середньоключична лінія (права частка)	$135,6 \pm 2,16$	$135,5 \pm 3,63$	$158,9 \pm 2,69$ $p_{1AA} < 0,0001$	$165,9 \pm 2,39$ $p_{1G} < 0,0001,$ $p_2 = 0,03$	$165,5 \pm 2,87$ $p_{1G} < 0,0001,$ $p_2 = 0,046$
Серединна лінія (ліва частка)	$67,5 \pm 3,32$	$65,2 \pm 3,45$	$83,4 \pm 2,95$ $p_{1AA} = 0,0009$	$79,7 \pm 2,36$ $p_{1G} = 0,003$	$78,1 \pm 3,96$ $p_{1G} = 0,02$

3). Зростання вмісту ІІ-10 у крові пацієнтів із GG-генотипом, ймовірно, відбувалося у відповідь на збільшення концентрації TNF- α , що свідчить про зростання активності запальних процесів [22, 23].

У хворих на НАЖХП з генотипами AG та GG концентрація адипонектину була нижча, ніж у пацієнтів із AA-генотипом на 70,8 % ($p = 0,002$) та у 2,16 рази ($p = 0,004$) відповідно. У дослідженнях Younossi et al. [24] також виявлений нижчий рівень адипонектину в крові хворих з різними формами НАЖХП порівняно із здоровими людьми. Більш того, у роботах Li et al. [25] встановлено, що низький вміст адипонектину асоціюється з прогресуванням стеатогепатиту.

Щодо лептину зазначено зворотну закономірність: у крові хворих на НАЖХП з генотипами AG та GG реєстрували його вищий рівень порівняно з пацієнтами із AA-генотипом на 76,0 % ($p = 0,02$) та 59,4 % ($p = 0,045$) відповідно. Таке зростання вмісту лептину у носіїв G-алеля гена *GSTPI* пов'язано, ймовірно, з високою концентрацією TNF- α , який здатний стимулювати вироблення лептину [26]. Це може свідчити про формування синдрому лептинорезистентності у цієї когорти пацієнтів [27]. Загалом зазначене вказує на формування адипокінового дисбалансу в обстежених хворих, котрий властивий для пацієнтів із НАЖХП [28] та за якого спостерігається зростання концентрації лептину на тлі зниження вмісту адипонектину у крові [29].

Варіювання показників ультразвукового дослідження розмірів печінки з різними генотипами гена *GSTPI* (A313G) наведено у табл. 4. У пацієнтів із НАЖХП з генотипами AG і GG спостерігали достовірно більший вертикальний розмір печінки по середньоключичній лінії (права частка), який на 7,0 мм ($p = 0,03$) та 6,6 мм ($p = 0,046$) відповідно переважав такий показник у хворих із AA-генотипом. Достовірних відмінностей у вертикальному розмірі печінки по серединній лінії (ліва частка) у носіїв різних поліморфних варіантів поліморфізму A313G гена *GSTPI* не виявлено.

Висновки. У хворих на НАЖХП достовірно вища частота розповсюдження G-алеля гена *GSTPI* (A313G) порівняно з практично здоровими особами. У носіїв G-алеля гена *GSTPI*

(A313G) нами визначено підвищену активність аланінамінотрансферази і рівня лептину, а також зниження вмісту адипонектину у крові порівняно з пацієнтами із AA-генотипом. У хворих на НАЖХП, гомозиготних носіїв G-алеля, також спостерігався вищий вміст інтерлейкіну 10 у крові порівняно з хворими із AA- та AG-генотипами. У пацієнтів із G-алелем гена *GSTPI* нами визначено більший розмір правої частини печінки, ніж у гомозиготних носіїв A-алеля.

VARIATIONS OF CERTAIN BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS, CYTOKINE AND ADYPOKINE PROFILES, STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE LIVER IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE PATIENTS WITH DIFFERENT GENOTYPES BY THE POLYMORPHIC LOCUS A313G OF *GSTPI* GENE

V.P. Prysyzhnyuk, Z.I. Rossokha, N.G. Gorovenko

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi Reference-centre for molecular diagnostic of Public Health Ministry of Ukraine, Kyiv

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate, Kyiv

The variations of certain biochemical blood parameters, cytokine and adypokine profiles, structural and functional parameters of the liver in nonalcoholic fatty liver disease patients with different genotypes by the polymorphic locus A313G of *GSTPI* gene were investigated. G-allele of the *GSTPI* gene (A313G) occurred significantly more frequently in nonalcoholic fatty liver disease patients as compared to practically healthy individuals. Elevated alanineaminotransferase activity, higher leptin and lower adiponectin blood levels were observed in patients with G-allele in comparison with the corresponding figures in patients with AA-genotype. Nonalcoholic fatty liver disease patients G-allele homozygous carriers also experienced higher interleukin 10 blood level than patients with AA- and AG-genotypes. Larger right lobe of the liver was detected in patients with G-allele as compared to patients A-allele homozygous carriers.

ВАРЬИРОВАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ЦИТОКИНОВОГО И АДИПОКИНОВОГО ПРОФИЛЕЙ КРОВИ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ПО ПОЛИМОРФНОМУ ЛОКУСУ A313G ГЕНА *GSTPI*

В.П. Присяжнюк, З.И. Россоха, Н.Г. Горovenko

Исследовано варьирование отдельных биохимических показателей, параметров цитокінового и адипо-

кинового профиля крови, структурно-функциональных параметров печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени с различными генотипами по полиморфным локусам А313G гена *GSTP1*. У больных неалкогольной жировой болезнью печени G-аллель гена *GSTP1* (А313G) встречается достоверно чаще по сравнению с практически здоровыми людьми. У носителей G-аллеля гена *GSTP1* (А313G) регистрировали более высокую активность аланинаминотрансферазы, уровень лептина и низкое содержание адипонектина в крови по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с АА-генотипом указанного гена. У больных неалкогольной жировой болезнью печени гомозиготных носителей G-аллеля также наблюдалось более высокое содержание интерлейкина 10 в крови по сравнению с больными с АА- и АG-генотипами. У пациентов с G-аллелем гена *GSTP1* отмечали больший размер правой доли печени по сравнению с гомозиготными носителями А-аллеля указанного гена.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Babak, O.Ya., Kolesnikova, O.V., and Shut, I.V., Influence of the serum adiponectins level on the intensity of nonalcoholic liver steatosis in patients with 2 type diabetes mellitus and excessive body mass, *Suchasna gastroenterologiya*, 2011, vol. 57, pp. 5–11.
2. Conlon, B.A., Beasley, J.M., Aebbersold, K., Jhangiani, S.S., and Wylie-Rosett, J., Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), *Nutrients*, 2011, vol. 5, no. 10, pp. 4093–4114.
3. Bellentani, S., Scaglioni F., Marino, M., and Bedogni, G., Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease, *Dig. Dis.*, 2010, vol. 28, no. 1, pp. 155–161.
4. Kharchenko, N.V., Anokhina, G.A., Kharchenko, V.V., Opanasyuk, N.D., Lopukh, I.Ya., and Korulya, I.A., Peculiarities of the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with diabetes mellitus, *Suchasna gastroenterologiya*, 2011, vol. 58, pp. 60–64.
5. Ratziu, V., Bellentani, S., Cortez-Pinto, H., Day, C., and Marchesini, G., A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference, *J. Hepatol.*, 2010, vol. 53, no. 2, pp. 372–384.
6. Ozturk, Z.A., and Kadayifci, A., Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease, *World J. Hepatol.*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 199–206.
7. Promrat, K., Kleiner, D.E., Niemeier, H.M., Jackvony, E., Kearns, M., Wands, J.R., Fava, J.L., and Wing, R.R., Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis, *Hepatology*, 2010, vol. 51, no. 1, pp. 121–129.
8. Chen, Z.W., Chen, L.Y., Dai, H.L., Chen, J.H., and Fang, L.Z., Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease, *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2008, vol. 9, no. 8, pp. 616–622.
9. Williams, C.D., Stengel, J., Asike, M.I., Torres, D.M., Shaw, J., Contreras, M., Landt, C.L., and Harrison, S.A., Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study, *Gastroenterology*, 2011, vol. 140, no. 1, pp. 124–131.
10. Wagenknecht, L.E., Scherzinger, A.L., Stamm, E.R., Hanley, A.J., Norris, J.M., Chen, Y.D., Bryer-Ash, M., Haffner, S.M., and Rotter, J.I., Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort, *Obesity (Silver Spring)*, 2009, vol. 17, no. 6, pp. 1240–1246.
11. Hayes, J.D., Flanagan, J.U., and Jowsey, I.R., Glutathione transferases, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, vol. 45, pp. 51–88.
12. Sydorhuk, L., Fediv, O., Kohaniuk, J., Sydorhuk, A., Sydorhuk, R., and Fedoniuk, L., Association of glutathione S-transferase gene class T1 (GSTT1) and M1 (GSTM1) with gastroesophageal reflux disease severity and diabetes mellitus, *Immunogastroenterology*, 2013, vol. 2(2), pp. 109–113.
13. Strange, R.C., Spiteri, M.A., Ramachandran, S., and Fryer, A.A., Glutathione-S-transferase family of enzymes, *Mutat. Res.*, 2001, vol. 482, no. 1–2, pp. 21–26.
14. White, D.L., Li, D., Nurgalieva, Z., and El-Serag, H.B., Genetic variants of glutathione S-transferase as possible risk factors for hepatocellular carcinoma: a HuGE systematic review and meta-analysis, *Am. J. Epidemiol.*, 2008, vol. 167, no. 4, pp. 377–389.
15. Hamajima, N., Takezaki, T., and Tajima, K., Allele frequencies of 25 polymorphisms pertaining to cancer risk for Japanese, Koreans and Chinese, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2002, vol. 3, no. 3, pp. 197–206.
16. Wu, K., Wang, X., Xie, Z., Liu, Z., and Lu, Y., Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and bladder cancer susceptibility: an updated analysis, *Mol. Biol. Rep.*, 2013, vol. 40, no. 1, pp. 687–695.
17. Li, T., Meng, Q.H., Zou, Z.Q., Fan, Y.C., Long, B., Guo, Y.M., Hou, W., Zhao, J., Li, J., Yu, H.W., Zhu, Y.K., and Wang, K., Correlation between promoter methylation of glutathione-S-transferase P1 and oxidative stress in acute-on-chronic hepatitis B liver failure, *J. Viral Hepat.*, 2011, vol. 18, no. 7, pp. 226–231.
18. Goncharova, I.A., Rachkovskii, M.I., Beloborodo-

- va, E.V., Gamal' Abd El'-Aziz Nasar Kh, and Puzyrev, V.P., Liver cirrhosis pathogenesis: polymorphism of glutathione S-transferase genes, *Mol. Biol. Mosk.*, 2010, vol. 44, no. 3, pp. 431–438.
19. Buchard, A., Sanchez, J.J., Dalhoff, K., and Morling, N., Multiplex PCR detection of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene variants, *J. Mol. Diagn.*, 2007, vol. 9, no. 5, pp. 612–617.
 20. Dubovskaya, L.V., Rybina, T.M., Bakakina, Y.S., Kardash, O.F., Denisevich, N.P., and Volotovskii, I.D., Role of polymorphism in the CYP1A1, EPHX1 GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes in the development of chronic occupational bronchitis, *Ecol. Genet.*, 2005, vol. 3, pp. 11–17.
 21. Hashemi, M., Eskandari-Nasab, E., Fazaeli, A., Bahari, A., Hashemzahi, N.A., Shafiepour, S., Taheri, M., Moazeni-Roodi, A., Zakeri, Z., Bakhshipour, A., and Ghavami, S., Association of genetic polymorphisms of glutathione-S-transferase genes (*GSTT1*, *GSTM1*, and *GSTP1*) and susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in Zahedan, Southeast Iran, *DNA Cell Biol.*, 2012, vol. 31, no. 5, pp. 672–677.
 22. Liedtke, C., and Trautwein, C., The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer, *Eur. J. Cell Biol.*, 2012, vol. 91, no. 6–7, pp. 582–589.
 23. Brenner, C., Galluzzi, L., Kepp, O., and Kroemer, G., Decoding cell death signals in liver inflammation, *J. Hepatol.*, 2013, vol. 59, no. 3, pp. 583–594.
 24. Younossi, Z.M., Jarrar, M., Nugent, C., Randhawa, M., Afendy, M., Stepanova, M., Rafiq, N., Goodman, Z., Chandhoke, V., and Baranova, A., A novel diagnostic biomarker panel for obesity-related nonalcoholic steatohepatitis (NASH), *Obes. Surg.*, 2008, vol. 18, no. 11, pp. 1430–1437.
 25. Li, G., Hu, H., Shi, W., Li, Y., Liu, L., Chen, Y., Hu, X., Wang, J., Gao, J., and Yin, D., Elevated hematocrit in nonalcoholic fatty liver disease: a potential cause for the increased risk of cardiovascular disease? *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2012, vol. 51, no. 1, pp. 59–68.
 26. Paniagua, J.A., Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome, *World J. Diabet.*, 2016, vol. 7, no. 19, pp. 483–514.
 27. Altirriba, J., Poher, A.-L., and Rohner-Jeanrenaud, F., Chronic oxytocin administration as a treatment against impaired leptin signaling or leptin resistance in obesity, *Fron. Endocrinol.*, 2015, vol. 6, doi.org/10.3389/fendo.2015.00119.
 28. Kaser, S., Moschen, A., Cayon, A., Kaser, A., Crespo, J., Pons-Romero, F., Ebenbichler, C.F., Patsch, J.R., and Tilg, H., Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis, *Gut*, 2005, vol. 54, no. 1, pp. 117–121.
 29. Perumpail, R.B., Liu, A., Wong, R.J., Ahmed, A., and Harrison, S.A., Pathogenesis of hepatocarcinogenesis in non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease: Potential mechanistic pathways, *World J. Hepatol.*, 2015, vol. 7, no. 22, pp. 2384–2388.

Надійшла 21.12.16