

Полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца разного пола и возраста

Г.Д. Пардо Пералес¹, А.Н. Войтович², М.А. Богданова², А.Ю. Анисенкова², М.И. Бадмаева³, В.Л. Степанова³, Б.И. Смирнов⁴, Т.Н. Рябкова⁵, В.В. Исаков⁵, С.И. Ягашкина⁵, О.Н. Семенова⁵, Д.В. Черкашин⁶, С.А. Бойцов⁷, Ю.Р. Ковалев², О.А. Беркович³, Е.В. Шляхто³, Н.В. Кириллова¹, В.И. Ларионова²

¹Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

⁴Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В.И. Ульянова/Ленина/

⁵Лечебно-диагностический, реабилитационный и научный центр для жителей блокадного Ленинграда

⁶Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

⁷Российский кардиологический центр РКНПК МЗ РФ

Резюме

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения являются основной причиной смертности в странах Восточной Европы, а также в России. Существуют генетические факторы риска ИБС, которые, как показывают последние исследования, вносят вклад в развитие данного заболевания в зависимости от пола и возраста. Во многих исследованиях была выявлена ассоциация между полиморфизмом в гене PON1, кодирующем фермент антиоксидантной системы защиты организма параоксоназу 1, риском развития ИБС и тяжестью ее течения. Поэтому целью данного исследования стал анализ распределения аллелей и генотипов PON1 у больных ИБС, проживающих в Санкт-Петербурге, и выявление связи носительства определенного генотипа с риском развития ИБС и инфаркта миокарда (ИМ) в зависимости от пола и возраста. С этой целью было обследовано 597 мужчин и женщин разного возраста, 394 больных ИБС и 198 без признаков патологии сердечно-сосудистой системы. У всех пациентов методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) был определен полиморфизм L55M и Q192R в гене PON1. Мы обнаружили различия в распределении генотипов в группах мужчин с ИБС и ранним ИМ в возрасте до 45 лет и женщин с ИБС. Носителей генотипа 55MM в группе женщин, больных ИБС, было примерно в 2 раза больше (ОР = 2,13 для 95 % ДИ 1,14–3,98), а носителей генотипа 192QR в 1,3 раза меньше (ОР = 0,59 для 95 % ДИ 0,39–0,89), чем в группе мужчин с ранним ИМ. Генетические различия между мужчинами и женщинами могут иметь существенное значение в дальнейших исследованиях факторов риска ИБС.

Ключевые слова: параоксоназа, полиморфизм генов, ишемическая болезнь сердца, антиоксидантная система.

Q192R and L55M polymorphism of paraoxonase 1 gene in patients with coronary artery disease of different age and sex

G.D. Pardo Perales¹, A.N. Voitovich², M.A. Bogdanova², A.Y. Anisenkova², M.I. Badmaeva³, V.L. Stepanova³, B.I. Smirnov⁴, T.N. Ryabkova⁵, V.V. Isakov⁵, S.I. Yagashkina⁵, O.N. Semenova⁵, D.V. Cherkashin⁶, S.A. Boitsov⁷, Y.R. Kovalev², O.A. Berkovich³, E.V. Shlyakhto³, N.V. Kirillova¹, V.I. Larionova²

¹St Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, St Petersburg, Russia

²St Petersburg State Pediatric Medical Academy, St Petersburg, Russia

³St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

⁴St Petersburg State Electrotechnical University, St Petersburg, Russia

⁵Diagnostic and Treatment, Rehabilitation and Research Center for People, who lived through Blockade of Leningrad, St Petersburg, Russia

⁶Military Medical Academy, St Petersburg, Russia

⁷Cardiology Research Center, Moscow, Russia

Resume

Evidence for genetic polymorphisms may contribute to the dependence on sex and age differences in biochemical phenotypes, clinical manifestation, severity and success in medical treatment of coronary artery disease (CAD) comes from a variety of studies. Two genetic polymorphisms, L55M and Q192R, in the human antioxidant system paraoxonase 1 gene (PON1) have been shown to be associated with increased risk of CAD. The aim of recent study was to investigate a possible

association between polymorphic variants of PON1 and CAD in patients of different age and sex. The group of patients with CAD (323 men and 71 women) and the group of healthy (114 men and 84 women) randomly sampled from St Petersburg were investigated clinically, biochemically and genetically. We found out the genotype L55M and Q192R frequencies in the group of patients with CAD were different depending on sex and age ($p = 0,057$, $p = 0,007$). In women with CAD the frequency of 55MM genotype (OR = 2,1311, 95 % CI 1,14–3,98) was significantly higher and the frequency of 192QR genotype (OR = 0,59, 95 % CI 0,39–0,89) was significantly lower than in men with CAD who survived myocardial infarction under the age of 45. Our results suggest that both PON1 polymorphisms play the role in risk of CAD. Furthermore, PON1 polymorphisms act in various ways in patients of different age and sex.

Key words: paraoxonase, genetic polymorphism, coronary artery disease, antioxidant system.

Статья поступила в редакцию: 22.12.08. и принята к печати: 30.12.08.

Введение

Атеросклероз и его осложнения — ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт — являются основной причиной смертности в странах Восточной Европы, в том числе и в России [1].

Установлено, что нарушения липидного обмена играют ключевую роль в развитии атеросклероза [3]. Доказано, что повышенное содержание в плазме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отчетливо связано с развитием коронарного атеросклероза как у мужчин, так и у женщин [4]. Однако для того, чтобы ЛПНП стали атерогенными, они должны подвергнуться модификации, чаще всего перекисному окислению. Хорошо известно, что повышенный уровень липопротеинов высокой плотности плазмы крови (ЛПВП) снижает риск атеросклероза. Являясь липопротеиновыми частицами, осуществляющими обратный транспорт холестерина из клеток периферических тканей, например, макрофагов атеросклеротической бляшки, в печень, ЛПВП обладают и противоокислительными свойствами, подвергая гидролизу окисленные липиды в составе ЛПНП, таким образом, снижая их атерогенные свойства.

Противоокислительные свойства ЛПВП связаны с входящими в их состав ферментами антиоксидантной системы защиты организма. Основным антиоксидантным ферментом ЛПВП является параоксоназа 1, которая обладает значительным антиоксидантным действием [5]. Параоксоназа 1 (PON1) представляет собой гликопротеин состоящий из 355 аминокислотных остатков. Она обладает широкой субстратной специфичностью, но первичным субстратом для нее в норме являются окисленные липиды [6]. Выделенная из ЛПВП PON1 снижает атерогенную модификацию ЛПНП *in vitro*, осуществляя гидролиз окисленных липидов [7]. Кроме того, PON1 защищает и сами ЛПВП от окисления, позволяя сохранять их антиатерогенные функции [8–9].

Установлено, что низкая активность фермента PON1 является независимым фактором риска ИБС [6]. На активность PON1 могут влиять различные факторы. Например, курение способствует снижению активности PON1, а алкоголь, статины и фибраты — увеличению [11]. Выявлено, что у больных с ИМ, сахарным диабетом, семейной гиперхолестеринемией активность PON1 снижена [12]. Установлено, что с возрастом активность PON1 снижается. Вероятно, это приводит к большему

содержанию окисленных ЛПНП у людей старшего возраста [13–14]. Следует отметить, что обнаружена и межэтническая изменчивость активности фермента и накоплены сведения о встречаемости генотипов и аллелей гена PON1 в различных популяциях [13].

Активность PON1 в плазме крови генетически детерминирована, при этом генетический полиморфизм в гене PON1 является главным детерминантом межиндивидуальной изменчивости активности этого фермента [15–17].

Ген PON1 (Gene Database ID: 5444) [18] локализован на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3–q 22.1), он состоит из 27 тысяч пар нуклеотидов и содержит девять экзонов. В настоящее время выявлено 198 однонуклеотидных замен, в том числе 7 в промоторной и 5 в кодирующей областях гена PON1 [19]. Изучены однонуклеотидные замены в кодирующей области PON1, приводящие к аминокислотным заменам в самом ферменте: Q192R (SNP Database: rs662) и L55M (SNP Database: rs854560).

Во многих исследованиях была выявлена ассоциация между L55M полиморфизмом, риском ИБС и ее тяжестью. Так, согласно ряду исследований, носители М-аллеля обладали повышенным риском развития ИБС [23–25]. Другие исследования не обнаружили ассоциации между L55M полиморфизмом PON1 и риском ИБС или показали, что носители L-аллеля обладали повышенным риском развития ИБС [26–28].

Другому полиморфизму гена PON1 также уделяют большое внимание в отношении риска развития ИБС. Показано, что Q192R полиморфизм гена PON1 ассоциирован со способностью ЛПВП защищать ЛПНП от окислительной модификации. Установлено, что 192Q-изоформа белка PON1 обладает низкой активностью в плазме крови, а 192R-изоформа обладает высокой активностью [8, 16]. Оказалось, что антиоксидантные свойства ЛПВП у носителей генотипа 192QQ более выражены по сравнению с таковыми у носителей генотипа 192RR PON1 [32–33]. Вместе с тем во многих работах не было найдено ассоциативных связей между Q192R полиморфизмом и риском ИБС [27–38].

В связи с противоречивыми данными о роли полиморфизма PON1 в развитии ИБС цель данного исследования заключалась в анализе распределения аллелей и генотипов PON1 у больных ИБС разного пола и возраста, жителей Санкт-Петербурга, и выявление связи носительства определенного генотипа с риском развития ИБС и ИМ.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 597 человек, жителей Санкт-Петербурга, из них 437 мужчин и 159 женщин. 227 мужчин — больные ИБС, перенесшие ИМ в возрасте до 45 лет (средний возраст $46,9 \pm 0,5$ года); 96 мужчин — больные ИБС, перенесшие ИМ в возрасте после 60 лет (средний возраст $71,3 \pm 0,7$ года); 71 женщина в возрасте от 56 до 70 лет (средний возраст $58,8 \pm 0,7$ года), наличие ИБС у которых доказано данными коронароангиографии. Группы сравнения включали 114 мужчин в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст $40,0 \pm 0,5$ года) без признаков патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС была исключена посредством клинических, лабораторных и инструментальных исследований, таких как электрокардиографическое, эхокардиографическое исследования, холтеровское мониторирование, велоэргометрия) и 84 женщины в возрасте от 82 до 90 лет (средний возраст $85,9 \pm 0,5$ года), не имеющих клинических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии у них коронарного атеросклероза. Ни у одной из пациенток этой группы не были обнаружены клинические проявления стенокардии, сердечной недостаточности, ИМ, ишемического или геморрагического инсульта в анамнезе, сахарного диабета, тяжелой сопутствующей патологии. Они имели нормальное артериальное давление или мягкую/умеренную форму артериальной гипертензии.

Во всех группах, за исключением группы мужчин, перенесших ИМ после 60 лет, методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) был определен L55M полиморфизм гена *PON1* [24]. Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) были использованы

праймеры: F5'GAAGAGTGATGTATAGCCCCAG3' и R5'TTTAATCCAGAGCTAATGAAAGCC3' (ЗАО «Синтол», Россия). Рестрикция проводилась с помощью эндонуклеазы FaeI («Сибензим», Россия). Электрофоретическое разделение рестрикционных фрагментов (170, 126, 44 п.н.) производилось в 10 % растворе полиакриламидного гидрогеля (ПААГ).

Во всех группах методом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ) был определен Q192R полиморфизм гена *PON1* [24]. Для проведения ПЦР были использованы праймеры: F5'TATTGTTGCTGTGGGACC TGAG3' и R5'CACGCTAAACCCAAATACATCTC3' (ЗАО «Синтол», Россия). Рестрикция проводилась с помощью эндонуклеазы Kzo9I («Сибензим», Россия). Электрофоретическое разделение рестрикционных фрагментов (59–40, 31, 28 п.н.) производилось в 10 % ПААГ.

Статистический анализ был проведен с помощью пакета статистических программ SPSS ver.12. Для проверки равновесия в соответствии с законом Харди-Вайнберга был использован тест Хи-квадрат. Для анализа частотного распределения аллелей и генотипов для каждого полиморфизма отдельно и объединенных генотипов был использован тест Хи-квадрат, точный критерий Фишера и метод относительного риска (ОР) для доверительного интервала (ДИ) 95 % [42].

Результаты исследования

Распределения частот аллелей и генотипов L55M и Q192R по гену *PON1* в изученных группах мужчин и женщин представлены в табл. 1 и 2. В объединенной группе мужчин и женщин, здоровых и больных ИБС,

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ L55M *PON1* В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Полиморфизм	Мужчины		Женщины	
	ИМ до 45 лет	Здоровые	ИБС	Без ИБС
L55M	Число (%)	Число (%)	Число (%)	Число (%)
L-аллель	295 (67)	111 (68)	70 (58)	117 (70)
M-аллель	145 (33)	51 (32)	52 (42)	49 (30)
LL-генотип	97 (45)	39 (48)	22 (36)	42 (50)
LM-генотип	101 (45)	33 (41)	26 (43)	33 (40)
MM-генотип	22 (10)	9 (11)	13 (21)	8 (10)
Всего генотипов	220 (100)	81 (100)	61 (100)	83 (100)

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ Q192R *PON1* В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Полиморфизм	Мужчины			Женщины	
	ИМ до 45 лет	ИМ после 60 лет	Здоровые	ИБС	Без ИБС
Q192R	Число (%)	Число (%)	Число (%)	Число (%)	Число (%)
Q-аллель	338 (74)	136 (71)	186 (81)	124 (83)	137 (82)
R-аллель	116 (26)	56 (29)	44 (19)	26 (17)	31 (18)
QQ-генотип	129 (57)	52 (54)	76 (66)	56 (75)	56 (67)
QR-генотип	80 (35)	32 (33)	34 (30)	12 (16)	25 (29)
RR-генотип	18 (8)	12 (13)	5 (4)	7 (9)	3 (4)
Всего генотипов	227 (100)	96 (100)	115 (100)	75 (100)	84 (100)

частоты аллелей L55M и Q192R полиморфизма гена *PON1* были 0,666 для 55L, 0,334 для 55M, и 0,771 для 192Q, 0,229 для 192R соответственно. Частоты аллелей и генотипов *PON1* в исследуемых выборках значимо не отличались от теоретически ожидаемых в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

На первом этапе работы мы провели статистический анализ распределения генотипов в группах здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ в разном возрасте. Сравнение распределения генотипов L55M и Q192R в группе здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ до 45 лет, не выявило статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,642$ и $1,674$ для $p = 0,725$ и $0,433$ соответственно). Распределения генотипов Q192R в группе здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ после 60 лет, также не различались значимо ($\chi^2 = 5,779$ для $p = 0,056$). Также не было выявлено статистически значимых различий в распределениях генотипов Q192R у мужчин с ИМ до 45 лет и мужчин с ИМ после 60 лет ($\chi^2 = 1,674$ для $p = 0,433$). Группы здоровых мужчин и мужчин, перенесших ИМ в различном возрасте, оказались однородными по исследованным распределениям частот генотипов *PON1*.

Однако при сравнительном анализе распределения генотипов *PON1* в группах женщин мы выявили генетическую неоднородность в группе женщин с ИБС по сравнению с группой здоровых женщин, как для L55M полиморфизма ($\chi^2 = 5,027$ для $p = 0,081$), так и для Q192R полиморфизма ($\chi^2 = 5,676$ для $p = 0,059$), хотя уровень значимости не был статистически достоверным. Так, в группе женщин, больных ИБС, носителей генотипа 55MM было примерно в 2 раза больше, чем в группе здоровых женщин (OR = 2,2111 для 95 % ДИ 0,9774–5,0019), хотя 95 % доверительный интервал был статистически не достоверен. Носителей генотипа 192QR в группе женщин с ИБС было примерно в 1,8 раза меньше, чем в группе здоровых (OR = 0,5376 для 95 % ДИ 0,2910–0,9932).

На следующем этапе мы провели сравнительный анализ распределений генотипов в группах мужчин и женщин. Сравнение распределений генотипов в группах здоровых мужчин и здоровых женщин не выявило статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,146$, $p = 0,930$ для L55M и $\chi^2 = 0,076$, $p = 0,963$ для Q192R). Однако при сравнении распределений генотипов в группах мужчин с ИМ до 45 и женщин с ИБС мы выявили значимые различия как для L55M полиморфизма, так и для Q192R полиморфизма ($\chi^2 = 5,746$, $p = 0,057$ и $\chi^2 = 9,915$, $p = 0,007$ соответственно). Носителей генотипа 55MM в группе женщин, больных ИБС, было примерно в 2 раза больше (OR = 2,1311 для 95 % ДИ 1,1416–3,9785), а носителей генотипа 192QR в 1,3 раза меньше, чем в группе мужчин с ИМ до 45 (OR = 0,5868 для 95 % ДИ 0,3870–0,8897). Таким образом, если распределения генотипов в группах здоровых женщин и мужчин не различались статистически значимо, то в группах больных женщин и мужчин статистически достоверные различия были выраженными.

На последнем этапе были оценены распределения объединенных генотипов L55M/Q192R в группах жен-

щин с ИБС, здоровых женщин, мужчин с ИМ до 45 лет и здоровых мужчин. Сравнительный анализ распределения объединенных генотипов показал, что у женщин с ИБС генотип MM/QQ встречался примерно в 2 раза чаще, чем у здоровых женщин (21 % и 8 % соответственно, $p = 0,05$; OR = 2,5269 для 95 % ДИ 1,0722–5,9556), и в 3 раза чаще, чем у мужчин с ИМ до 45 лет (21 % и 6 % соответственно, $p = 0,001$; OR = 3,3489 для 99 % ДИ 1,3354–8,3988).

Обсуждение результатов

В данной работе была исследована группа больных ИБС разного пола и возраста, жителей Санкт-Петербурга, с целью анализа распределения генотипов *PON1* и выявления связи носительства определенного генотипа с риском развития ИБС и ИМ.

Имеется много данных о связи уровня активности фермента параоксоназы 1 с риском развития ИБС и ее осложнений [6, 10, 12–14]. Также установлено, что генетический полиморфизм является главным детерминантом индивидуальной изменчивости активности *PON1* [15–17]. Поэтому в последнее время большое внимание уделяется исследованию генетического полиморфизма *PON1* в качестве потенциального прогностического фактора, связанного с измененной активностью *PON1* и риском развития ИБС и ее осложнений. Во многих работах было показано, что существует ассоциация Q192R полиморфизма *PON1* с риском развития ИБС. Например, Srinivasan et. al. (2004), исследовав параметр толщины комплекса интима-медиа сонной артерии у здоровых людей различного пола, обнаружили, что у женщин носителей аллеля 192R были меньшие значения параметра по сравнению с носителями генотипа 192QQ, в то время как у мужчин такой связи не было выявлено. Christiansen et. al. (2004), исследовав выборку из европейской популяции (около 2000 человек), установили, что женщины носители генотипа 192RR во второй половине своей жизни имели более высокий риск развития ИБС по сравнению с носителями генотипа 192QQ. Однако в других работах было установлено, что носительство аллеля 192R, наоборот, может быть ассоциировано со сниженным риском ИБС. Так, James et al. (2000) выявили, что среди больных сахарным диабетом 2 типа носители аллеля 192R имели сниженный риск ИБС, то есть носительство аллеля 192R имело протективное значение. В нашей работе мы выявили умеренно значимую генетическую неоднородность, а именно в группе больных женщин генотип 192QR был представлен в меньшей степени по сравнению со здоровыми женщинами. Сравнительный анализ распределений генотипов Q192R в группах мужчин показал отсутствие ассоциации между генотипом и наличием ИБС и ИМ в анамнезе.

Во многих работах была установлена связь L55M полиморфизма *PON1* с риском развития ИБС, однако разные авторы называют фактором повышенного риска ИБС либо аллель 55L, либо аллель 55M [22–25]. Например, Leviev et. al. (2001) выявили, что у людей носителей аллеля 55M концентрация *PON1* в плазме крови была

снижена и коррелировала с повышенной концентрацией окисленных ЛПНП-частиц в их крови, поэтому носители аллеля 55M обладали повышенным риском развития ИБС. В нашей работе сравнительный анализ распределений генотипов L55M в группах мужчин показал отсутствие связи между генотипом и наличием ИБС и ИМ в анамнезе. Сравнительный анализ распределений генотипов у женщин с ИБС и здоровых женщин выявил умеренно значимую генетическую неоднородность, а именно, что генотип 55MM у больных женщин обнаруживался чаще, чем у здоровых женщин.

Нам представлялось важным изучить полиморфизм *PON1* с учетом других конститутивных факторов риска развития ИБС, в первую очередь пола. Мы сравнили распределения генотипов у больных ИБС и здоровых людей в зависимости от пола для того, чтобы определить, существует ли генетическая неоднородность в исследованных группах по исследованному гену, связанная с полом. Частоты генотипов у здоровых мужчин и здоровых женщин не различались значимо между этими группами, что согласуется с другими работами, изучавшими распределения генотипов *PON1* у здоровых мужчин и женщин [39]. Совсем другие результаты были получены, когда мы провели сравнение распределения генотипов у больных мужчин и больных женщин. Появились значимые различия, которые так же, как и в случае сравнения распределений генотипов в группах больных и здоровых женщин, выражались в том, что генотип 55MM у больных женщин обнаруживался чаще, чем у больных мужчин с ИМ до 45 лет, а генотип 192QR, наоборот, реже. Поэтому в результате сравнения соотношения объединенных генотипов в группах оказалось, что у женщин с ИБС генотип MM/QQ встречался значительно чаще, чем у мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Таким образом, оказалось, что распределения генотипов по гену *PON1*, не различаясь между здоровыми мужчинами и женщинами, различались между мужчинами и женщинами, имеющими ИБС.

В большом числе работ было выявлено, что L55M и Q192R изоформы *PON1* имеют разную активность, зависящую от других факторов внешней среды и физиологических особенностей организма [5]. Например, было показано, что 192Q-изоформа и 55M-изоформа обладают низкой активностью в плазме крови по сравнению с 55L-изоформой и 192R-изоформой [8, 16, 21–22, 40–41]. Однако низкая или высокая активность сама по себе еще не является фактором, предсказывающим возможность развития обсуждаемых сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит сочетание нескольких факторов риска развития атеросклероза и ИБС. Поэтому влияние *PON1* генотипа необходимо рассматривать в сочетании с другими факторами риска, к которым относят в первую очередь, уровень самого фермента *PON1* и его активность, уровень липопротеинов крови, в особенности ЛПВП, и пол. Существуют половые и возрастные различия в уровне ЛПВП в крови. У мужчин, больных ИБС, чаще всего уровень ЛПВП находится на нижней границе нормы или снижен, у женщин уровень ЛПВП уменьшается после менопаузы [4]. Поэтому в дальней-

шем мы планируем изучить связь между полиморфизмом в гене *PON1* и уровнями липидов и липопротеинов плазмы крови, в первую очередь ЛПВП, а также активностью самого фермента *PON1* в группах мужчин и женщин для определения возможных механизмов полученных нами половых различий в распределении генотипов *PON1*.

Заключение

В нашем исследовании связи полиморфизма гена *PON1*, кодирующего фермент антиоксидантной системы защиты организма, с развитием ИБС были выявлены различия в распределении генотипов в группах мужчин с ИБС и ИМ в возрасте до 45 лет и женщин с ИБС. Носителей генотипа 55MM в группе женщин, больных ИБС, было примерно в 2 раза больше, а носителей генотипа 192QR в 1,3 раза меньше, чем в группе мужчин, перенесших ИМ в возрасте до 45 лет. Полученные результаты подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований факторов риска развития ИБС и возможных механизмов выявленных половых различий в распределении генотипов и аллелей исследованных генов.

Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;3:11–14.
2. Галявич А.С., Салахова Л.Р. Нарушения обмена жирных кислот при атеросклерозе и возможности его коррекции. Кардиология. 2006;12:36–39.
3. Липовецкий Б.М., Шестов Д.В. и др. Эпидемиологические аспекты ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и атерогенных изменений липидного состава крови у мужчин и женщин Ленинграда 20–69 лет. Тер. арх. 1984;44–48.
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Circulation 2002.
5. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parao S, Sorenson RC, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. Chemico-Biological Interactions. 1999; 119–120:379–88.
6. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. Curr Opin Lipidol. 2002 Aug;13(4):357–62.
7. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett. 1991;286:152–4.
8. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parao SL, La Du BN. Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. J Clin Invest. 1998;101:1581–90.
9. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. J Lipid Res. 2000;41:1495–508.
10. Saha N, Roy AC, Teo SH, Tay JSH, Ratnam SS. Influence of serum paraonase polymorphism in serum lipids and apolipoproteins. Clin Genet. 1991;40:277–82.
11. Deakin S, James R. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraonase-1. Clin Sci. 2004;107:435–47.
12. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the human serum paraonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low lipoprotein oxidative modification. FEBS Lett. 1998;423(1):57–60.
13. Scacchi R, Corbo RM, Rickards O, De Stefano GF. New data on the world distribution of paraonase (*PON1* Gln 192-Arg) gene frequencies. Hum Biol. 2004 Jun;75(3):365–73.
14. Cherki M, Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Koumbadinga GA, Khalil A. Effect of *PON1* polymorphism on HDL antioxidant potential is blunted with aging. Exp Gerontol. 2007 Aug;42(8):815–24.

15. Playfer JR, Eze LC, Bullen MF, Evans DAP. Genetic polymorphism and interethnic variability of plasma paraoxonase activity. *J Med Genet.* 1976;13:337–342.
16. Humbert R, Adler DA, Distechi CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet.* 1993;3:73–6.
17. Adkins S, Gan KN, Mody M, La Du B. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine for arginine at position 191, for the respective A or B allozymes. *Am J Hum Genet.* 1993;52:598–608.
18. Gene Database SNPs: <http://pga.gs.washington.edu>
19. Clendenning JB, Humbert R, Green ED, Wood C, Traver D, Furlong CE. Structural organization of the human PON1 gene. *Genomics.* 1996 Aug 1;35(3):586–9.
20. Van Himbergen TM, van Tits LJ, Roest M, Stalenhoef AF. The story of PON1: how an organophosphate-hydrolysing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine. *Neth J Med.* 2006 Feb;64(2):34–8.
21. Leviev I, Franco N., James R. Two alleles of the human paraoxonase gene produce different amounts of mRNA: an explanation for differences in serum concentrations of paraoxonase associated with the (Leu-Met54) polymorphisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2935–9.
22. Leviev I, Deakin S, James RW Decreased stability of the M54 isoform of paraoxonase as a contributory factor to variations in human serum paraoxonase concentrations. *J Lipid Res.* 2001 Apr;42(4):528–35.
23. Roest M, van Himbergen TM, Barendrecht AB, Peeters PH, van der Schouw YT, Voorbij HA. Genetic and environmental determinants of the PON-1 phenotype. *Eur J Clin Invest.* 2007 Mar;37(3):187–96.
24. Oliveira SA, Mansur AP, Ribeiro CC, Ramires JA, Annichino-Bizzacchi JM PON1 M/L55 mutation protects high-risk patients against coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2004 Mar;94(1):73–7.
25. Fortunato G, Rubba P, Panico S, Trono D, Tinto N, Mazzaccara C, et al. A paraoxonase gene polymorphism, PON 1 (55), as an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in middle-aged women. *Atherosclerosis.* 2003 Mar;167(1):141–8.
26. Rea IM, McKeown PP, McMaster D, Young IS, Patterson C, Savage MJ, et al. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. *Exp Gerontol.* 2004 Apr;39(4):629–35.
27. Martinelli N, Girelli D, Olivieri O, Stranieri C, Trabetti E, Pizzolo F, et al. Interaction between smoking and PON2 Ser311Cys polymorphism as a determinant of the risk of myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2004 Jan;34(1):14–20.
28. Gardemann A, Philipp M, Hess K, Katz N, Tillmanns H, Haberbosch W. The paraoxonase Leu-Met54 and Gln-Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2000 Oct;152(2):421–31.
29. Kordonouri O, James RW, Bennetts B, Chan A, Kao YL, Danne T, Silink M, Donaghue K. Modulation by blood glucose levels of activity and concentration of paraoxonase in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2001 Jun;50(6):657–60.
30. Mackness B, Durrington PN, Abuashia B, Boulton AJ, Mackness MI. Low paraoxonase activity in type II diabetes mellitus complicated by retinopathy. *Clin Sci (Lond).* 2000 Mar;98(3):355–63.
31. Malin R, Loimaala A, Nenonen A, Mercuri M, Vuori I, Pasanen M, et al. Relationship between high-density lipoprotein paraoxonase gene M/L55 polymorphism and carotid atherosclerosis differs in smoking and nonsmoking men. *Metabolism.* 2001 Sep;50(9):1095–101.
32. Hegele RA, Brunt JH, Connelly PW. A polymorphism of the paraoxonase gene associated with variation in plasma lipoproteins in a genetic isolate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995 Jan;15(1):89–95.
33. Pasqualini L, Cortese C, Marchesi S, Siepi D, Pirro M, Vaudo G, et al. Paraoxonase-1 activity modulates endothelial function in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 2005 Dec;183(2):349–54.
34. James RW, Leviev I, Ruiz J, Passa P, Froguel P, Garin MC. Promoter polymorphism T(-107)C of the paraoxonase PON1 gene is a risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2000 Aug;49(8):1390–3.
35. Srinivasan SR, Li S, Chen W, Tang R, Bond MG, Boerwinkle E, et al. Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene and its association with serum lipoprotein variables and carotid artery intima-media thickness in young adults from a biracial community. The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2004 Nov;177(1):167–74.
36. Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, McNamara DM, Holubkov R, Sharaf BL, et al.; WISE Study Group. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am J Hum Genet.* 2003 Jan;72(1):13–22. Epub 2002 Nov 26.
37. Christiansen L, Bathum L, Frederiksen H, Christensen K. Paraoxonase 1 polymorphisms and survival. *Eur J Hum Genet.* 2004 Oct;12(10):843–7.
38. Aynacioglu AS, Kepekci Y. The human paraoxonase Gln-Arg192 (Q/R) polymorphism in Turkish patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2000 Jun 12;74(1):33–7.
39. Ferre N, Tous M, Paul A, Zamora A, Vendrell JJ, Bardaji A, et al. Paraoxonase Gln-Arg(192) and Leu-Met(55) gene polymorphisms and enzyme activity in a population with a low rate of coronary heart disease. *Clin Biochem.* 2002;35:197–203.
40. Bhattacharyya T, Nicholls SJ, Topol EJ, Zhang R, Xia Yang, Schmitt D, et al. Relationship of Paraoxonase 1 (PON1) Gene Polymorphisms and Functional Activity With Systemic Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *JAMA.* 2008;299(11):1265–76.
41. Gaidukov L, Rosenblat M, Aviram M, Tawfik DS. The 192R/Q polymorphisms of serum paraoxonase PON1 differ in HDL binding, lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux. *J Lipid Research.* 2006;47(11):2492–502.
42. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. М.: Медиа Сфера. 1998. с. 264–7.