



**В. П. Присяжнюк, Т. О. Ілащук,
Л. П. Сидорчук, П. В. Присяжнюк,
К. О. Бобкович, Н. В. Бачук-Понич**

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці

Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1

Вступ. Епідеміологічні дослідження підтверджують вищу частоту несприятливих серцево-судинних подій у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) порівняно з усім населенням [19]. S. Treerprasertsuk et al. [23] довели, що хворі на НАЖХП мають вищий 10-річний ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), ніж особи такого ж віку і статі в загальній популяції. Показники центральної гемодинаміки у хворих на НАЖХП характеризуються підвищенням систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, зростанням загального периферійного судинного опору. У відповідь на зміни гемодинаміки виникають структурні зміни лівого шлуночка, які включають його гіпертрофію, фіброз стіни та дилатацію порожнини [1].

У кількох дослідженнях у хворих на НАЖХП виявлено збільшення частоти фатальних і нефатальних серцево-судинних подій [12, 15]. Автори цих досліджень вважають НАЖХП незалежним чинником ризику, окремо від індексу маси тіла (ІМТ), дисліпідемії, ступеня інсулінорезистентності, цукрового діабету та метаболічного синдрому. З'ясовано, що НАЖХП асоціюється з вищою частотою виникнення макроангіопатій у хворих старших вікових груп, зокрема тих, що мають ІХС [22]. Незважаючи на значну кількість досліджень, які підтверджують більшу схильність до виникнення серцево-судинних недуг у хворих на НАЖХП, слід зазначити, що кардіологічні ураження діагностуються не у всіх, а в разі коморбідного поєднання хвороб печінки та серцево-судинної системи перебіг серцево-судинних уражень може бути різним навіть у хворих із подібними змінами печінки. Такі відмінності можуть бути генетично детермінованими, що є підставою для пошуку асоціативних зв'язків між

поліморфними варіантами генів та особливостями змін серцево-судинної системи у хворих на НАЖХП. Як можливий генетичний предиктор таких відмінностей нашу увагу привернув ген *глутатіон-S-трансферази M1 (GSTM1)*, асоціація делеційного поліморфізму якого з гепатологічними та кардіологічними хворобами наразі активно вивчається.

Дослідженнями V. T. Savolainen et al. [21] доведено, що гомозиготна делеція гена *GSTM1* асоціюється із незворотним ушкодженням печінки у відповідь на токсичний вплив етанолу. Відомо, що подвійний нульовий генотип ізоформ гена *GST GSTT1* і *GSTM1* є чинником ушкодження печінки в разі інтоксикації троглітазоном, що є наслідком низької активності дезінтоксикаційних систем захисту, зокрема, низької активності кон'югації сульфгідрильних груп [13]. Інші дослідження [16] показали, що подвійний нульовий генотип *GSTT1* і *GSTM1* є чинником ризику виникнення ятрогенних медикаментозних уражень печінки, незалежно від того, який лікарський засіб спричинив таке ушкодження.

Кардіологи також досліджують зв'язок делеційного поліморфізму гена *GSTM1* із серцево-судинними хворобами. Зокрема, E. Capoluongo et al. [9] дослідили, що null-генотип гена *GSTM1* достовірно асоціюється з більшим ризиком артеріальної гіпертонії в осіб літнього віку [7], а S. Eslami et al. у метааналізі підтвердили асоціацію делеційного поліморфізму гена *GSTM1* із ризиком виникнення артеріальної гіпертонії. У метааналізі Z.X. Zhang et al. [25] показано, що делеційний варіант гена *GSTM1* є ризиком щодо виникнення ІХС. Дослідженнями S. S. Maciel et al. доведено, що подвійна делеція генів *GSTM1* і *GSTT1* асоційована з гіпертріацилгліцеролемією та низькими

показниками ліпопротеїнів високої щільності у крові [17]. L. Huang et al. [11] виявили, що зниження експресії *ГСТМ1* у хворих із вродженими вадами серця спричинює посилення оксидативного стресу, яке призводить до проліферації та міграції гладеньком'язових клітин легеневої артерії, а також до ремоделювання судин, унаслідок чого виникає легенева гіпертензія.

Мета дослідження. З'ясувати особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена *глутатіон-S-трансферази М1*.

Матеріали й методи дослідження. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. і № 616 від 03.08.2012 р., отримання схвалення комісії з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», дотримуючись основних положень GCP (1996), у рандомізованій спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю НАЖХП (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. й адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» (2014) та EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease (2016)) і відсутністю декомпенсованих серцево-судинних хвороб, ревматичних хвороб, супутніх хвороб у активній фазі чи стадії декомпенсації, вагітності та грудного вигодовування, у дослідження залучено 104 хворих на НАЖХП (54 жінки та 50 чоловіків, віком $55,2 \pm 13,0$ років; дослідна група (ДГ)). Контрольну групу (КГ) склали 45 практично здорових осіб аналогічної статі й віку.

Усім хворим і практично здоровим людям проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження, яке включало: оцінювання скарг, анамнезу хвороби та життя, результати об'єктивного обстеження, визначення антропометричних показників, зокрема, вимірювання маси тіла та зросту, з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання обводу талії і стегон та обчислення їх співвідношення, загальний і біохімічний аналіз крові, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, еластографію печінки та ехокардіографію.

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини проводили за допомогою апаратів Sonix SP (Ultrasonix, Канада) та En Visor HD (Philips Ultrasound System, США) за стандартним протоколом ультразвукового дослідження [4]. Для уточнення характеру і ступеня ушкодження печінки проводили акустичну променеву імпульсну еластографію печінки (ARFI – VTQ) за допомогою діагностичної системи Acuson S2000 (Siemens Medical Solutions, США).

Ехокардіографічне дослідження виконане за допомогою ультразвукової діагностичної системи En Visor

HDC (Philips Ultrasound System, США) із визначенням структурно-функціональних параметрів за методикою M. N. Asmi, M. J. Walsh [6]. Визначали показники: діаметр лівого передсердя, кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), кінцевий систолічний розмір (КСР) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМШПс) та в діастолу (ТМШПд), товщину задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСЛШс) та в діастолу (ТЗСЛШд), діаметр правого шлуночка. Обчислювали функціональні показники: кінцевий діастолічний об'єм (КДО), кінцевий систолічний об'єм (КСО), загальну фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою R. Devereux і N. Reichek у модифікації American Society of Echocardiography:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \times (1,04 \times (\text{КДР} + \text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд})^3 - (\text{КДР})^3) + 0,6.$$

Гіпертрофію лівого шлуночка діагностували згідно з ESC/ESH Guidelines for the management of Arterial Hypertension (2018) [24]. Відповідно до цих рекомендацій гіпертрофією лівого шлуночка вважали збільшення ІММЛШ для чоловіків $>50 \text{ г/м}^{2,7}$, для жінок $>47 \text{ г/м}^{2,7}$. Для визначення типу ремоделювання лівого шлуночка застосовували класифікацію A. Ganau et al., запропоновану Комітетом ESH/ESC з діагностики та профілактики артеріальної гіпертензії [10].

Делеційний поліморфізм гена *ГСТМ1* (rs 366631) досліджували у Державному закладі «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ) за Протоколом із олігонуклеотидними праймерами [14] із застосуванням методу алель-специфічної ПЛР. Досліджувані ділянки генів ампліфікували за допомогою специфічних праймерів (Metabion, Німеччина) (табл. 1).

Таблиця 1

Олігонуклеотидні праймери

| Ген | Послідовність праймерів (5' – 3') | Розмір ампліфікованої ділянки ДНК |
|-------------------------------------|---|-----------------------------------|
| <i>ГСТМ1</i> (rs 366631) | GAAGTCCCTGAAAAGCTAAAGC GTTGGGCTCAAATATACGGTGG | 215 п.н. |
| Внутрішній контроль <i>ГСТМ1</i> | GCCCTCTGCTAACAAGTCCTAC GCCCTAAAAGAAAATCGCCAATC | 350 п.н. |

Молекулярно-генетичним методом аналізували наявність делеційного поліморфізму гена *ГСТМ1* у гомозиготному стані, гетерозиготний стан не дискримінували. За наявності ампліфікованого фрагмента дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) довжиною 215 п.н. реєстрували відсутність делеції – наявний функціональний алель *ГСТМ1*(+). За відсутності фрагмента 215 п.н. – del *ГСТМ1*(-) (нульовий генотип, делеція, мутація, відсутність функціонального алеля). Якість виділення ДНК та умови проведення мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) контролювали

ампліфікацією фрагмента гена альбуміну (внутрішній контроль ампліфікації *ГСТМІ*) з молекулярною масою 350 п.н., і за відсутності цього фрагмента в окремому зразку результати мультиплексної ПЛР для цього зразка не брали до уваги.

Підбір секвенсів праймерів і ПЛР-аналіз проводили за стандартними методиками, відповідно до Наказу МОЗ України та АМН України від 31.12.2003 № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні» [3].

Залежно від результатів дослідження поліморфного варіанта гена *ГСТМІ* усі хворі ДГ розподілені на дві групи: до першої (дослідна група I – ДГІ) увійшли 52 хворих (28 жінок, 24 чоловіки, середній вік $55,1 \pm 12,2$ року, з ІМТ $32,8 \pm 0,8$) без делеції функціонального алеля в зазначеному гені, до другої (дослідна група II – ДГІІ) – 52 хворих (26 жінок, 26 чоловіків, середній вік $55,4 \pm 13,9$ року, з ІМТ $33,8 \pm 0,7$) із делецією в гені *ГСТМІ* (null-генотип).

Статичний аналіз отриманих результатів передбачав визначення відповідності розподілу генотипів у популяції рівновазі Г. Х. Харді – В. Вайнберга. Частоти алелів генів порівнювали з показником ступеня свободи 1 df, частот генотипів між досліджуваними групами і контролем зі ступенем свободи 2 df. Для порівняння дистрибуції алелів досліджуваного поліморфізму гена обстежених хворих ДГІ, ДГІІ і практично здорових осіб застосовували критерій χ^2 К. Пірсона та критерій Р. Е. Фішера. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні. Достовірною вважали ймовірність похибки менше 5,0 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення поширеності делеційного поліморфізму гена *ГСТМІ* (rs 366631) у 104 хворих на НАЖХП та у 45 практично здорових осіб наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Розподіл делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази М1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб

| Поліморфні варіанти гена <i>ГСТМІ</i> , n (%) | Хворі на НАЖХП (n = 104) | | Практично здорові особи (n = 45) | |
|---|--------------------------|------|----------------------------------|------|
| | Абсолютна кількість, n | % | Абсолютна кількість, n | % |
| <i>ГСТМІ</i> (-) | 52 | 50,0 | 23 | 51,1 |
| <i>ГСТМІ</i> (+) | 52 | 50,0 | 22 | 48,9 |

Нульовий генотип *ГСТМІ* (-) серед хворих на НАЖХП фіксували у 52 хворих (50,0%), відсутність делеції *ГСТМІ* (+) – також у 52 хворих (50,0%). У контрольній групі делецію гена *ГСТМІ* виявили у 23 осіб (51,1%), її відсутність – у 22 людей (48,9%), що достовірно не відрізнялось від розподілу генотипів у хворих на НАЖХП. Таким чином, з'ясовано, що делеція гена *ГСТМІ* з однаковою ймовірністю трапляється як у хворих на НАЖХП, так і у здорових людей. Аналіз показників ехокардіографічного дослідження у практично здорових людей із урахуванням поліморфних варіантів гена *ГСТМІ* (rs 366631) не виявив достовірних

відмінностей, тому як контрольні (референтні) брали середні значення досліджуваних параметрів, отримані в цій групі (табл. 3).

Таблиця 3

Показники ехокардіографічного обстеження хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із різними поліморфними варіантами гена глутатіон-S-трансферази М1

| Показники | Хворі на НАЖХП | | Контрольна група |
|---|-------------------------------------|---|--------------------|
| | <i>ГСТМІ</i> (+) | <i>ГСТМІ</i> (-) | |
| Ліве передсердя, см | $4,11 \pm 0,10$ $p_1 = 0,004$ | $4,45 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,007$ | $3,77 \pm 0,07$ |
| Кінцевий діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), см | $5,29 \pm 0,13$ | $5,71 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$ | $5,12 \pm 0,10$ |
| Кінцевий систолічний розмір (КСР) лівого шлуночка (ЛШ), см | $3,51 \pm 0,10$ $p_1 = 0,03$ | $3,95 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$ | $3,19 \pm 0,08$ |
| Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд), см | $1,29 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ | $1,30 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ | $1,08 \pm 0,04$ |
| Товщина міжшлуночкової перегородки в систолу (ТМШПс), см | $1,41 \pm 0,03$ $p_1 = 0,04$ | $1,44 \pm 0,03$ $p_1 = 0,007$ | $1,31 \pm 0,03$ |
| Товщина задньої стінки ЛШ в діастолу (ТЗСЛШд), см | $1,22 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ | $1,25 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$ | $1,05 \pm 0,03$ |
| Товщина задньої стінки ЛШ в систолу (ТЗСЛШс), см | $1,57 \pm 0,03$ | $1,62 \pm 0,04$ | $1,51 \pm 0,04$ |
| Кінцевий діастолічний об'єм (КДО), мл | $135,50 \pm 7,70$ | $166,90 \pm 10,85$ $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,03$ | $126,13 \pm 6,39$ |
| Кінцевий систолічний об'єм (КСО), мл | $51,95 \pm 3,80$ $p_1 = 0,02$ | $69,85 \pm 6,29$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,04$ | $40,30 \pm 2,77$ |
| Фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), % | $61,32 \pm 0,99$ $p_1 < 0,001$ | $58,04 \pm 1,58$ $p_1 < 0,001$ | $67,13 \pm 1,20$ |
| Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), мг | $281,31 \pm 15,69$ $p_1 = 0,002$ | $327,44 \pm 17,99$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,03$ | $207,52 \pm 13,78$ |
| Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), жінки, мг/м ^{2,7} | $66,43 \pm 4,07$ $p_1 < 0,001$ | $82,77 \pm 6,83$ $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,02$ | $47,83 \pm 2,67$ |
| Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), чоловіки, мг/м ^{2,7} | $67,72 \pm 6,17$ | $72,63 \pm 5,27$ $p_1 = 0,01$ | $51,23 \pm 4,82$ |
| Правий шлуночок, см | $2,31 \pm 0,06$ $p_1 = 0,02$ | $2,36 \pm 0,07$ $p_1 = 0,007$ | $2,07 \pm 0,06$ |

Примітки: p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у практично здорових людей; p_2 – достовірність відмінностей порівняно з показниками у хворих на НАЖХП без делеції гена *ГСТМІ*.

У хворих на НАЖХП виявили достовірно більший діаметр лівого передсердя, ніж у практично здорових осіб. Що більше, у хворих із генотипом *GSTM1* (-) зазначений діаметр у середньому на 0,34 см (на 8,3 %, $p = 0,007$) переважав такий у хворих із наявністю функціонального алеля гена *GSTM1*.

Крім лівого передсердя, достовірні зміни у хворих на НАЖХП були властиві і для параметрів ЛШ. Проте більший КДР ЛШ відзначали лише у хворих із делеційним варіантом гена *GSTM1* (rs 366631), у яких він достовірно переважав такий у практично здорових осіб і в середньому на 0,42 см (на 7,9 %, $p = 0,02$) був більшим за відповідний показник у хворих без делеції гена *GSTM1*. КСР ЛШ у хворих на НАЖХП обох груп був більшим ніж у практично здорових осіб. Найбільші значення цього показника реєстрували у хворих із делецією гена *GSTM1*, у яких КСР на 0,44 см (на 12,5 %, $p = 0,02$) був більшим, ніж у хворих без делеції гена *GSTM1*.

У хворих обох груп ТЗСЛШд була більшою, ніж у практично здорових осіб. Водночас у показниках ТЗСЛШс достовірної різниці з контрольними показниками не виявлено. Збільшення товщини стінок ЛШ, ймовірно, вказує на компенсаторні механізми, спрямовані на оптимізацію його скоротливої здатності. Проте відсутність достовірного збільшення їх у систолу свідчить про те, що таке зростання не було достатньо ефективним, а збільшення їх у діастолу засвідчує можливе заміщення м'язових волокон фіброзною тканиною, яка не спроможна забезпечити ефективне скорочення міокарда. ТМШП як у діастолу, так і в систолу у хворих на НАЖХП обох груп була більшою, ніж у осіб контрольної групи. Достовірних відмінностей у показниках ТЗСЛШ і ТМШП у систолу та діастолу залежно від поліморфних варіантів гена *GSTM1* не виявлено.

КДО був достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб, лише у хворих із делеційним варіантом гена *GSTM1* (rs 366631). У хворих цієї групи він також переважав на 23,2 % ($p = 0,03$) КДО у хворих першої групи. У показниках КСО відмінність із практично здоровими людьми була достовірною у хворих обох груп. Що більше, у хворих із делецією гена *GSTM1* КСО перевершував відповідний показник у хворих без делеції на 34,5 % ($p = 0,04$). У хворих на НАЖХП обох груп ФВ була достовірно меншою, ніж у практично здорових людей, для хворих на НАЖХП із делецією гена *GSTM1* властива тенденція до більш значного зниження ФВ порівняно з хворими без делеції досліджуваного гена.

У хворих на НАЖХП визначали достовірно більшу ММЛШ порівняно з контрольною, що загалом характерно для таких хворих [1, 20]. Найбільшою ММЛШ була у хворих із нульовим генотипом гена *GSTM1*, у яких вона на 16,4 % ($p = 0,03$) переважала ММЛШ у хворих без делеції функціонального алеля гена *GSTM1*. Подібну відмінність фіксували і для ІММЛШ, який переважав відповідний показник у практично здорових осіб. Для хворих жіночої статі

з *GSTM1*(-) властивий більший ІММЛШ на 24,6 % ($p = 0,02$), ніж у хворих жіночої статі з *GSTM1*(+). Для чоловіків із НАЖХП носіїв делеційного варіанта гена *GSTM1* властива лише тенденція до зростання ІММЛШ порівняно з хворими чоловічої статі носіями *GSTM1*(+).

Гендерна відмінність у достовірності різниці ІММЛШ між хворими першої і другої груп потребує проведення додаткових досліджень для з'ясування її можливих причин. Проте можемо припустити, що більша ММЛШ у хворих на НАЖХП обох статей із делеційним генотипом гена *GSTM1*, а у жінок також вищий ІММЛШ за умов тенденції до зниження ФВ, ймовірно, вказує на недостатню ефективність такого механізму компенсації серця щодо забезпечення його функцій у цієї когорти хворих і може слугувати предиктором несприятливого перебігу серцево-судинної недуги.

Достовірно більшими за контрольні показники були розміри правого шлуночка у хворих на НАЖХП, проте будь-яких змін цього показника у хворих із різними поліморфними варіантами гена *GSTM1* не виявлено.

У результаті визначення типу геометричної конфігурації міокарда ЛШ ексцентричну гіпертрофію виявлено у 24,0 % хворих першої групи та у 44,0 % хворих другої групи. Концентрична гіпертрофія, яка, за твердженнями різних авторів, є найменш сприятливою і збільшує ризик серцево-судинних подій [5, 8], діагностована у 76,0 і 52,0 % хворих відповідно, у 4,0 % хворих другої групи виявлено концентричне ремоделювання ЛШ. Імовірність виникнення тієї чи іншої гіпертрофії міокарда залежно від поліморфного варіанта гена *GSTM1* не була достовірно відмінною. Зазначимо лише тенденцію до збільшення кількості хворих із концентричною гіпертрофією у першій групі, з ексцентричною гіпертрофією – у другій групі.

Висновки. Дослідження показали, що для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена *глутатіон-S-трансферази M1* характерні різні структурно-функціональні зміни серця. Розподіл поліморфних варіантів гена *глутатіон-S-трансферази M1* достовірно не відрізняється у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб. Делеційний генотип гена *глутатіон-S-трансферази M1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки асоціює з більшими діаметром лівого передсердя, кінцевими систолічним і діастолічним розмірами та об'ємами лівого шлуночка, масою міокарда лівого шлуночка, а у жінок – також і з індексом маси міокарда лівого шлуночка порівняно з відповідними показниками у хворих без делеції функціонального алеля гена.

Список літератури

1. Колеснікова ОВ. Взаємозв'язок вираженості неалкогольного стеатозу печінки з основними метаболічними показниками у пацієнтів із високим кардіоаскулярним ризиком. Буковинський медичний вісник. 2012;16(1):36–41 (Kolesnikova OV. Relationship between the severity of non-alcoholic liver steatosis and major metabolic parameters in patients at high cardiovascular risk. Bukovinian Medical Herald. 2012;16(1):36-41).
2. Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах». К.: МОЗ; 2014. (Нормативний документ МОЗ України) (Ministry of Health of Ukraine Order No. 826 dated 06.11.2014 "On approval and implementation of medical and technological documents on standardization of medical care in chronic non-communicable hepatitis". Kyiv: Ministry of Health; 2014. (Ministry of Health of Ukraine normative document).
3. Наказ МОЗ України та АМН України № 641/84 від 31.12.2003 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні». К.: МОЗ; 2004 (Нормативний документ МОЗ України). (Order of the Ministry of Health of Ukraine and AMS of Ukraine N 641/84 of 31.12.2003 "On Improvement of Medical Genetic Assistance in Ukraine". Kyiv: Ministry of Health; 2004. (Ministry of Health of Ukraine normative document).
4. Опарин АА, Опарин АГ, Федченко ЮГ, Благовещенская АВ. Ультразвуковое исследование печени в норме и патологии. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016;2:43–54 (Oparin AA, Oparin AG, Fedchenko YuG, Blagoveshenskaya AV. Ultrasound examination of the liver is normal and pathological. Eastern European Journal of Internal and Family Medicine. 2016;2:43-54). <https://doi.org/10.15407/internalmed2016.02.041>
5. Сіренко ЮМ. Ураження серця при артеріальній гіпертензії. Український кардіологічний журнал. 2007;1:50–52 (Sirenko YuM. Injury of the heart in hypertension. Ukrainian Cardiology Journal. 2007;1:50-52).
6. Asmi MN, Walsh MJ. A Practical Guide to Echocardiography. London: Chapman and Hall Medical; 1995. 260 p.
7. Capoluongo E, Onder G, Concolino P, Russo A, Santonocito C, Bernabei R et al. GSTM1-null polymorphism as possible risk marker for hypertension: results from the aging and longevity study in the Sirente Geographic Area (ilSIRENTE study). Clin Chim Acta. 2009;399(1-2):92-06. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.09.017>
8. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. J Hum Hypertens. 2012;26(6):343-349. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.104>
9. Eslami S, Sahebkar A. Glutathione-S-transferase M1 and T1 null genotypes are associated with hypertension risk: a systematic review and meta-analysis of 12 studies. Curr Hypertens Rep. 2014;16(6):432. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0432-1>
10. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol. 1992;19(7):1550-1558. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90617-V](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90617-V)
11. Huang L, Li L, Hu E, Chen G, Meng X, Xiong C et al. Potential biomarkers and targets in reversibility of pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease: an explorative study. Pulm Circ. 2018;8(2):2045893218755987. <https://doi.org/10.1177/2045893218755987>
12. Hurjui DM, Niță O, Graur LI, Mihalache L, Popescu DS, Huțanașu IC et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2012;116(3):692-699.
13. Ikeda T. Drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity: prevention strategy developed after the troglitazone case. Drug Metab Pharmacokinet. 2011;26(1):60-70. <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-090>
14. Lakhdar R, Denden S, Knani J, Leban N, Daimi H, Hassine M et al. Relationship between glutathione S-transferase P1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease in a Tunisian population. Genet Mol Res. 2010;9(2):897-907. <https://doi.org/10.4238/vol9-2gmr770>
15. Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR Jr, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. Eur Heart J. 2006;27(18):2170-2176. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl086>
16. Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, Ulzurrún E, García-Martín E, Borraz Y et al. Glutathione-S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. Hepatology. 2008;48(2):588-596. <https://doi.org/10.1002/hep.22370>
17. Maciel SS, Pereira Ada C, Silva GJ, Rodrigues MV, Mill JG, Krieger JE. Association between glutathione S-transferase polymorphisms and triglycerides and HDL-cholesterol. Atherosclerosis. 2009;206(1):204-208. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.011>
18. Marchesini G, Day ChP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
19. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, Dehestani B, Hemasi GR, Khonsari MR et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2017;41(1):31-38. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.07.005>
20. Prysyzhnyuk VP. Age-dependent peculiarities of echocardiographic parameters of the heart in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Bukovinian Medical Herald. 2014;18(4):116-119.
21. Savolainen VT, Pjarinen J, Perola M, Penttilä A, Karhunen PJ. Glutathione-S-transferase GST M1 "null" genotype and the risk of alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res. 1996;20(8):1340-1345. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01132.x>
22. Takeuchi Y, Ito H, Komatsu Y, Oshikiri K, Antoku S, Abe M et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease is an Independent Predictor for Macroangiopathy in Japanese Type 2 Diabetic Patients: A Cross-sectional Study. Intern Med. 2012;51(13):1667-1775. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.7307>
23. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2012;32(6):945-950. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02753.x>
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39:3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

25. Zhang ZX, Zhang Y. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) null genotype and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2014;15;7(10):3378-3384.

Стаття надійшла до редакції журналу 24.01.2020 р.

Конфлікт інтересів

Автори цієї статті стверджують, що конфлікту інтересів немає.

Особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1

В. П. Присяжнюк, Т. О. Ілащук, Л. П. Сидорчук, П. В. Присяжнюк,
К. О. Бобкович, Н. В. Бачук-Понич

Вступ. Епідеміологічні дослідження підтверджують вищу частоту несприятливих серцево-судинних подій у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) порівняно з загальним населенням. У разі коморбідного поєднання хвороб печінки та серцево-судинної системи перебіг серцево-судинної патології може бути різним навіть у хворих із подібними змінами печінки, що вказує на те, що такі відмінності можуть бути генетично детермінованими.

Мета. З'ясувати особливості структурно-функціональних змін серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена *глутатіон-S-трансферази M1*.

Матеріали й методи. У дослідження залучено 104 хворих на НАЖХП і 45 практично здорових осіб (контрольна група). До першої групи увійшли 52 хворих без делеції гена *GSTM1*, до другої – 52 хворих із делецією гена *GSTM1*. Усім обстеженим хворим і практично здоровим людям проведено об'єктивне обстеження, визначення антропометричних показників, загальний і біохімічний аналіз крові, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини, еластографію печінки, ехокардіографічне дослідження, дослідження делеційного поліморфізму гена *GSTM1*.

Результати. Розподіл поліморфних варіантів делеційного поліморфізму *GSTM1* серед хворих на НАЖХП не відрізнявся від такого у практично здорових осіб. У хворих на НАЖХП із делеційним варіантом гена *GSTM1* відзначали більші діаметр лівого передсердя на 0,34 см (на 8,3 %, $p = 0,007$), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка на 0,42 см (на 7,9 %, $p = 0,02$) і кінцевий систолічний розмір на 0,44 см (на 12,5 %, $p = 0,02$), кінцевий діастолічний об'єм на 23,2 % ($p = 0,03$), кінцевий систолічний об'єм на 34,5 % ($p = 0,04$), масу міокарда лівого шлуночка на 16,4 % ($p = 0,03$) порівняно з відповідними показниками у хворих без делеції гена *GSTM1*. Для жінок із *GSTM1(-)* властивий більший ІММЛШ на 24,6 % ($p = 0,02$), ніж для жінок із *GSTM1(+)*.

Висновки. Проведені дослідження показали, що для хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з різними поліморфними варіантами делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази M1 характерні різні структурно-функціональні зміни серця. Розподіл поліморфних варіантів гена *глутатіон-S-трансферази M1* достовірно не відрізняється у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки та практично здорових осіб. Делеційний генотип гена *глутатіон-S-трансферази M1* у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки асоціює з більшими діаметром лівого передсердя, кінцевими систолічним і діастолічним розмірами та об'ємом лівого шлуночка, масою міокарда лівого шлуночка, а у жінок також індексом маси міокарда лівого шлуночка порівняно з відповідними показниками у хворих без делеції функціонального алеля гена.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ген глутатіон-S-трансферази M1, ехокардіографія.

Structural and Functional Peculiarities of Cardiac Changes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Different Polymorphic Variants of the Deletion Polymorphism of the Glutathione-S-Transferase M1 Gene

V. Prisyazhnyuk, T. Pashchuk, L. Sydorчук, P. Prisyazhnyuk,
K. Bobkovych, N. Bachuk-Ponich

Introduction. Epidemiological studies indicate a higher incidence of adverse cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as compared to the general population. In the case of a comorbid combination of liver and cardiovascular diseases, the natural course of cardiovascular pathology may be different even in patients with similar liver changes, indicating that these differences may be genetically determined.

The aim of the study. To find out structural and functional peculiarities of cardiac changes in non-alcoholic fatty liver patients disease with different polymorphic variants of the deletion polymorphism of the glutathione-S-transferase M1 gene.

Materials and methods. The study included 104 NAFLD patients and 45 healthy individuals (control group). First group included 52 patients without deletion of the *GSTM1* gene, second group consisted of 52 patients with deletion of the *GSTM1* gene. All patients and practically healthy people were performed with objective examination, determination of anthropometric parameters, general and biochemical blood tests, ultrasonographic examination of abdominal organs, elastography of the liver, echocardiographic investigation, investigation of the *GSTM1* gene deletion polymorphism.

Results. The distribution of polymorphic variants of the deletion polymorphism *GSTM1* among NAFLD patients did not differ from healthy individuals. In patients with deletion variant of the *GSTM1* gene, a larger diameter of the left atrium was noted by 0.34 cm (8.3 %, $p = 0.007$), end diastolic size of the left ventricle by 0.42 cm (7.9 %, $p = 0.02$) and end systolic size by 0.44 cm (12.5 %, $p = 0.02$), end diastolic volume by 23.2 % ($p = 0.03$), end systolic volume by 34.5 % ($p = 0.04$), left ventricular myocardial mass by 16.4 % ($p = 0.03$), as compared to the corresponding values in patients without deletion of the *GSTM1* gene. For female patients with *GSTM1* (-) a greater left ventricular myocardial mass index by 24.6 % ($p = 0.02$) was characteristic in comparison with female patients with *GSTM1* (+). Eccentric hypertrophy was detected in 24.0 % of patients of the first group and 44.0 % of patients of the second group, as a result of calculating the type of geometric configuration of the left ventricle myocardium. Concentric hypertrophy was diagnosed in 76.0 % and 52.0 % of patients, respectively, and concentric remodeling of left ventricle was detected in 4.0 % of patients in the second group. The likelihood of type of myocardial hypertrophy depending on the polymorphic variant of the *GSTM1* gene was not significantly different, we note only a tendency to increase the number of patients with concentric hypertrophy in the first group and those with eccentric hypertrophy in the second group.

Conclusions. Conducted studies have shown that non-alcoholic fatty liver disease patients with different polymorphic variants of the deletion polymorphism of the glutathione-S-transferase M1 gene are characterized by different structural and functional changes of the heart. The distribution of polymorphic variants of the *glutathione-S-transferase M1* gene is not significantly different in patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. Deletion genotype of the *glutathione-S-transferase M1* gene in non-alcoholic fatty liver disease patients is associated with the larger diameter of the left atrium, end systolic and diastolic sizes and volumes of the left ventricle, left ventricular myocardium mass, and, in female patients, also left ventricle myocardium mass index, as compared to the corresponding indicators in patients without deletion of the gene functional allele.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, glutathione-S-transferase M1 gene, echocardiography.

Відомості про авторів

1. Присяжнюк Василь Петрович; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); доктор медичних наук, доцент; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61, +38 (095) 430-99-51, prysyaznyuk_v@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8932-9512>
2. Ілашук Тетяна Олександрівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61; +38 (050) 538-00-12, tetiana.ilashchuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9614-4548>
3. Сидорчук Лариса Петрівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра сімейної медицини (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри; 58032, м. Чернівці, вул. Південно-Кільцева, 14; +38 (0372) 54-73-13, lsydorchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>
4. Присяжнюк Петро Васильович; Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної і фармацевтичної хімії (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); кандидат хімічних наук, доцент; 58001, м.Чернівці, вул. Богомольця, 2; +38 (0372) 52-57-29, +38 (050) 660-46-59, prysiazhniuk.petro@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3426-4365>
5. Бобкович Катерина Олегівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); кандидат медичних наук, доцент; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61, +38 (050)-906-38-19, kateryna.bobkovych@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5783-2412>
6. Бачук-Понич Наталія Володимирівна; Буковинський державний медичний університет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (58002, м.Чернівці, пл. Театральна, 2; +38 (0372) 55-37-54); кандидат медичних наук, доцент; 58022, м.Чернівці, вул. Головна, 100; +38 (03722) 3-13-61, +38 (066) 562-25-95, nataliya.ponnych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3875-5359>