

# Артериальное давление, показатели липидного спектра и полиморфизмы генов аполипопротеина А1 и параоксоназы 1-го типа у больных абдоминальным ожирением

Х. Ан-Нахар<sup>1</sup>, О.О. Большакова<sup>2</sup>, О.Д. Беляева<sup>1</sup>, О.А. Беркович<sup>1</sup>,  
В.И. Ларионова<sup>3</sup>, Е.И. Баранова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ан-Нахар Х. — очный аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); Большакова О.О. — заведующая научно-исследовательским отделом клинических исследований и доказательной медицины ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России (ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова), профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беляева О.Д. — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Беркович О.А. — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией ишемической болезни сердца Института сердечно-сосудистых заболеваний СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; Ларионова В.И. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской генетики ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия» Минздравсоцразвития России; Баранова Е.И. — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

**Контактная информация:** ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: bolshakova@almazovcentre.ru (Большакова Ольга Олеговна).

## Резюме

**Цель исследования** — изучение G-75A и C+83T полиморфизмов гена аполипопротеина А1 (APOA1) и Q192R полиморфизма гена параоксоназы 1-го типа (PON1) и их взаимосвязь с уровнем артериального давления и показателями липидного обмена у больных абдоминальным ожирением. **Материалы и методы.** Обследованы 222 больных абдоминальным ожирением (57 мужчин и 165 женщин), жители Санкт-Петербурга. **Результаты.** Выявлена высокая встречаемость артериальной гипертензии (61 %) и различных видов дислипидемий. Проанализирована частота аллелей генов аполипопротеина А1 и параоксоназы 1-го типа у больных абдоминальным ожирением. Представлены данные относительно ген-генных взаимодействий и уровня артериального давления, выраженности ожирения и изменений липидного профиля в обследованной группе больных.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, метаболический синдром, G-75A и C+83T полиморфизм гена аполипопротеина А1, Q192R полиморфизм гена параоксоназы.

## Blood pressure, lipid levels and apolipoprotein A1 and paraoxonase 1 gene polymorphisms in patients with abdominal obesity

H. An-Nahar<sup>1</sup>, O.O. Bolshakova<sup>2</sup>, O.D. Belyaeva<sup>1</sup>, O.A. Berkovich<sup>1</sup>,  
V.I. Larionova<sup>3</sup>, E.I. Baranova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Pavlov St Petersburg State Medical University, St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State Pediatric Medical Academy, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: bolshakova@almazovcentre.ru (Olga O. Bolshakova, MD, PhD, the Head of the Department of the Evidence-Based Medicine and Clinical Trials at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

### Abstract

**Objective.** To evaluate G-75A and C+83T polymorphisms of apolipoprotein A1 gene and Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene and their association with blood pressure and lipid levels in patients with abdominal obesity. **Design and methods.** We examined 222 obese patients (57 males and 165 females), residents of St Petersburg, Russian Federation. **Results.** High incidence of arterial hypertension (61 %) and dyslipidemia of different types was revealed. The frequency of different alleles of apolipoprotein A1 and paraoxonase 1 genes was analyzed. The results of gene-gene interactions and their associations with blood pressure, obesity and lipids profiles are presented.

**Key words:** abdominal obesity, metabolic syndrome, G-75A and C+83T polymorphisms of apolipoprotein A1 gene, Q192R polymorphism of paraoxonase 1 gene.

*Статья поступила в редакцию: 10.07.12. и принята к печати: 20.07.12.*

### Введение

Метаболический синдром, в силу своего широкого распространения, является одной из самых актуальных проблем современной кардиологии. Пациенты с метаболическим синдромом имеют повышенный риск развития ишемической болезни сердца и других заболеваний, связанных с атеросклерозом (инсульта и заболеваний периферических артерий), а также сахарного диабета тип 2. Частота метаболического синдрома неуклонно возрастает и в настоящее время, например, в США выявляется более чем у 50 миллионов человек. По-видимому, компоненты метаболического синдрома в определенной мере генетически детерминированы. При этом генетическая предрасположенность может реализоваться по разным направлениям. Молекулярные механизмы взаимосвязи инсулинорезистентности и других факторов риска полностью не раскрыты и, по всей видимости, имеют комплексный характер.

Абдоминальное ожирение, один из основных компонентов метаболического синдрома, часто сопровождается нарушениями липидного состава крови. Дислипидемии — состояния широко распространенные в различных популяциях и гетерогенные по ряду характеристик, в том числе по этиологии, включая зависимость от генетических предпосылок и характера наследования, по качественному и количественному изменению состава липопротеинов, частоте выявления в различных популяционных группах [1]. Кроме того, клиническая значимость дислипидемии и прогноз развития патологии внутренних органов при различных ее вариантах, прежде всего сердечно-сосудистых заболеваний, существенно различается [2]. Как известно, липопротеины представляют собой специфические липидно-белковые образования, состоящие из апо-

белков, холестерина, триглицеридов и фосфолипидов. Основная их функция — транспорт липидов в кровотоке. В клинической практике наибольшее значение в развитии сосудистой патологии имеют липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности.

Аполипопротеин В (апо В) — апобелок, универсальный для всех крупных частиц липопротеинов, от липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) до ЛПНП, представляет собой общий маркер потенциально атерогенных частиц. Аполипопротеин А-1 (апо А1) является основным белковым компонентом ЛПВП и несет ответственность за инициацию обратного захвата холестерина. Отношение между апо В и апо А1 отражает степень сердечно-сосудистого риска: чем больше этот коэффициент, тем выше риск [3, 4].

Существует множество мутаций гена, кодирующего апо А1, ведущих к возникновению первичной гипоальфалипипротемии и других нарушений липидного обмена, к ожирению и ряду других метаболических нарушений. Известны распространенные варианты полиморфизмов генов, клиническое значение которых остается недостаточно изученным. Описаны G-75A и C+83T полиморфизмы гена апо А1, различие которых обусловлено заменой гуанина на аденин в -75 положении промоторной области гена апо А1 и заменой цитозина на тимин в +83 положении нетранслируемой области гена.

Влияние полиморфизмов гена апо А1 на липидный обмен у больных другими ожирением и другими факторами кардиометаболического риска остается недостаточно изученными. Кроме того, полиморфизм этого гена никогда широко не изучался в российской популяции, в которой могут наблюдаться как особенности распределения, так и влияние этих аллелей на липидный обмен.

Не менее важной для метаболического контроля и клинических проявлений атеросклероза является проблема защиты сосудов от эндо- и экзогенных факторов агрессии. В этой связи привлекает внимание еще один ген, кодирующий пептид, обеспечивающий кардиопротективное действие ЛПВП. Это ген PON1 (paraoxonase 1), который кодирует фермент арилэстеразу, в основном гидролизующий параоксон, производное нитрофенола. В настоящее время доказано, что ряд полиморфизмов данного гена могут являться факторами риска ишемической болезни сердца [5, 6].

Параоксоназа (PON) является белком с молекулярной массой 43 кДа, состоящим из 354 аминокислотных последовательностей [7]. Выявлены три генотипические формы PON, которые кодируются набором генов PON1, PON2 и PON3 соответственно [8]. Ген находится в кластере из трех генов, связанных с параоксоназой, в области длинного плеча седьмой хромосомы (7q21.3). PON1 синтезируется в печени и транспортируется в плазме крови в связанной с ЛПВП форме, PON2 является внутриклеточным белком, а PON3 имеет функциональное сходство с PON1, но отличается от нее субстратной специфичностью. Исследования последних 10 лет показывают, что PON имеет несколько функций. PON защищает ЛПНП от окислительной модификации активных форм кислорода и таким образом вносит существенный вклад в антиатеросклеротический эффект ЛПНП. Фермент гидролизует также гидроперекиси фосфолипидов и холестерина (выполняет роль эстеразы) и уменьшает перекисное окисление липидов, а также снижает образование пероксидов (тормозит активность пероксидазы) [9].

PON1, связываясь с ЛПВП, препятствует его перекисному окислению и, следовательно, улучшает обратный транспорт холестерина [10], а также защищает мембрану клеток от свободных радикалов, находящихся в плазме крови [11]. Кроме того, PON1 инактивирует биоактивные фосфолипиды, например, фактор активации тромбоцитов, тем самым предотвращая внутрисосудистое свертывание крови [12]. Последние исследования показали, что PON1 обладает также лактазной активностью и принимает участие в метаболизме статинов, спирнолактона и глюкокортикоидов [13]. Он гидролизует тиолактон гомоцистеин и предотвращает гипергомоцистеинемию, являющуюся одним из факторов риска атерогенеза [14].

PON1 ассоциирована с ЛПВП посредством сигнальной части пептида [15]. Связывание PON1 с ЛПВП облегчает транспорт через плазматическую мембрану ЛПВП или экспрессированных фосфо-

липидов клеток. Большая часть этого фермента в сыворотке крови связана с ЛПНП [16]. При этом, несмотря на то, что аполипопротеин А-1 не является необходимым для связи PON1 с ЛПВП, активность параоксоназы стабилизируется в присутствии апоА-1. Только в случае отсутствия лецитинхолестеролацилтрансферазы и аполипопротеина Е PON1 связывается с другими липопротеинами: ЛПОНП и хиломикронами [10].

Хотя PON1 не связывается с ЛПНП [17], он косвенно участвует в защите этих частиц от окисления [18].

Установлена важная роль параоксоназы в патогенезе заболеваний не только сердечно-сосудистой, но и нервной системы (например, при боковом амиотрофическом склерозе) [19], в увеличении неблагоприятных исходов и ухудшении течения сахарного диабета, а также в повышении риска развития ревматоидного артрита.

Полиморфизм PON1 *Q192R* представляет собой замену глутамина на аргинин в 192-й позиции. В результате этой замены формируется сайт рестрикции для эндонуклеазы *Kzo9I (MboI)*. Соотношение генотипов по данному аллелю колеблется в зависимости от исследуемой популяции. Так, у жителей Африканского континента (0,217:0,783) и среди афроамериканцев (0,310:0,690) преобладает глутамин, тогда как в Европе выше встречаемость аргинина (0,642:0,358) в этой позиции, и, соответственно, чаще встречается носительство Q-аллеля.

Таким образом, неясно, имеет ли полиморфизм генов параоксоназы самостоятельное значение для повышения риска сердечно-сосудистой патологии или его потенциальное отрицательное влияние реализуется в кооперации с состоянием липидного обмена.

В этой связи представляется актуальным оценить взаимосвязь полиморфизмов генов, поразному влияющих на липидный обмен и ассоциированных с увеличением других факторов сердечно-сосудистого риска.

**Целью настоящего исследования** было изучение *G-75A* и *C+83T* полиморфизмов гена аполипопротеина А1 (*APOA1*) и *Q192R* полиморфизма гена параоксоназы (*PON1*) и их взаимосвязей с уровнем артериального давления (АД) и показателями липидного обмена у больных абдоминальным ожирением.

#### Материалы и методы

В исследование включены 222 пациента: 57 (25,7 %) мужчин и 165 (74,3 %) женщин с абдоминальным ожирением, диагностированным на

основании Рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пере-смотр, 2009 г.).

Средний возраст пациентов составил  $45,8 \pm 7,8$  года (у мужчин  $44,4 \pm 7,6$  года, у женщин  $46,3 \pm 7,9$  года).

Уровень общего холестерина, ЛПВП и триглицеридов определяли методом электрофореза с использованием жидкостной хроматографии. При концентрации триглицеридов, не превышающей 4,5 ммоль/л, расчет содержания ЛПНП производился по формуле Фридвальда. При более высоком уровне триглицеридов содержание ЛПНП определяли методом зонального ультрацентрифугирования в вертикальном роторе. Определение уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП проводили на биохимическом анализаторе «Spectrum» фирмы «Abbott» (США) с использованием стандартных наборов фирмы.

*Полиморфизм гена аполипопротеина A1 G-75A и C+83T.* Для полимеразной цепной реакции (ПЦР) анализируемого участка использовали следующие праймеры:

F-5' AGGGACAGAGCTGATCCTTGAACCTCT-  
TAAG 3'

R-5' TTAGGGGACACCTAGCCCTCAGGAA-  
GAGCA 3'

Аmplификация проводилась в конечном объеме 20 мкл реакционной смеси, содержащей 0,3 мкг геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), 15 пкмоль каждого праймера, 1,5 ммоль  $MgCl_2$ , 0,25 ммоль каждого dNTP, 2%-го диметилсульфоксида, буфер для ПЦР и одну единицу Taq полимеразы. ПЦР включала 35 циклов амплификации при следующем температурно-временном режиме: 60 секунд — денатурация при  $95^\circ C$ , 60 секунд — отжиг при  $62^\circ C$  и 60 секунд — элонгация при  $72^\circ C$ . Длина фрагмента, нарабатываемого в результате ПЦР, составляла 433 п.н. Рестриктию амплифицированного фрагмента проводили с 5 единицами рестриктазы *MspI* («Сибэнзим», Россия) при температуре инкубации  $37^\circ C$  в течение 16 часов. После рестрикции фрагменты ДНК подвергали электрофоретическому разделению в 10%-ом полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Q192R полиморфизм гена параоксоназы (PON1). ПЦР проводили, используя последовательности следующих праймеров [20]:

F-5' TATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3'

R-5' CACGCTAAACCCAAATACATCTC-3'

Аmplификация проводилась в конечном объеме 20 мкл реакционной смеси, содержащей 0,3 мкг

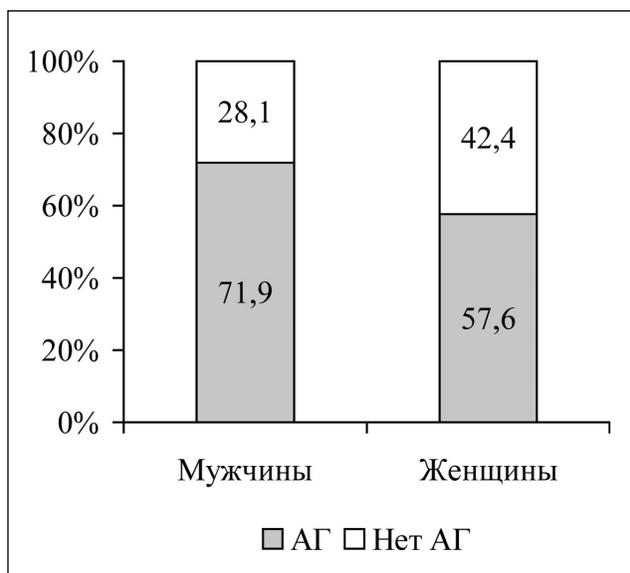
геномной ДНК, 10 пкмоль каждого праймера, 10 ммоль Tris-HCl pH 8,4, 1,5 ммоль  $MgCl_2$ , 50 ммоль KCl, 0,2 ммоль каждого dNTP и одну единицу Taq-полимеразы. ПЦР включала 32 цикла амплификации при следующем температурно-временном режиме: 45 секунд — денатурация при  $95^\circ C$ , 45 секунд — отжиг при  $61^\circ C$  и 45 секунд — элонгация при  $72^\circ C$ . Размер фрагмента, нарабатываемого в результате ПЦР, составлял 99 п.н. Рестриктию ампликонов проводили с использованием 4 единиц эндонуклеазы *Kzo9I* («Сибэнзим», Россия) при температуре инкубации  $37^\circ C$  в течение 16 часов. Рестриктионные фрагменты анализировали в 12%-ом полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), стандартного отклонения ( $\sigma$ ) для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, а при сравнении частотных величин —  $\chi^2$ -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ). Использовали также методы множественных межгрупповых различий: H-критерий Краскела-Уоллиса, факторный дисперсионный анализ (ANOVA). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью g-критерия Пирсона,  $r_s$ -критерия Спирмена и  $\chi^2$ -критерия Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

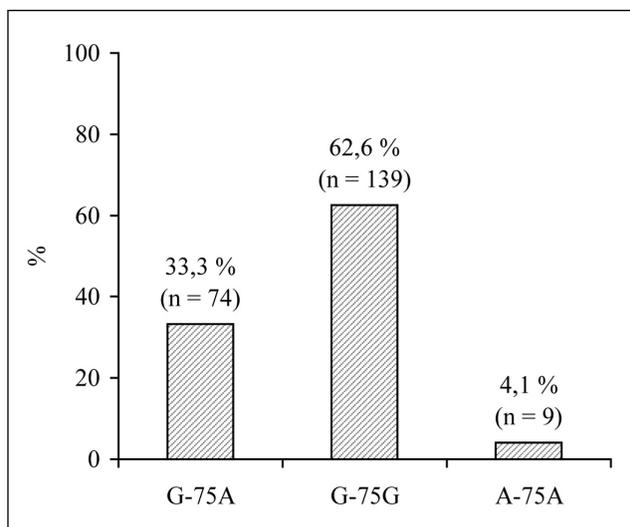
### Результаты и их обсуждение

*Артериальное давление.* У 136 (61,3 %) пациентов выявлена артериальная гипертензия 1–2-й степени, связанная с гипертонической болезнью. Клинико-лабораторных данных за вторичный характер гипертензии ни у одного из пациентов выявлено не было. Данные о частоте артериальной гипертензии у обследованных мужчин и женщин приведены на рисунке 1.

**Рисунок 1. Распространенность артериальной гипертензии среди мужчин и женщин с абдоминальным ожирением**



**Рисунок 2. Встречаемость G-75G, G-75A, A-75A генотипов гена аполипопротеина А1 у больных абдоминальным ожирением**



Уровень систолического АД в среднем по группе составил  $135 \pm 18/86 \pm 11,6$  мм рт. ст., при этом уровень систолического давления у мужчин ( $139,5 \pm 18,9$  мм рт. ст.) был выше, чем у женщин ( $139,5 \pm 18,9$  и  $133,5 \pm 17,5$  мм рт. ст.;  $t = 2,19$ ;  $p = 0,030$ ), тогда как диастолическое АД было сопоставимым в обеих группах. Частота сердечных сокращений у мужчин была также выше, чем у женщин ( $75,3 \pm 9,5$  и  $71,9 \pm 7,8$  уд. в 1 мин. соответственно;  $t = 2,68$ ;  $p < 0,008$ ). Кроме того, возраст пациентов с артериальной гипертензией ( $46,8 \pm 7,2$  года) был больше, чем у больных с нормальным АД ( $44,0 \pm 8,5$  года;  $t = 2,65$ ;  $p < 0,009$ ;  $U = 4365,0$ ;  $p <$

$0,005$ ), что подтверждалось данными корреляционного анализа. Была установлена прямая корреляционная связь между уровнем систолического АД и возрастом пациентов ( $r = 0,20$ ;  $p < 0,004$ ).

**Уровень липидов.** Уровень триглицеридов в среднем по группе составил  $1,57 \pm 0,74$  ммоль/л. При этом уровень триглицеридов более  $1,7$  ммоль/л регистрировался у 85 пациентов (38,3 %), этот показатель не различался у мужчин и женщин. Уровень ЛПНП в среднем по группе составил  $3,98 \pm 1,15$  ммоль/л. Концентрация ЛПНП выше  $3,0$  ммоль/л была обнаружена у 179 (80,6 %) пациентов. Средний уровень ЛПВП в исследуемой группе составил  $1,23 \pm 0,39$  ммоль/л. При этом у мужчин его содержание составило  $1,13 \pm 0,38$  ммоль/л, а у женщин —  $1,27 \pm 0,38$  ммоль/л. Снижение уровней ЛПВП у мужчин ниже  $1$  ммоль/л, а у женщин ниже  $1,2$  ммоль/л наблюдалось в 44,6 и 47,3 % случаев соответственно.

**G-75A и C+83T полиморфизмы гена аполипопротеина А1 у больных абдоминальным ожирением.** Встречаемость генотипов гена ApoA1 была следующей: большая часть 139 (62,6 %) пациентов имели G-75G генотип, тогда как A-75A генотип выявлен только у 9 (4,1 %), остальные пациенты были гетерозиготами G-75A (33,3 %) (рис. 2).

Полученные результаты соответствуют данным литературы о распределении данного генотипа в европейской популяции [20].

Распределение C+83C, C+83T, T+83T генотипов гена ApoA1 было следующим: генотип C+83C встречался у подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование (у 89,1 %), тогда как T+83T гомозигот выявлено не было (рис. 3).

**Рисунок 3. Распределение C+83C, C+83T, T+83T генотипов гена аполипопротеина А1 у больных абдоминальным ожирением**

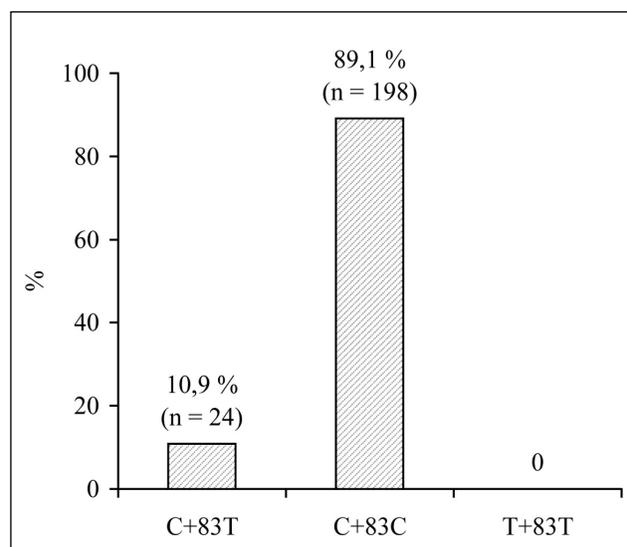


Таблица 1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ГЕНОТИПОВ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА А1 (АПО А1)

Генотип	С+83С	С+83Т	Всего в строках
А-75А	9	0	9
	4,1 %	0,0 %	4,1 %
G-75А	67	7	74
	30,3 %	3,2 %	33,5 %
G-75G	121	17	138
	54,8 %	7,7 %	62,4 %
Всего в колонках	197	24	221
	89,1 %	10,9 %	100,0 %

Остальные 10,9 % пациентов были гетерозиготами с генотипом С+83Т. Полученные данные также соответствуют литературным источникам, посвященным изучению С+83Т полиморфизма в европейской популяции [21].

Результаты перекрестного анализа распространенности генотипов при различных полиморфизмах гена аполипопротеина А1 представлены в таблице 1.

В литературе имеются отдельные сообщения, свидетельствующие о различном распределении данных аллелей гена апо А1 у больных с сердечно-сосудистой патологией. Так, в исследовании J.R. Reguero и соавторов (1998) выявлена связь G-75А полиморфизма гена с наличием ишемической болезни сердца, в том числе, стенокардии и инфаркта миокарда, а у ряда носителей С+83Т аллеля наблюдалось снижение уровня ЛПВП [22]. Вместе с тем у жителей Финляндии без ишемической болезни сердца и факторов риска наличие полиморфизма С+83Т аллеля ассоциировалось с повышением уровня апо А1, при этом у больных сахарным диабетом взаимоотношения полиморфизма и концентрации аполипопротеина были иными [23]. В исследовании, выполненном в индийской популяции [24], была также выявлена повышенная частота встречаемости отдельных видов полиморфизма G-75А аллеля среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда. В работе S.C. Sorokin с соавторами (2005) было установлено, что полиморфизм гена апо А1 связан не только с изменениями уровней холестерина ЛПВП и ЛПНП, но с и различиями в концентрации триглицеридов и ЛПОНП у мужчин с гиперхолестеринемией [25].

Распределение Q192R генотипа параоксоназы (PON1) у больных абдоминальным ожирением. Как было отмечено, функция первой изоформы параоксона заключается в защите ЛПНП и ЛПВП от перекисного окисления. В ходе ПЦР было выявлено, что в случае QQ генотипа выявляются фрагменты длиной 59 и 40 пар нуклеотидов, RR — 40, 31, 28 пар

нуклеотидов, QR — 59, 40, 31, 28 пар нуклеотидов соответственно.

Анализ встречаемости генотипов выявил, что распределение различных аллелей было следующим: наиболее частым генотипом был QQ вариант — у 109 (50,9 %) человек, у 86 (40,2 %) выявлялся QR вариант генотипа, а носительство RR аллели Q192R гена параоксоназы — лишь у 19 (8,9 %) пациентов (рис. 4). Полученное нами распределение сопоставимо с выявляемым ранее распределением среди представителей европеоидной расы [26, 27].

Кроме того, в последние годы принято связывать снижение уровня параоксоназы и с развитием ожирения у детей, что, по-видимому, предрасполагает к развитию метаболического синдрома у взрослых и служит одной из причин роста сердечно-сосудистой патологии. Так, в исследовании P. Kocsos с соавторами (2010) были выявлены обратная корреляция

Рисунок 4. Q192R полиморфизм гена параоксоназы (PON1) у больных абдоминальным ожирением

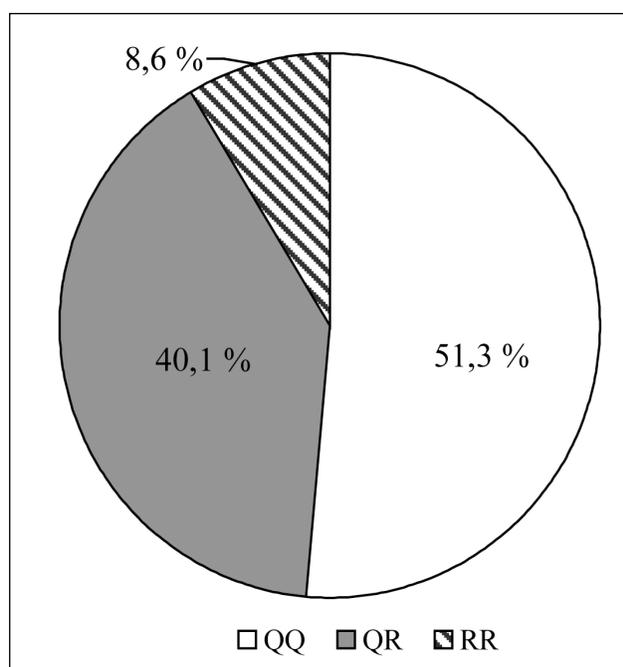


Таблица 2

**ЗНАЧЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ (P) ВНУТРИГРУППОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО ИНДЕКСУ МАССЫ ТЕЛА  
МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ**

Генотип	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
	31.6	32.0	33.3	33.7	28.1	25.6	31.3	32.9	<b>36.5</b>	32.9	32.2	32.1	32.1	32.0	27.3
GA CC QQ {1}		0.74	0.40	0.43	0.35	0.24	0.85	0.28	0.01	0.43	0.84	0.92	0.85	0.93	0.39
GA CC QR {2}	0.74		0.53	0.53	0.28	0.21	0.55	0.45	0.02	0.59	0.95	0.99	0.70	1.00	0.35
GA CC RR {3}	0.40	0.53		0.91	0.19	0.15	0.32	0.82	0.21	0.86	0.74	0.81	0.43	0.81	0.25
GA CT QQ {4}	0.43	0.53	0.91		0.20	0.15	0.37	0.76	0.34	0.80	0.70	0.77	0.43	0.77	0.25
GA CT QR {5}	0.35	0.28	0.19	0.20		0.68	0.37	0.19	0.03	0.21	0.37	0.52	0.46	0.52	0.89
GA CT RR {6}	0.24	0.21	0.15	0.15	0.68		0.25	0.15	0.04	0.16	0.25	0.36	0.30	0.36	0.81
GG CC QQ {7}	0.85	0.55	0.32	0.37	0.37	0.25		0.11	0.00	0.32	0.78	0.89	0.93	0.89	0.42
GG CC QR {8}	0.28	0.45	0.82	0.76	0.19	0.15	0.11		0.05	0.97	0.82	0.87	0.42	0.87	0.26
<b>GG CC RR {9}</b>	0.01	0.02	0.21	0.34	0.03	0.04	0.00	0.05		0.10	0.19	0.40	0.04	0.40	0.08
GG CT QQ {10}	0.43	0.59	0.86	0.80	0.21	0.16	0.32	0.97	0.10		0.82	0.87	0.47	0.86	0.27
GG CT QR {11}	0.84	0.95	0.74	0.70	0.37	0.25	0.78	0.82	0.19	0.82		0.98	0.77	0.98	0.39
GG CT RR {12}	0.92	0.99	0.81	0.77	0.52	0.36	0.89	0.87	0.40	0.87	0.98		0.86	1.00	0.49
AA CC QQ {13}	0.85	0.70	0.43	0.43	0.46	0.30	0.93	0.42	0.04	0.47	0.77	0.86		0.87	0.47
AA CC QR {14}	0.93	1.00	0.81	0.77	0.52	0.36	0.89	0.87	0.40	0.86	0.98	1.00	0.87		0.50
AA CC RR {15}	0.39	0.35	0.25	0.25	0.89	0.81	0.42	0.26	0.08	0.27	0.39	0.49	0.47	0.50	

**Примечание:** Заштрихованные ячейки — статистически значимые различия, серым цветом выделены группы с малым количеством пациентов, сравнение которых не является надежным; жирным цветом выделен набор аллелей с наибольшим значением показателя; курсивом — с наименьшим значением показателя.

между активностью PON1 арилэстеразы и уровнем лептина и положительная связь с уровнем адипонектина у детей, имевших ожирение, что указывает соответственно на его антиатерогенное значение [28, 29]. Снижение активности параоксоназы выявляется и у взрослых людей с ожирением [30]. Однако это повышение не зависит от уровня лептина и активности лецитинхолестеролацилтрансферазы.

В настоящее время известен ряд факторов, способствующих изменению активности параоксоназы, которые можно разделить на 2 группы: приобретенные и генетические. К приобретенным факторам относят курение, низкую физическую активность (неразрывно связанную с ожирением), терминальную хроническую почечную недостаточность и гемодиализ [31, 32], а также уровень ЛПВП, снижение которого часто выявляется при ожирении,

так как активность фермента PON1 тесно связана с апо А1 [33, 34]. К генетическим факторам, модифицирующим активность параоксоназы, можно отнести прежде всего полиморфизм гена PON1, представленный тремя аллелями: *A162G*, *L55M* и *Q192R*. Первый имеет отношение к нейропатологии. С повышением риска сердечно-сосудистых осложнений чаще ассоциируется *Q192R* полиморфизм, особенно у представителей европеоидной расы [35, 36]. При этой мутации концентрация параоксоназы не меняется, однако изменяется ее катаболическая активность [37], чем можно объяснить сложные взаимосвязи параоксоназы с адипокинами и другими факторами кардиометаболического риска.

*Взаимосвязь G-75A и C+83T генотипов апо А1 и Q192R генотипа PON1 с компонентами метаболического синдрома.* В ходе ковариационного

анализа (ANOVA) изучались взаимодействия различных аллелей гена АПО-А1 и PON1 у пациентов с абдоминальным ожирением. Так, в ходе оценки критерия Фишера наименьшей значимой разности было выявлено, что артериальная гипертензия выявлялась чаще у пациентов с *GA-CC-QR*, чем с *GA-CC-QQ* генотипом: 69,0 и 43,3 % соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом масса тела у пациентов с *GG-CC-RR* генотипом (100,4 кг) и в сравнении с пациентами с *GA-CC-QQ* генотипом (87,4 кг) была значимо выше ( $p < 0,05$ ). Различия в индексе массы тела выявлены среди пациентов нескольких групп. Так, пациенты подгруппы с сочетанием *GG-CC-RR* имели большее значение индекса массы тела по сравнению с пациентами с *GA-CC-QQ*, *GA-CC-QR*, *GA-CT-QQ*, *GA-CT-QR*, *GA-CT-RR*, *GG-CC-QQ*, а также с *GG-CT-RR* (табл. 2).

Таким образом, можно предположить, что сочетание *GG-CC-RR* аллелей является самым неблагоприятным для формирования ожирения.

Данные о взаимосвязи величины АД у больных с различными генотипами приведены в таблице 3.

Самые высокие значения АД отмечены у пациентов с *G-75A-C+83C-QR* генотипом: 143,2 мм рт. ст., что было значительно выше, чем у пациентов с *G-75A-C+83C-QQ* генотипом (126,1 мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ) и *G-75G-C+83T-QQ* генотипом (132 мм рт. ст.;  $p = 0,05$ ). Также более высоким оказалось систолическое АД в группе с *G-75G-C+83C-QR* генотипом (135,5 мм рт. ст.), которое было выше, чем в группе *G-75A-C+83C-QQ*. Максимальные значения АД были выявлены у пациентов с *RR* аллелью гена PON1, однако в силу меньшей его распространенности статистически значимых внутри-

Таблица 3

**ЗНАЧЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ (P) МЕЖГРУППОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО УРОВНЮ СИСТОЛИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ**

Генотип	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
	<i>126</i>	<b>143</b>	132	<b>142</b>	<i>130</i>	<i>130</i>	135	136	<b>143</b>	132	<b>142</b>	130	<i>130</i>	135	136
GA CC QQ {1}		0.00	0.44	0.12	0.77	0.84	0.04	0.03	0.16	0.44	0.74	0.31	0.05	0.46	0.92
GA CC QR {2}	0.00		0.15	0.87	0.32	0.48	0.05	0.07	0.32	0.05	0.23	0.92	0.89	0.87	0.41
GA CC RR {3}	0.44	0.15		0.41	0.89	0.91	0.69	0.64	0.66	0.91	0.85	0.51	0.33	0.68	0.83
GA CT QQ {4}	0.12	0.87	0.41		0.47	0.57	0.49	0.53	0.63	0.32	0.40	0.86	0.96	0.94	0.51
GA CT QR {5}	0.77	0.32	0.89	0.47		1.00	0.70	0.67	0.66	0.94	0.99	0.50	0.42	0.65	0.93
GA CT RR {6}	0.84	0.48	0.91	0.57	1.00		0.79	0.76	0.75	0.96	0.99	0.56	0.54	0.70	0.94
GG CC QQ {7}	0.04	0.05	0.69	0.49	0.70	0.79		0.88	0.85	0.50	0.63	0.59	0.37	0.78	0.70
GG CC QR {8}	0.03	0.07	0.64	0.53	0.67	0.76	0.88		0.92	0.45	0.60	0.61	0.41	0.81	0.68
GG CC RR {9}	0.16	0.32	0.66	0.63	0.66	0.75	0.85	0.92		0.52	0.60	0.65	0.54	0.84	0.67
GG CT QQ {10}	0.44	0.05	0.91	0.32	0.94	0.96	0.50	0.45	0.52		0.91	0.46	0.23	0.64	0.87
GG CT QR {11}	0.74	0.23	0.85	0.40	0.99	0.99	0.63	0.60	0.60	0.91		0.47	0.34	0.63	0.93
GG CT RR {12}	0.31	0.92	0.51	0.86	0.50	0.56	0.59	0.61	0.65	0.46	0.47		0.88	0.85	0.51
AA CC QQ {13}	0.05	0.89	0.33	0.96	0.42	0.54	0.37	0.41	0.54	0.23	0.34	0.88		0.92	0.48
AA CC QR {14}	0.46	0.87	0.68	0.94	0.65	0.70	0.78	0.81	0.84	0.64	0.63	0.85	0.92		0.64
AA CC RR {15}	0.92	0.41	0.83	0.51	0.93	0.94	0.70	0.68	0.67	0.87	0.93	0.51	0.48	0.64	

**Примечание:** Заштрихованные ячейки — статистически значимые различия, серым цветом выделены группы с малым количеством пациентов, сравнение которых не является надежным; жирным цветом выделен набор аллелей с наибольшим значением показателя; курсивом — с наименьшим значением показателя.

Таблица 4

**ЗНАЧЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ (P) МЕЖГРУППОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО УРОВНЮ ИНСУЛИНА МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ**

Генотип	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
	18.2	<b>20.7</b>	9.0	<b>35.8</b>	15.0	17.9	18.7	20.7	27.7	23.1	12.1	19.7	16.3	7.6	22.2
GA CC QQ {1}		0.49	0.10	0.03	0.74	0.98	0.88	0.43	0.07	0.31	0.45	0.91	0.74	0.43	0.77
<b>GA CC QR {2}</b>	0.49		0.04	0.06	0.56	0.84	0.52	0.98	0.17	0.61	0.29	0.94	0.46	0.33	0.91
GA CC RR {3}	0.10	0.04		0.00	0.58	0.54	0.07	0.03	0.01	0.03	0.74	0.45	0.33	0.92	0.36
GA CT QQ {4}	0.03	0.06	0.00		0.09	0.24	0.03	0.06	0.36	0.14	0.03	0.30	0.04	0.07	0.38
GA CT QR {5}	0.74	0.56	0.58	0.09		0.86	0.70	0.55	0.22	0.43	0.81	0.77	0.91	0.65	0.66
GA CT RR {6}	0.98	0.84	0.54	0.24	0.86		0.95	0.83	0.48	0.71	0.71	0.92	0.91	0.59	0.82
GG CC QQ {7}	0.88	0.52	0.07	0.03	0.70	0.95		0.44	0.06	0.32	0.41	0.94	0.67	0.41	0.80
GG CC QR {8}	0.43	0.98	0.03	0.06	0.55	0.83	0.44		0.15	0.60	0.28	0.94	0.44	0.33	0.91
GG CC RR {9}	0.07	0.17	0.01	0.36	0.22	0.48	0.06	0.15		0.44	0.08	0.57	0.11	0.15	0.70
GG CT QQ {10}	0.31	0.61	0.03	0.14	0.43	0.71	0.32	0.60	0.44		0.21	0.81	0.31	0.27	0.95
GG CT QR {11}	0.45	0.29	0.74	0.03	0.81	0.71	0.41	0.28	0.08	0.21		0.62	0.66	0.77	0.51
GG CT RR {12}	0.91	0.94	0.45	0.30	0.77	0.92	0.94	0.94	0.57	0.81	0.62		0.81	0.52	0.90
AA CC QQ {13}	0.74	0.46	0.33	0.04	0.91	0.91	0.67	0.44	0.11	0.31	0.66	0.81		0.55	0.68
AA CC QR {14}	0.43	0.33	0.92	0.07	0.65	0.59	0.41	0.33	0.15	0.27	0.77	0.52	0.55		0.44
AA CC RR {15}	0.77	0.91	0.36	0.38	0.66	0.82	0.80	0.91	0.70	0.95	0.51	0.90	0.68	0.44	

**Примечание:** Заштрихованные ячейки — статистически значимые различия, серым цветом выделены группы с малым количеством пациентов, сравнение которых не является надежным; жирным цветом выделен набор аллелей с наибольшим значением показателя; курсивом — с наименьшим значением показателя.

групповых отличий выявлено не было. Пациенты этих же групп (носители *RR* и *QR* аллели *PON1*) имели наиболее высокие показатели диастолического АД, но из-за небольшого количества пациентов эти различия не достигали порога статистической значимости.

Кроме того, пациенты с *A-75A-C+83C-QQ* генотипом имели меньшую частоту сердечных сокращений по сравнению с пациентами группы *G-75G-C+83C-RR*:  $67,0 \pm 5,8$  и  $76,0 \pm 8,0$  уд/мин ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на то, что уровень глюкозы в группах был сопоставим, были выявлены существенные межгрупповые различия уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности. Так, максимальное значение показателя обнаружено в

группе *G-75A-C+83T-QQ* ( $35,79 \pm 15,64$  мЕд/л) и *G-75A-C+83C-QR* ( $20,65 \pm 15,47$  мЕд/л), тогда как минимальное — в группе *G-75A-C+83C-RR* ( $9,78 \pm 13,1$  мЕд/л). С этим обстоятельством и было связано большинство межгрупповых различий.

Данные о ген-генных взаимодействиях и нарушениях углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом представлены в таблице 4.

Сравнение уровня общего холестерина между группами пациентов с различным генотипом не выявило значимых влияний генотипа, тогда как значение липопротеинов в значительной степени различалось у пациентов в зависимости от генотипа. Так, наиболее высокий уровень ЛПНП был выявлен у пациентов с *G-75A-C+83T-QQ* ( $4,94 \pm 1,02$  ммоль/л) и *G-75A-C+83C-QR* ( $4,34 \pm 0,91$

Таблица 5

**ЗНАЧЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ (P) МЕЖГРУППОВЫХ РАЗЛИЧИЙ ПО ЛППП МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНОТИПОМ**

Генотип	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
	3.91	<b>4.34</b>	3.38	<b>4.94</b>	3.24	5.07	3.88	4.08	3.88	4.14	2.72	3.55	4.02	2.80	3.40
GA CC QQ {1}		0.16	0.28	0.10	0.43	0.33	0.92	0.53	0.94	0.56	0.09	0.76	0.84	0.35	0.67
GA CC QR {2}	0.16		0.05	0.33	0.19	0.54	0.08	0.33	0.29	0.62	0.02	0.50	0.53	0.19	0.42
GA CC RR {3}	0.28	0.05		0.03	0.88	0.17	0.28	0.13	0.39	0.16	0.41	0.89	0.32	0.64	0.98
GA CT QQ {4}	0.10	0.33	0.03		0.09	0.92	0.08	0.16	0.13	0.23	0.01	0.28	0.22	0.10	0.24
GA CT QR {5}	0.43	0.19	0.88	0.09		0.20	0.44	0.31	0.48	0.31	0.62	0.83	0.41	0.76	0.91
GA CT RR {6}	0.33	0.54	0.17	0.92	0.20		0.31	0.40	0.33	0.44	0.08	0.35	0.40	0.17	0.31
GG CC QQ {7}	0.92	0.08	0.28	0.08	0.44	0.31		0.37	0.99	0.48	0.09	0.78	0.78	0.36	0.68
GG CC QR {8}	0.53	0.33	0.13	0.16	0.31	0.40	0.37		0.62	0.87	0.05	0.65	0.90	0.27	0.56
GG CC RR {9}	0.94	0.29	0.39	0.13	0.48	0.33	0.99	0.62		0.60	0.13	0.79	0.82	0.38	0.70
GG CT QQ {10}	0.56	0.62	0.16	0.23	0.31	0.44	0.48	0.87	0.60		0.06	0.62	0.83	0.27	0.54
GG CT QR {11}	0.09	0.02	0.41	0.01	0.62	0.08	0.09	0.05	0.13	0.06		0.53	0.11	0.95	0.61
GG CT RR {12}	0.76	0.50	0.89	0.28	0.83	0.35	0.78	0.65	0.79	0.62	0.53		0.71	0.65	0.93
AA CC QQ {13}	0.84	0.53	0.32	0.22	0.41	0.40	0.78	0.90	0.82	0.83	0.11	0.71		0.33	0.62
AA CC QR {14}	0.35	0.19	0.64	0.10	0.76	0.17	0.36	0.27	0.38	0.27	0.95	0.65	0.33		0.71
AA CC RR {15}	0.67	0.42	0.98	0.24	0.91	0.31	0.68	0.56	0.70	0.54	0.61	0.93	0.62	0.71	

**Примечание:** Заштрихованные ячейки — статистически значимые различия, серым цветом выделены группы с малым количеством пациентов, сравнение которых не является надежным; жирным цветом выделен набор аллелей с наибольшим значением показателя; курсивом — с наименьшим значением показателя.

ммоль/л) генотипами, а самый низкий — в группах *G-75A-C+83C-RR* ( $3,38 \pm 0,64$  ммоль/л) и *G-75G-C+83T-QR* ( $2,72 \pm 0,52$  ммоль/л) (табл. 5).

Максимальная концентрация ЛППП выявлялась у пациентов с *G-75A-C+83C-RR* ( $1,53 \pm 0,53$  ммоль/л), а минимальная — у лиц с *G-75A-C+83C-QQ* и *G-75G-C+83C-QQ* генотипами ( $1,17 \pm 0,38$  и  $1,19 \pm 0,40$  ммоль/л соответственно), что было значимо меньше, чем в группе *G-75A-C+83C-RR*.

Наиболее высокий уровень триглицеридов определялся в группе *G-75G-C+83C-QR* генотипом ( $1,74 \pm 0,91$  ммоль/л), а самый низкий — у носителей *G-75A-C+83C-RR* генотипа ( $1,07 \pm 0,45$  ммоль/л), что также не достигало порога статистически значимых различий.

**Заключение**

Распределение *G-75A* и *C+83T* генотипов гена аполипопротеина A1 и *Q192R* генотипа гена параоксоназы 1-го типа у больных абдоминальным ожирением, жителей Санкт-Петербурга, не отличалось от распределения европеоидной расы.

У пациентов с абдоминальным ожирением выявлялись сочетания генотипов генов аполипопротеина A1 и параоксоназы 1-го типа, характеризующиеся патологическими изменениями липидного спектра и высоким уровнем АД, то есть ассоциировались с компонентами метаболического сердечно-сосудистого синдрома (например, *G-75A-C+83C-QQ*, *G-75G-C+83C-QR*). Вместе с тем у больных абдоминальным ожирением диагностировались и протективные сочетания

генотипов изучаемых генов, для которых были характерны нормальные показатели липидного спектра и АД (в том числе, *G-75A-C+83C-RR*, *G-75G-C+83T-QR*).

Таким образом, формирование метаболического синдрома зависит от сочетания генетически-детерминированной наследственной предрасположенности с приобретенными неблагоприятными метаболическими и гемодинамическими изменениями, на формирование которых большое влияние оказывает нарушение здорового образа жизни.

#### Литература

1. Aekplakorn W., Mo-Suwan L. Prevalence of obesity in Thailand // *Obes. Rev.* — 2009. — Vol. 10, № 6. — P. 589–592.
2. Després J.P. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat // *Crit. Pathw. Cardiol.* — 2007. — Vol. 6, № 2. — P. 51–59.
3. Kathiresan S. Lp(a) lipoprotein redux—from curious molecule to causal risk factor // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361, № 26. — P. 2573–2574.
4. Lee Y.H., Choi S.H., Lee K.W., Kim D.J. Apolipoprotein B/A1 ratio is associated with free androgen index and visceral adiposity and may be an indicator of metabolic syndrome in male children and adolescents // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* — 2011. — Vol. 74, № 5. — P. 579–586.
5. Gupta N., Gill K., Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism and role in coronary artery disease // *Indian J. Med. Res.* — 2009. — Vol. 130, № 4. — P. 361–368.
6. Mendonça M.I., Dos Res R.P., Freitas A.I. et al. Interaction of paraoxonase-192 polymorphism with low HDL-cholesterol in coronary artery disease risk // *Rev. Port. Cardiol.* — 2010. — Vol. 29, № 4. — P. 571–580.
7. Primo-Parmo S.L., Sorenson R.C., Teiber J., La Du B.N. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family // *Genomics.* — 1996. — Vol. 33, № 3. — P. 498–507.
8. Hegele R.A. Paraoxonase genes and disease // *Ann. Int. Med.* — 1999. — Vol. 31, № 3. — P. 217–224.
9. Aviram M., Hardak E., Vaya J. et al. Human serum paraoxonase (PON) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101, № 21. — P. 2510–2517.
10. Aviram M., Rosenblat M., Bisgaier C.L. et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101, № 8. — P. 1581–1590.
11. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. Paraoxonase and atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21, № 4. — P. 473–480.
12. Rodrigo L., Mackness B., Durrington P.N., Hernandez A., Mackness M.I. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase // *Biochem. J.* — 2001. — Vol. 354, Pt. 1. — P. 1–7.
13. Billecke S., Draganov D., Counsell R. et al. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters // *Drug Metab. Dispos.* — 2000. — Vol. 28, № 11. — P. 1335–1342.
14. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, № 6. — P. 3957–3962.
15. Getz G.S., Reardon C.A. Paraoxonase, a cardioprotective enzyme: continuing issues // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2004. — Vol. 15, № 3. — P. 261–266.
16. Aviram M., Rosenblat M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: Pharmacological and nutritional influences // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2005. — Vol. 16, № 4. — P. 393–399.
17. James R.W., Deakin S.P. The importance of high-density lipoproteins for paraoxonase-1 secretion, stability and activity // *Free Radic. Biol. Med.* — 2004. — Vol. 37, № 12. — P. 1986–1994.
18. Kaplan N., Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: Atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 1999. — Vol. 37, № 8. — P. 777–787.
19. Ticozzi N., LeClerc A.L., Keagle P.J. et al. Paraoxonase gene mutations in amyotrophic lateral sclerosis // *Ann. Neurol.* — 2010. — Vol. 68, № 1. — P. 102–107.
20. Humbert R., Adler D.A., Distche C.M., Hassett C., Omiecinski C.J., Furlong C.E. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism // *Nat. Genet.* — 1993. — Vol. 3, № 1. — P. 73–76.
21. Talmud P.J., Ye S., Humphries S.E. Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein AI gene associated with differences in apolipoprotein AI levels: the European Atherosclerosis Research Study // *Genet. Epidemiol.* — 1994. — Vol. 11, № 3. — P. 265–280.
22. Reguero J.R., Cubero G.I., Batalla A. et al. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms and risk of early coronary disease // *Cardiology.* — 1998. — Vol. 90, № 3. — P. 231–235.
23. Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A. et al. MspI polymorphism at +83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic patients with coronary heart disease // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, № 6. — P. 91–95.
24. Dawar R., Gurtoo A., Singh R. Apolipoprotein A1 gene polymorphism (G-75A and C+83T) in patients with myocardial infarction: a pilot study in a north Indian population // *Am. J. Clin. Pathol.* — 2010. — Vol. 134, № 2. — P. 249–255.
25. Sorokin S.C., Forestiero F.J., Hirata M.H. et al. APOA1 polymorphisms are associated with variations in serum triglyceride concentrations in hypercholesterolemic individuals // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2005. — Vol. 43, № 12. — P. 1339–1345.
26. Rice N., Bandinelli S., Corsi A. et al. The paraoxonase (PON1) Q192R polymorphism is not associated with poor health status or depression in the ELSA or InCHIANTI studies // *Int. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 38, № 5. — P. 1374–1379.
27. Birjmohun R.S., Vergeer M., Stroes E.S.G. et al. Both paraoxonase-1 genotype and activity do not predict the risk of future coronary artery disease; the EPIC-Norfolk Prospective Population Study // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4, № 8. — P. e6809.
28. Koncsos P., Seres I., Harangi M. et al. Human paraoxonase-1 activity in childhood obesity and its relation to leptin and adiponectin levels // *Pediatr. Res.* — 2010. — Vol. 67, № 3. — P. 309–313.
29. Kougias P., Chai H., Lin P.H. et al. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease // *J. Surg. Res.* — 2005. — Vol. 126, № 1. — P. 121–129.
30. Bajnok L., Seres I., Varga Z. et al. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56, № 11. — P. 1542–1549.
31. Nishio E., Watanabe Y. Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free

thiols // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1997. — Vol. 236, № 2. — P. 289–293.

32. Dirican M., Akca R., Sarandol E., Dilek K. Serum paraoxonase activity in uremic predialysis and hemodialysis patients // *J. Nephrol.* — 2004. — Vol. 17, № 6. — P. 813–818.

33. Deakin S., Leviev I., Gomaschi M., Calabresi L., Franceschini G., James R.W. Enzymatically active paraoxonase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277, № 6. — P. 4301–4308.

34. van Himbergen T.M., Roest M., de Graaf J. et al. Indications that paraoxonase-1 contributes to plasma high density lipoprotein levels in familial hypercholesterolemia // *J. Lipid Res.* — 2005. — Vol. 46, № 3. — P. 445–451.

35. Agrawal S., Tripathi G., Prajnya R. et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms contribute to coronary artery disease risk among north Indians // *Indian J. Med. Sci.* — 2009. — Vol. 63, № 8. — P. 335–344.

36. Banerjee I. Relationship between Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and susceptibility of stroke: a meta-analysis // *Eur. J. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 25, № 7. — P. 449–458.

37. Garin M.C., James R.W., Dussoix P. et al. Paraoxonase polymorphism Met-Leu 54 is associated with modified serum concentrations of enzyme. A possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99, № 1. — P. 62–66.