

Молекулярно-генетичні особливості функціонування параоксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології

В.М. Коваленко, О.Б. Кучменко, Л.С. Мхітарян

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: параоксоназа, одиничні нуклеотидні поліморфізми, мікроРНК, патологія серцево-судинної системи

Редокс-регуляція – одна з важливих регуляторних систем, що забезпечує життєдіяльність клітини та обумовлена збалансованим функціонуванням про- і антиоксидантних систем. Саме наявність та адекватне функціонування систем антиоксидантного захисту дозволяє клітинам підтримувати внутрішньоклітинну концентрацію оксидантів на безпечному рівні, запобігаючи пошкодjuвальному впливу високо реакційноздатних активних форм кисню (АФК) на будь-які макромолекули (нуклеїнові кислоти, ліпіди, білки). Зміни редокс-статусу внутрішньоклітинного середовища впливатимуть на регуляцію процесів проліферації, диференціації, старіння, апоптозу через модулювання численних сигнальних шляхів, метаболічних реакцій тощо. Крім того, тяжкість патологічного стану залежатиме від ступеня дисбалансу між окиснювальними процесами і функціонуванням систем антиоксидантного захисту. Отже, не викликає сумнівів те, що тонкий баланс між молекулами-окисниками і молекулами-відновниками є важливим інструментом регуляції клітинної активності, передання клітинних сигналів та генної експресії тощо [2, 6, 39, 62, 64].

На сьогодні не викликає сумнівів важлива роль ліпопротеїнових часток (ліпопротеїнів низької (ЛПНГ), дуже низької (ЛПДНГ) та високої (ЛПВГ) густини) у розвитку патології серцево-судинної системи, в першу чергу атеросклерозу. Водночас, порівняно з ЛПДНГ і ЛПНГ, роль ЛПВГ вивчено недостатньо. Зокрема, згідно із сучасними уявленнями, якісна характеристика ЛПВГ,

пов'язана з асоційованими з ними білковими молекулами (апобілками, ферментами, ліпід-транспортуючими білками тощо), набагато важливіша порівняно з їх кількістю в циркуляції [25]. Серед ферментів, асоційованих з ЛПВГ (лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, глутатіон-селенопероксидаза, ліпопротеїн-асоційована фосфоліпаза А₂) важливе місце посідає параоксоназа (ізоформи -1 і -3), потужний антиокиснювальний фермент, який робить значний внесок у формування антиатерогенних властивостей цих часток, а також бере участь і у захисті самих ліпопротеїнових часток. Враховуючи важливість змін ЛПВГ за різних патологічних станів серцево-судинної системи, аналіз активності параоксонази може бути важливим для діагностики та оцінки ефективності лікування цих захворювань.

Загальна характеристика параоксонази

Параоксоназа (PON) (EC 3.1.8.1) – це фермент із родини гідролаз, яка відіграє важливу роль у захисті організму людини і тварин від оксидантного стресу. Вперше цей фермент ідентифікували в 1946 р. у сироватці крові тварин і назвали параоксоназою з огляду на його здатність гідролізувати параоксон (О,О-діетил-О-(п-нітрофеніл)-фосфат), метаболіт інсектициду паратіону. Окрім Р-О-зв'язку у фосфорорганічних сполуках, параоксоназа здатна гідролізувати також С-О-зв'язки в ароматичних ефірах карбонових кислот, переважно арилацетатах [3, 10, 14, 26, 27, 51].

Кучменко Олена Борисівна, д. біол. н., пров. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. +380 (44) 275-95-55.
E-mail: kuchmeh@yahoo.com

Геном людини містить три гени параоксонази, які виникли в результаті генної дуплікації; вони розташовані на довгому плечі хромосоми 7q21-q22 і мають 65 % подібності за нуклеотидною послідовністю і 70 % подібності за амінокислотною послідовністю білків. PON виникли в процесі еволюції дуже рано та присутні у багатьох організмах – від безхребетних до ссавців. Вважають, що на протигагу ферментам, що з'явилися еволюційно пізніше, «старі» ферменти мають ширшу субстратну специфічність. Продукти генів – ізоформи ферменту PON1, PON2 і PON3 – мають у своїй структурі по три цистеїнові залишки, два із яких (Cys41 і Cys351) утворюють міжмолекулярні дисульфідні зв'язки,

Таблиця 1

Особливості типів активності в різних форм PON [3, 14]

Фермент	Лактоназна активність	Гідроліз ліпідних перекисів	Естеразна активність
PON1	Так	Так	Так
PON2	Так	Так	Ні
PON3	Так	Так	Ні

визначаючи конформаційну стабільність, тоді як Cys284 обумовлює їх антиоксидантну активність. Ізоформи розрізняються за активністю, тканиною локалізацією і функціональною роллю (табл. 1, 2) [3, 10, 14, 15, 26, 29, 38, 51]. Так, PON1 і PON3 асоціюються з ЛПВГ, PON3 ідентифікується також у печінці, нирках; PON2 є вну-

Таблиця 2

Характеристика ефектів ізоформ параоксонази – PON1 і PON2 [3, 24, 26, 35, 45, 52, 65]

Ізоформи ферменту, поліморфізми, варіанти генотипів	Ефекти
PON1 Q192R (Gln/Arg) QQ (алель Q успадковується домінантно)	↓↓ гідроліз параоксону ↑↑ гідроліз нейротоксичних фосфорорганічних сполук ↑↑ арилестеразна, лактоназна активність ↑↑ гідроліз ліпідних перекисів ↓↓ окиснені ЛПНГ ↓ активність щодо гомоцистеїн-тіолактону ↑ здатність метаболізувати окиснений пальмітоїл-арахідоноїл-фосфатидилхолін (первинний прозапальний продукт окиснення ЛПНГ)
QR	Частіше трапляється в пацієнтів із ЦД 2-го типу ↑ здатність метаболізувати окиснений пальмітоїл-арахідоноїл-фосфатидилхолін (первинний прозапальний продукт окиснення ЛПНГ)
RR (алель R успадковується домінантно)	↑↑ гідроліз параоксону ↓↓ гідроліз нейротоксичних фосфорорганічних сполук ↓↓ гідроліз ліпідних перекисів ↑ схильність до розвитку серцево-судинних захворювань ↑ активність щодо гомоцистеїн-тіолактону частіше трапляється в пацієнтів із ЦД 2-го типу більш атерогенний ліпідний статус ↑ систолічний артеріальний тиск ↓ здатність метаболізувати окиснений пальмітоїл-арахідоноїл-фосфатидилхолін (первинний прозапальний продукт окиснення ЛПНГ)
L55M (Leu/Met) LL	↑ активність щодо гомоцистеїн-тіолактону більш резистентні до інсуліну ↑ артеріальний тиск надлишкова маса тіла ↑ ТГ, ↓ холестерин ЛПВГ ↑ ризик розвитку серцево-судинних захворювань асоціюється з розвитком діабетичної ретинопатії
MM	Більш ефективний захист ЛПНГ за умов <i>in vitro</i> від Cu ²⁺ -індукованої окиснювальної модифікації ↓ активність щодо гомоцистеїн-тіолактону
PON2 A148G (Ala/Gln) GG	↑ гіперглікемії в осіб з інсулінонезалежним ЦД
C311S (Cys/Ser) CC (алель C успадковується домінантно)	Асоціюється з атеротромботичними подіями
SS	↓ лактоназна активність ↑ ризик розвитку серцево-судинних захворювань

трішньоклітинною ізоформою, зв'язаною з клітинними мембранами. Параоксоназна активність у більшому ступені характерна для PON1, арилестеразна і лактоназна активності виявляються у всіх ізоформ. Із них найбільш дослідженою на сьогодні є PON1.

Нативними субстратами для всіх ізоформ можуть бути аліфатичні й ароматичні лактони (циклічні складні ефіри), продукти окиснення поліненасичених жирних кислот тощо. Крім гідролізу лактонів, параоксоназа каталізує зворотну реакцію лактонізації γ - і σ -гідроксикарбонових кислот. Досить ефективно за участю параоксонази метаболізуються й екзогенні лактони, що надходять до організму у складі харчових продуктів, харчових домішок, лактоновмісних лікарських засобів (наприклад статинів).

Ізоформа PON1

PON1 є глікопротеїдом (38–45 кДа), димерна структура якого стабілізується іонами Ca^{2+} . У кровоплинні молекула PON1 асоційована переважно з ЛПВГ, хоча невелика частина (до

5 %) може бути зв'язаною з хіломікронами та ЛПДНГ (але не з ЛПНГ). Одним із факторів індивідуальних та міжпопуляційних відмінностей за активністю ферменту є поліморфізм гена. Ген PON1 має в ділянці кодування дві генетично детерміновані поліморфні ділянки (рис. 1):

– мутація в кодоні 192 приводить до амінокислотної заміни глутаміну на аргінін (позначається як 192Gln(Q)/Arg(R) або Q192R) (див. рис. 1А) і модулює каталітичну активність залежно від типу субстрату, що гідролізується (найвищу арилестеразну і лактоназну активність спостерігають у осіб з генотипом 192/QQ; за вмістом білка алози RR і QQ відрізняються майже в 15 разів); носії 192Q (дикий тип) алеля більш активні щодо таких субстратів, як зарин, зоман і діазоксон, порівняно з параоксоном та хлорпірифосом, які більш ефективно гідролізуються при носійстві алеля 192L [26, 31];

– мутація в позиції 55, що приводить до заміни лейцину на метіонін 55Leu(L)/Met(M) або L55M (див. рис. 1А) і обумовлює варіабельність

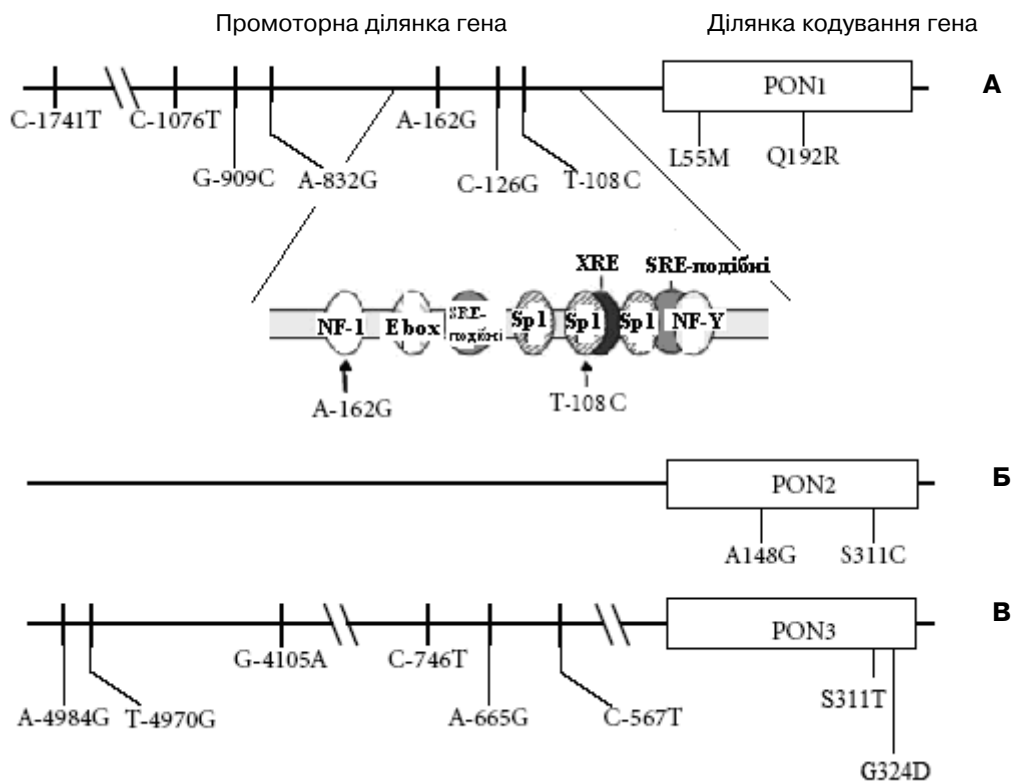


Рис. 1. Схематичне зображення розташування найбільш досліджених поліморфних локусів генів PON1, PON2, PON3; NF-1 (nuclear factor-1), NF-Y (nuclear factor-Y) [14, 20].

концентрації ферменту (в осіб, що мають Leu у положенні 55, концентрація PON1 у сироватці вища, фермент більш стабільний та стійкий до протеолізу) [27, 28, 31].

У промоторній ділянці гена PON1 також було ідентифіковано поліморфні ділянки (див. рис. 1): –108/107(C/T), –126(G/C), –162(G/A), –832/824(G/A), –909/907(C/G), –1076(T/C), –1741(T/C) (рис. 1A). В осіб з поліморфізмами –108(C/T), –909(C/G) і –909(C/G) спостерігали зростання експресії гена вдвічі, поліморфізм –108(C/T) вносить 23–24 % варіації в параоксоназну активність (максимальна концентрація і активність ферменту в осіб з генотипом –108/CC).

Поліморфізми також ідентифіковано і в 3'-нетрансльованому регіоні (3'UTR) гена PON1. Так, заміна алеля С на Т у SNP rs3735590 у 3'UTR гена PON1 призводить до порушення зв'язування мікроРНК-616 з 3'UTR мРНК PON1. Наявність алеля С асоціюється зі зниженою експресією гена PON1; порівняно з носіями генотипу CC особи з генотипами СТ і ТТ мають низький рівень ризику розвитку інсульту, оскільки наявність цих генотипів асоціюється зі зменшенням товщини комплексу інтима – медіа сонних артерій (товщина інтима – медіа сонних артерій – важливий маркер розвитку атеросклерозу та незалежний предиктор розвитку серцево-судинної патології). Заміна алеля С на Т у rs3735590 призводить до зниження афінності мікроРНК-616 до сайту зв'язування в 3'UTR мРНК, що спричиняє активацію експресії гена PON1. Цей факт може свідчити про протективний ефект алеля Т за розвитку атеросклерозу. Продемонстровано, що профіль мікроРНК у ЛПВГ пацієнтів із родинною гіперхолестеринемією відрізняється від такого у здорових осіб. МікроРНК-616 – це одна з мікроРНК, що переноситься ЛПВГ у пацієнтів з атеросклерозом. Тому ендогенні мікроРНК-616 можуть регулювати експресію PON1 у пацієнтів з чинниками ризику розвитку серцево-судинної патології [47].

PON1 синтезується в печінці та секретується в кров. Механізм секреції – один із чинників впливу на рівень ферменту в крові. ЛПВГ взаємодіють з плазматичною мембраною гепатоцитів опосередковано через скевенджер-рецептор SR-BI. PON1 з мембрани гепатоцита переноситься на ЛПВГ, зв'язуючись з апоА-I. Проте фермент не є фіксованим компонентом ЛПВГ і може транспортуватися на плазматичні мембрани клітин, особливо в процесі рецептор-опосередкованого

транспорту холестерину із ендотеліальних або гладеньком'язових клітин [5, 20, 26].

На рівень генної експресії та модуляцію активності готового продукту гена PON1 можуть впливати багато факторів навколишнього середовища, зокрема фізичні навантаження, куріння, зловживання алкоголем, застосування лікарських засобів, дієтичні особливості харчування [3, 20, 42]. Так, поліфеноли рослинних продуктів, червоного вина (кверцетин, катехін), флавоноїди гранатового соку, компоненти зеленого чаю, каротиноїди (лікопен, β-каротин), вітаміни (А, С), помірні дози алкоголю сприяють зростанню як експресії гена, так і активності PON1. Ацетилсаліцилова кислота, деякі статини (аторвастатин, симвастатин), фенофібрат, рослинні олії (особливо ті, в яких домінує олеїнова кислота – оливкова олія) сприяють зростанню активності PON1 (особливо в осіб з 192/RR), тоді як вживання харчових продуктів з високим умістом холестерину, окиснених жирів, вищих трансненасичених жирів, а також компоненти сигаретного диму, деякі антибіотики з групи амфеніколів і макролідів, холінергічний мускариновий антагоніст атропін, деякі фібрати і статини, окиснений глутатіон, великі дози фолевої кислоти та вітаміну В12 зменшують активність PON1 [3, 14, 20, 42, 72]. Розглянемо механізм дії деяких із них. У досліджах *in vitro* на культурі клітин HepG2 продемонстровано можливість активації експресії гена PON1 в 2,5 рази під впливом симвастатину. Ця активація можлива за наявності поліморфізму –108(C/T). Зазначена ділянка також необхідна для активаційного впливу транскрипційного фактора SREBP2 (SRE (sterol-regulatory element)-binding protein 2), що тісно пов'язаний з метаболізмом холестерину та активується в клітинах HepG2 при впливі статинів. SREBP2 зв'язується з ділянкою ДНК, гомологічною SRE, дві з яких ідентифіковано в статин-чутливому регіоні промоторної ділянки гена PON1 (див. рис. 1). SREBP2 може зв'язуватися з промоторною ділянкою PON1 тільки в комбінації з Sp1, який є його коактиватором. Це важливо, оскільки поліморфізм –108(C/T) перебуває в сайті зв'язування Sp1. Показано, що інкубація клітин HepG2 з окисненим 1-пальмітоїл-2-арахідоноїл-sn-гліцеро-3-фосфорилхоліном та модифікованими ЛПНГ затримує утворення мРНК PON1 [20].

Деякі поліфеноли (кверцетин, нарингенин) можуть впливати не тільки на активність PON1, а й на експресію гена PON1. Кверцетин і нарингенин індукують активність гена PON1 у клітинах

HuH-7 у концентраціях, які дорівнюють тим, що надходять *in vivo* до організму при споживанні дієти, багатой на поліфенол. Кверцетин і нарингенін діють як ліганди рецепторів AhR (*aryl hydrocarbon receptor*), що є транскрипційними факторами, які зв'язуються з XRE (xenobiotic responsive element). Надекспресія AhR приводить до зростання індукції гена *PON1* під дією поліфенолів. Специфічна взаємодія AhR і XRE-подібної послідовності в промоторній ділянці гена *PON1* необхідна для індукції експресії під впливом поліфенолів (див. рис. 1) [20]. Під дією поліфенолів гранатового соку (пунікалагін, галова кислота) відбувається активація експресії гена *PON2* у культивованих макрофагах, асоційована з активацією PPAR γ і AP-1. Подібно до цього в гепатоцитах під дією поліфенолів гранатового соку активується експресія гена *PON1* через шлях PPAR γ -PKA-цАМФ [14].

Незважаючи на те, що саме ЛПНГ транспортують α -токоферол до периферичних тканин, захист самих цих частинок від окиснення, очевидно, здійснюється за участю убіхінону (CoQ10). Такий спосіб захисту може бути біологічно найбільш доцільним, оскільки при цьому витрачається не есенціальний вітамін E, а убіхінон, який синтезується в організмі тварин [42, 43, 69]. Позитивну кореляцію спостерігають між вмістом убіхінону-10 (CoQ10) в ЛПВГ і активністю PON1 [13].

Генетичні варіанти ферменту параоксонази обумовлюють індивідуальну варіабельність реакції організму на чужорідні сполуки – пестициди, лікарські засоби, забруднення. При популяційних дослідженнях продемонстровано фенотипи з низькою (55/MM і 192/QQ) і високою (55/LL і 192/RR) активністю щодо параоксону. Діти до 2 років з гомозиготним генотипом 192/QQ украй сприйнятливі до токсичної дії деяких фосфорорганічних сполук [3].

Зниження активності PON1 призводить до підсилення оксидантного стресу в організмі та бере участь у розвитку багатьох мультифакторних захворювань. Параоксоназна активність корелює з показниками інтенсивності ПОЛ. PON1 гідролізує гідроперекиси фосфоліпідів, окиснені ефіри холестерину, альдегідне ядро фосфатидилхоліну; разом із супероксиддисмутазою (СОД) і каталазою руйнує до 25 % перекису водню. Гідролізуючи пероксили ліпідів, PON1 сприяє елімінації окиснених ЛПНГ, інгібуванню біосинтезу холестерину і стимуляції ЛПВГ-опосередкованого виходу холестерину із

макрофагів, перешкоджаючи акумуляції холестерину і оксистеролів у клітинах. За присутності значної кількості PON1, асоційованої з ЛПВГ, спостерігають індукцію формування лізофосфатидилхоліну в макрофагах, що сприяє зв'язуванню ЛПВГ з макрофагами та апоА-I-опосередкованому транспорту холестерину. Шляхом запобігання утворенню окиснених ЛПНГ PON1 зменшує стимульовану окисненими ЛПНГ індукцію утворення MCP-1 (monocyte-chemotactic protein-1) ендотеліальними клітинами, що запобігає взаємодії моноцитів з ендотеліальними клітинами на ранніх стадіях атеросклеротичного процесу. Крім того, саме PON1 перешкоджає диференціюванню моноцитів у макрофаги, захопленню ними окиснених ЛПНГ і перетворенню останніх на пінисті клітини (рис. 2). Цей ізофермент сприяє регресії атеросклеротичних бляшок завдяки естеразному гідролізу в них окиснених ліпідів [3, 14, 20, 25, 26, 29, 30, 52, 66, 72].

Окиснювальна модифікація ЛПНГ у стінках судин, залучена до патофізіологічного механізму розвитку атеросклерозу, інгібується антиатерогенними ЛПВГ. PON1, яка зв'язана через гідрофобні N-домени з апобілками ЛПВГ (апоА-I, апоА-II, апоЕ, апоJ), бере безпосередню участь у цьому процесі. Крім того, PON1 захищає власне самі ЛПВГ від надмірної ліпідної пероксидації та разом із лецитин/холестерин-ацилтрансферазою, ліпопротеїн-асоційованою фосфоліпазою A₂ (ацетилгідролазою тромбоцит-активаційного фактора) і глутатіонпероксидазою визначає антиоксидантні, протизапальні та антиатерогенні властивості ЛПВГ [5, 49].

За розвитку імунопатологічних станів у циркуляції ідентифікуються антитіла до PON1. Імунореактивність на PON1 виявляється також і в атероматозних бляшках.

Зв'язок PON1 з ЛПВГ значно стимулює ліполактоназну, але в меншому ступені – арилестеразну і параоксоназну активність. У досліджах *in vitro* продемонстровано, що PON1, асоційована з апоЕ (апоЕ-3, апоЕ-4), менш стабільна і має в 10 разів меншу лактоназну активність, меншу здатність до індукції антиатерогенних властивостей порівняно з PON1, яка зв'язана з апоА-I [3].

Вважають, що захисний ефект ЛПВГ проти пероксидації ліпідів більш тривалий порівняно з дією антиоксидантних вітамінів. Проте за недостатнього захисту з боку ендо- і екзогенних

антиоксидантів параоксоназна активність у сироватці крові може інактивуватися цитотоксичними перекисами ліпідів при їх акумуляції [3].

PON1 розглядають як кардіопротекторний фермент. Визначення рівня активності ферменту може бути використано як діагностичний тест для оцінки ризику розвитку серцево-судинної патології, за розвитку якої вміст ферменту та рівень його активності в плазмі крові значно знижуються, що призводить до підсилення атерогенезу. Як параоксоназна, так і арилестеразна активність позитивно корелює з умістом холестерину ЛПВГ і апоА-I та негативно – з рівнями загального холестерину і апоВ. Вважають, що відношення апо/PON1 може бути кращим індикатором атерогенності, ніж відношення загальний холестерин/холестерин ЛПВГ [3, 48].

Знижений рівень ферментної активності PON1 виявляють у пацієнтів, що перенесли інфаркт міокарда, причому зниження активності

й концентрації спостерігається протягом 2 год після початку симптомів нападу і залишається на такому ж рівні протягом 1,5 міс [48].

PON1 утворює комплекс з ферментом мієлопероксидазою, що також є ЛПВГ-асоційованим. PON1 частково інгібує активність мієлопероксидази, тоді як остання здатна інактивувати PON1, окиснюючи залишок тирозину-71, що призводить до порушення зв'язку з молекули ферменту з ЛПВГ. У пацієнтів з гострим коронарним синдромом реєструють зростання відношення мієлопероксидаза/PON1, що може використовуватися як предиктор розвитку цього патологічного стану [33, 60].

Параоксоназний і арилестеразний типи активності PON1, що визначаються в сироватці крові паралельно, підвищують інформативність такого тесту. Зниження обох типів активності ферменту вказує на наявність оксидантного стресу в організмі і може слугувати маркером

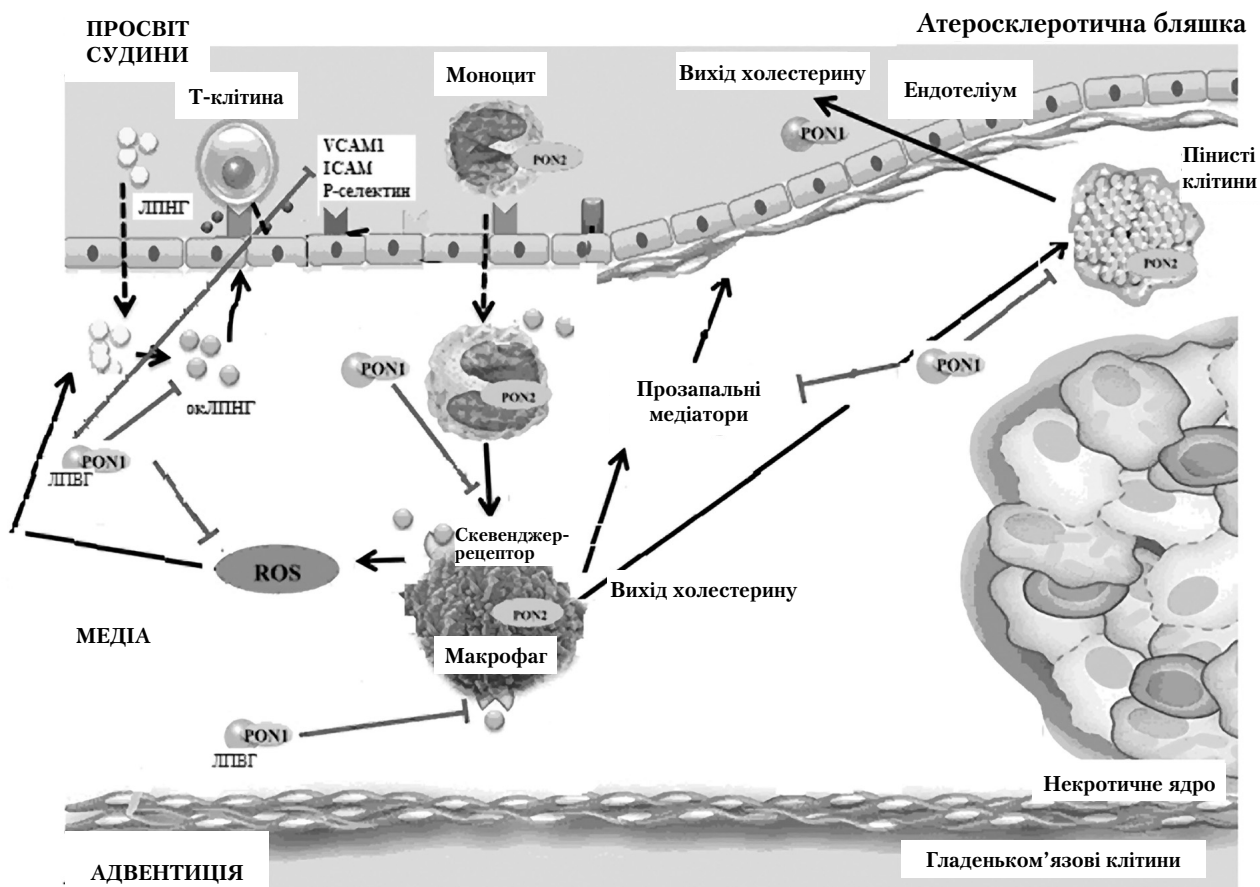


Рис. 2. Можливий механізм розвитку атеросклеротичного процесу та ролі в ньому PON1 і PON2 [26].

прогнозу розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) [3]. Деякі автори вважають, що саме активність та вміст ферменту може бути більш важливим фактором детермінації розвитку серцево-судинних захворювань порівняно з генетичними варіантами гена цього ферменту [48].

PON1 також бере участь в елімінації хімічно активного і токсичного тіоефіру гомоцистеїну – гомоцистеїн-тіолактону. Зв'язуючись з ϵ -аміногрупами лізину білків крові та тканин, гомоцистеїн-тіолактон змінює властивості білків, спричиняючи їх агрегацію, індукуючи загибель клітин ендотелію, модифікацію фібриногену, затримуючи лізис тромбів та підвищуючи ризик розвитку тромбозу. Вважають, що N-гомоцистеїнізовані білки, наявність яких характерна для атеросклерозу, ідентифікуються у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та інсультом як автоімунна відповідь. Активність PON1 щодо гомоцистеїн-лактонів негативно корелює зі ступенем N-гомоцистеїнування білків [3, 26, 41, 42, 56, 57, 72].

PON1 може впливати на ефективність антиромботичної терапії клопідогрелем, оскільки PON1 залучений до процесів біотрансформації цього лікарського засобу у фармакологічно активні тіолові метаболіти. Показано, що маркери активації тромбоцитів були вищими в носіїв генотипу PON1 Q192Q порівняно з особами, які мають у генотипі один або два алелі R тільки в пацієнтів, що адекватно реагують на терапію клопідогрелем [21, 68].

У пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом (ЦД) арилестеразний, параоксоназний та лактоназний типи активності PON1 нижчі порівняно зі здоровими особами. До таких змін може призводити підвищений рівень глюкози в крові, яка сприяє окисненню або глікозилюванню ЛПВГ. За умов гіперглікемії спостерігають інактивацію PON1 із-за дисоціації зв'язку з ЛПВГ. Дефекти функціонування ЛПВГ за розвитку ЦД 2-го типу можуть бути однією з важливих причин зростання ризику виникнення серцево-судинної патології. Так, ЛПВГ-опосередкований транспорт холестерину з макрофагів зменшується зі зниженням активності PON1, що асоціюється зі зростанням вмісту глікозилюваного гемоглобіну в пацієнтів з ЦД 2-го типу [55, 61]. Зниження активності ферменту розцінюють як чинник схильності до розвитку атеросклерозу і судинних ускладнень у осіб з ЦД обох типів, а також у осіб з дисліпопротеїнемією [3, 35, 52]. Крім того,

зниження активності PON1 у осіб з ЦД 2-го типу пов'язують з можливим зчепленням генів PON1 і PGD (піруватдегідрогенази), розташованих поруч на хромосомі 7.

Поліморфізми PON1 Q192R та –T108C достовірно асоціюються зі зростанням ферментної активності (особливо в носіїв генотипів 192QQ і –108TT) і вмісту ферменту (особливо в носіїв генотипів –108TT). У пацієнтів, які отримували фенофібрат (у дозі 160 мг/добу протягом 12 тиж), разом зі зменшенням вмісту атерогенних ліпідів (загального холестерину, тригліцеридів, окиснених ЛПНГ) спостерігали зростання вмісту антиатерогенних ліпідів та вмісту й активності PON1 [58].

У носіїв генотипу PON1 192RR ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) на 80 % вищий порівняно з особами з іншим генотипом за PON1. Асоціація цього поліморфізму з поліморфізмом гена ангіотензинперетворювального ферменту ACE 8GG призводить до ще більшого зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань [53].

У пацієнтів з ІХС носійство алеля 192R по гену *PON1* зменшує активність PON1 порівняно з особами, які мають алель Q192, що дозволяє розглядати активність PON1 разом з іншими факторами ризику розвитку атеросклерозу (оксидантний стрес, атерогенний ліпідний профіль, генетичний поліморфізм тощо) в диференційному підході до діагностики та лікування ІХС [1].

У пацієнтів з АГ частота носійства генотипу 192RR в 4 рази вища порівняно зі здоровими особами, що дозволяє вважати цей поліморфізм одним із чинників ризику розвитку гіпертонічної хвороби [50].

Показана наявність достовірної асоціації алеля 192R PON1 з ризиком розвитку спазму вінцевих судин [37]. PON1 може бути залучена також до розвитку атеросклерозу церебральних артерій [70].

Поліморфізм гена *PON1* Q192R може відігравати роль у механізмах розвитку хронічної ниркової недостатності та серцево-судинних захворювань, особливо в жінок. Так, у дослідженні [34] продемонстровано, що в жінок-носіїв генотипу 192QQ спостерігають меншу активність PON1, вони мають більший ризик розвитку альбумінурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Також продемонстровано зв'язок між зниженням активності PON1 та погіршенням функціонування нирок [44].

Показано, що функціональний поліморфізм Q192R гена *PON1*, що приводить до зменшення активності ферменту, асоціюється зі зростанням ризику розвитку формування бляшок у сонній артерії в пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) і може бути використаний як біомаркер ризику розвитку порушень функціонування серцево-судинної системи в пацієнтів з РА [17, 36, 40, 54]. Крім того, продемонстровано, що поліморфізм гена *PON1* L55M (55MM генотип) асоціюється з ризиком розвитку РА [32], а зниження активності *PON1* асоціюється зі зростанням рівня фактора некрозу пухлини α у пацієнтів із цим захворюванням [59]. Порушення антиоксидантної функції ЛПВГ, пов'язаної з *PON1*, незалежно від вмісту в них холестерину, може бути причиною розвитку в пацієнтів з РА патології серцево-судинної системи [16].

Поліморфізм гена *PON1* L55M асоціюється з розвитком АГ у пацієнтів з системним червоним вовчаком [11]. Крім того, в пацієнтів із системним червоним вовчаком зниження активності *PON* асоціюється з розвитком нефриту [19].

Ізоформа PON2

PON2 – це внутрішньоклітинний фермент, зв'язаний з клітинними мембранами. *PON2* виявляється в клітинах ендотелію і гладенької мускулатури, макрофагах, клітинах серця, легень, печінки, шлунково-кишкового тракту, плаценти, нирок, мозку. Ця ізоформа також має антиатерогенні властивості: забезпечує захист від продуктів ПОЛ, модулюючи властивості циркулюючих ліпопротеїнів, змінює ступінь окиснення модифікованих ЛПНГ, інгібує їх здатність індукувати хемотаксис моноцитів. Здатність цього ферменту змінювати властивості ліпопротеїнів може бути опосередкована через їх взаємодію з різними типами клітин. Крім того, *PON2* специфічно знижує вивільнення супероксидного аніон-радикалу із внутрішніх мембран мітохондрій, не впливаючи при цьому на експресію цитохрому с і СОД, запобігає надмірному утворенню внутрішньоклітинних АФК. Зростання експресії гена *PON2* має адаптивне значення за умов оксидантного стресу, оскільки функціонує як компенсаторний механізм локального захисту клітин від пошкоджувальної дії АФК. Проте надмірно тривалий оксидантний стрес здатен знижувати експресію мРНК *PON2* у стінках сонної артерії, особливо поблизу бляшок [3, 23, 26]. Зниження активності та вмісту *PON2* залежить не

тільки від тривалості, а й від ступеня оксидантного стресу.

PON2 запобігає акумуляції тригліцеридів у макрофагах через інгібування мікросомальної діацилгліцерол-ацилтрансферази 1, ключового ферменту синтезу тригліцеридів. Надекспресія *PON2* виявляє захисний ефект при розвитку стресу ендоплазматичного ретикулуму та індукованого ним апоптозу [26, 66, 67, 71].

PON2 взаємодіє з Fe-S-білком Піске комплексу III (убіхінол-цитохром с-оксидоредуктази) ланцюга транспорту електронів у внутрішній мембрані мітохондрій. Показано, що *PON2* прямо зв'язується з бічним ланцюгом молекули коферменту Q10 у Ca^{2+} -залежний спосіб. Відомо, що близько 32 % молекул коферменту Q10 у мітохондріях асоційовані з мембранними білками, і ця частка зростає у видів з більш тривалим періодом життя. Можливо, одним із пояснень цього є пригнічення утворення супероксидного аніон-радикалу, кількість якого обернено залежна від кількості зв'язаного з білками коферменту Q10. Дефіцит *PON2* призводить до розвитку дисфункції мітохондрій. Викид АФК з мітохондрій може сприяти розвитку оксидантного стресу в системі кровоплину і окиснювальній модифікації ліпопротеїнових часток [22, 67].

PON2 відіграє важливу роль у передачі сигналу від інсуліну в гепатоцитах – дефіцит *PON2* асоціюється з інсулін-опосередкованим фосфорилуванням IRS-1 (insulin receptor substrate-1), що затримує передавання сигналу від інсуліну в інсулін-чутливих тканинах у відповідь на дію різних впливів, зокрема оксидантного стресу [12].

Мутація в гені *PON2* у кодоні 148, що зумовлює заміну аланіну на глютамін (A148G), призводить до підсилення гіперглікемії в осіб з інсуліно-незалежним ЦД (див. рис. 1Б) [3].

Поліморфізм гена *PON2*, пов'язаний з мутацією в кодоні 311, що призводить до заміни цистеїну на серин (C311S) (див. рис. 1Б), асоціюється в осіб-носіїв алеля S зі зниженою лактоназною активністю і підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [3]. Поліморфізм гена *PON2* C311S пов'язаний зі змінами глікозилування самого ферментного білка, що своєю чергою впливає на лактоназну активність. АГ, холестерин ЛПВГ та наявність алеля 311C гена *PON2* незалежно асоціюються з атеротромботичними подіями [18].

В осіб, у генотипі яких поєднуються алелі *PON1/192R* і *PON2/S*, спостерігають незалежне

від ліпідного профілю зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань. За наявності в генотипі окремих алелів PON2/C311S і PON1/Q192R зростає ризик розвитку спорадичного аміотрофічного латерального склерозу при дії певних хімічних речовин; поєднання алелів PON2/S і апоЕ4 може провокувати розвиток судинної деменції, хвороби Альцгеймера [3].

Ізоформа PON3

Продукт експресії гена *PON3* у людини ідентифікується в плазмі крові, а також в печінці, нирках. Як і ізоформа PON1, PON3 пов'язана з ЛПВГ та захищає їх від окиснювальної модифікації. Ізоформа PON3 ефективно каталізує гідроліз різних лактонів, зокрема статинів (ловастатин використовують як селективний субстрат для оцінки PON3 у тканинах і клітинних лізатах). На противагу PON2, експресія гена якого підсилюється у відповідь на дію чинників, що провокують розвиток оксидантного стресу, експресія гена *PON3* при цьому залишається без змін або знижується [3, 26]. PON3 сприяє зменшенню вмісту в аорті MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) і пригніченню утворення атеросклеротичних бляшок, а також зменшенню рівня гормону підшкірної жирової клітковини лептину, що може відігравати роль у запобіганні розвитку ожиріння [3, 26].

Мутації в кодоні 311 гена *PON3* (зумовлює заміну серину на треонін (S311T)) та в кодоні 324 (зумовлює заміна гліцину на аспарагінову кислоту (G324D)) пов'язані зі зміною каталітичної активності ферменту (див. рис. 1B) [3].

Надекспресію PON3 реєструють у різних пухлинах людини. PON3 прямо взаємодіє з коферментом Q10 та зменшує кількість убісеміхінону, що призводить до зростання резистентності клітини до індукції загибелі. Локалізуючись в ендоплазматичному ретикулумі й мітохондріях, PON3 перешкоджає розвитку апоптозу у відповідь на пошкодження ДНК або на інші внутрішні стимули, але не на зовнішні [46].

Цікавою фізіологічною функцією всіх трьох ізоформ параоксоназ є їхня здатність завдяки наявності лактоназної активності гідролізувати та інактивувати бактеріальні фактори quorum sensing (QS) (наприклад, N-ацилгомосерин-лактони), які секретуються грам-негативними бактеріями для регуляції формування біофільма та секреції вірулентних факторів. PON2 має найвищу активність щодо знешкодження факторів QS.

Ця функція параоксоназ вказує на можливість функціонування цих ферментів як компонентів системи природженого імунітету [3, 26, 42, 63].

Таким чином, на сьогодні параоксоназа – це один із класів ферментів, що активно досліджується та відіграє важливу антиокиснювальну роль як на рівні клітини, так і ліпопротеїнової частки в циркуляції крові. Антиокиснювальні та антиатерогенні властивості ЛПВГ визначаються наявністю ферменту параоксонази, що пов'язана з ними. Параоксоназа метаболізує широкий спектр субстратів, зокрема фосфорорганічні сполуки, ендогенні метаболіти (атерогенний тіолактон L-гомоцистеїну), різноманітні лікарські засоби (статици, глюкокортикоїди, антитромботичні засоби), quorum-sensing-фактор *Pseudomonas aeruginosa* тощо. Велика кількість фармакологічних засобів, компонентів продуктів харчування, а також особливості життєдіяльності кожної окремої людини впливатимуть на експресію гена параоксонази та активність ферменту.

Отже, ізоферменти параоксонази в організмі виявляють детоксикаційну, антиоксидантну, антиатерогенну, протизапальну, антисклеротичну і кардіопротекторну дію, а також беруть участь у функціонуванні імунної системи організму. Враховуючи важливість функцій, які виконує цей фермент, та залучення його до розвитку різних патологічних станів організму, фармакогеномні взаємодії між параоксоназою та різними факторами, здатними впливати на експресію гена та активність ферменту, можуть стати основою для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до профілактики і лікування серцево-судинних захворювань.

Таким чином, на нашу думку, згідно із сучасними підходами до оцінки ризику розвитку серцево-судинних захворювань – атеросклерозу, ІХС, гіпертонічної хвороби тощо – можна рекомендувати введення у схему обстеження пацієнтів аналізу ферментної активності параоксонази з урахуванням особливостей будови гена (наявності певних поліморфізмів) та епігенетичної регуляції експресії гена, зокрема за допомогою мікроРНК.

Література

1. Войтович А.Н., Богданова М.А., Смирнов Б.И. и др. Нарушения липидного обмена, активность параоксоназы 1 и полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6. – С. 34–41.
2. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Генетическая регуляция активности антиоксидантных ферментов. Генетически обусловленный дефицит ферментов антиокислительной

- защиты // Успехи современной биологии.– 2009.– Т. 129, № 5.– С. 440–453.
3. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Параоксоназа: молекулярно-генетические аспекты и клиническое значение // Успехи современной биологии.– 2012.– Т. 132, № 3.– С. 282–296.
4. Коробов Г.А., Сазонова М.А., Собенин И.А., Постнов А.Ю. Ишемическая болезнь сердца: регулирование с помощью микроРНК // Кардиологический вестник.– 2011.– Т. VI, № 2.– С. 5–9.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология.– 2000.– Т. 40.– № 7.– С. 48–61.
6. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.В. Редокс-регуляция клеточных функций // Биохимия.– 2007.– Т. 72, Вып. 2.– С. 158–174.
7. Хуанг Й., Цанг Д.Л., Ксюе Л.Ю. и др. Молекулярные функции малых регуляторных некодирующих РНК // Биохимия.– 2013.– Т. 78, вып. 3.– С. 303–313.
8. Шевелев А.Я., Каширина Н.М., Руткевич П.Н. и др. РНК-интерференция: система тестирования эффективности мишеней // Кардиологический вестник.– 2010.– Т. V, № 2.– С. 22–30.
9. Altenhofer S., Witte I., Teiber J.F. et al. One Enzyme, Two Functions PON2 Prevents Mitochondrial Superoxide Formation and Apoptosis Independent from its Lactonase Activity // J. Biological Chemistry.– 2013.– Vol. 285 (32).– P. 24398–24403.
10. Andersen H.R., Wohlfahrt-Veje C., Dalgard C. et al. Paraoxonase 1 polymorphism and prenatal pesticide exposure associated with adverse cardiovascular risk profiles at school age // PLoS ONE.– 2012.– Vol. 7 (5).– P. 36830.
11. Bahrehmand F., Vaisi-Raygani A., Ahmadi R. et al. Paraoxonase (PON1) 55 polymorphism and association with systemic lupus erythematosus // Iran J. Allergy Asthma Immunol.– 2013.– Vol. 12 (3).– P. 211–219.
12. Bourquard N., Carey J.Ng., Reddy S.T. Impaired hepatic insulin signalling in PON2-deficient mice: a novel role for the PON2/apoE axis on the macrophage inflammatory response // Biochem. J.– 2011.– Vol. 436 (1).– P. 91–100.
13. Brugè F., Bacchetti T., Principi F. et al. Olive oil supplemented with Coenzyme Q(10): effect on plasma and lipoprotein oxidative status // Biofactors.– 2012.– Vol. 38 (3).– P. 249–256.
14. Camps J., Garcia-Heredia A., Rull A. et al. PPARs in regulation of paraoxonases: control of oxidative stress and inflammation pathways // PPAR Research.– 2012.– article ID 6163371, 10 p.
15. Camps J., Marsillach J., Joven J. The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.– 2009.– Vol. 46 (2).– P. 83–106.
16. Charles-Schoeman Ch., Lee Yuen Yin, Grijalva V. et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis.– 2012.– Vol. 71 (7).– P. 1157–1162.
17. Charles-Schoeman C., Lee YY, Shahbazian A. et al. Association of Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activity with carotid plaque in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum.– 2013.– Vol. 65, No. 11.– P. 2765–2772.
18. Cozzi L., Campolo J., Parolini M. et al. Paraoxonase 1 L55M, Q192R and paraoxonase 2 S311C alleles in atherothrombosis // Mol. Cell Biochem.– 2013.– Vol. 374 (1–2).– P. 233–238.
19. Dasgupta S., Demirci F.Y., Dressen A.S. et al. Association analysis of PON2 genetic variants with serum paraoxonase activity and systemic lupus erythematosus // BMC Medical Genetics.– 2011.– Vol. 12.– P. 7.
20. Deakin S.P., James R.W. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I // Clinical Science.– 2004.– Vol. 107.– P. 435–447.
21. Debord J., Bollinger J.C., Harel M., Dantoine T. Temperature dependence of binding and catalysis for human serum arylesterase/paraoxonase // Biochimie.– 2013.– Vol. 97.– P. 72–77.
22. Devarajan A., Bourquard N., Hama S. et al. Paraoxonase 2 deficiency alters mitochondrial function and exacerbates the development of atherosclerosis // Antioxidant and Redox Signaling.– 2011.– Vol. 14 (3).– P. 341–351.
23. Devarajana A., Grijalva V.R., Bourquarda N. et al. Macrophage Paraoxonase 2 regulates calcium homeostasis and cell survival under Endoplasmic Reticulum stress conditions and is sufficient to prevent the development of aggravated atherosclerosis in Paraoxonase 2 deficiency/apoE/mice on a Western diet // Mol. Genet. Metab.– 2012.– Vol. 107 (3).– P. 416–427.
24. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. Paraoxonase and Atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2001.– Vol. 21.– P. 473–480.
25. Eren E., Yilmaz N., Aydin O. Functionally defective high-density lipoprotein and paraoxonase: a couple for endothelial dysfunction in atherosclerosis // Cholesterol.– 2013.– Article ID 792090, 10 p.
26. Farid A.S., Horii Y. Modulation of paraoxonases during infectious diseases and its potential impact on atherosclerosis // Lipids in Health and Disease.– 2012.– Vol. 11.– P. 92–101.
27. Flekac M., Škrha J., Zidkova K. et al. Paraoxonase 1 Gene Polymorphisms and Enzyme Activities in Diabetes Mellitus // Physiol. Res.– 2008.– Vol. 57.– P. 717–726.
28. Furlong C.E., Cole T.B., Jarvik G.P. et al. Pharmacogenomic considerations of the paraoxonase polymorphisms // Pharmacogenomics.– 2002.– Vol. 3 (3).– P. 341–348.
29. Gaidukov L., Rosenblat M., Aviram M., Tawfik D.S. The 192R/Q polymorphs of serum paraoxonase PON1 differ in HDL binding, lipolactonase stimulation, and cholesterol efflux // J. Lipid Res.– 2006.– Vol. 47.– P. 2492–2502.
30. Garcia-Heredia A., Marsillach J., Rull A. et al. Paraoxonase-1 Inhibits Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Metabolic Alterations and Apoptosis in Endothelial Cells: A Nondirected Metabolomic Study // Mediators of Inflammation.– 2013.– Article ID 156053, 9 p.
31. Ginsberg G., Neafsey P., Hattis D. et al. Genetic polymorphism in paraoxonase 1 (PON1): Population distribution of PON1 activity // J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.– 2009.– Vol. 12 (5–6).– P. 473–507.
32. Hashemi M., Moazeni-Roodi A.K., Fazaeli A. et al. The L55M polymorphism of paraoxonase-1 is a risk factor for rheumatoid arthritis // Genet. Mol. Res.– 2010.– Vol. 9 (3).– P. 1735–1741.
33. Huang Y., Wu Zh., Riwanto M. et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex // J. Clin. Invest.– 2013.– Vol. 123 (9).– P. 3815–3828.
34. Ichikawa K., Konta T., Emi M. et al. Genetic polymorphisms of paraoxonase-1 are associated with chronic kidney disease in Japanese women // Kidney Int.– 2009.– Vol. 76 (2).– P. 183–189.
35. Irace C., Cortese C., Fiaschi E. et al. The influence of PON1 192 polymorphism on endothelial function in diabetic subjects with or without hypertension // Hypertens Res.– 2008.– Vol. 31 (3).– P. 507–513.
36. Isik A., Koca S.S., Ustundag B. et al. Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis // Clin. Rheumatol.– 2007.– Vol. 26 (3).– P. 342–348.
37. Ito T., Yasue H., Yoshimura M. et al. Paraoxonase gene Gln192Arg (Q192R) polymorphism is associated with coronary artery spasm // Hum. Genet.– 2002.– Vol. 110 (1).– P. 89–94.
38. James R.W., Deakin S.P. The contribution of high density lipoprotein apolipoproteins and derivatives to serum paraoxonase-1 activity and function // Adv. Exp. Med. Biol.– 2010.– Vol. 660.– P. 173–181.
39. Kenneth E., Archer S.L. The role of redox changes in oxygen sensing // Respir. Physiol. Neurobiol.– 2010.– Vol. 174, No. 3.– P. 182–191.
40. Kerekes G., Szekanecz Z., Dér H. et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity // J. Rheumatol.– 2008.– Vol. 35 (3).– P. 398–406.

41. Kerkeni M., Addad F., Chauffert M. et al. Hyperhomocysteinemia, paraoxonase activity and risk of coronary artery disease // *Clin. Biochem.*– 2006.– Vol. 39 (8).– P. 821–825.
42. Kim D.S., Marsillach J., Furlong C.E., Jarvik G.P. Pharmacogenetics of paraoxonase activity: elucidating the role of high-density lipoprotein in disease // *Pharmacogenomics.*– 2013.– Vol. 14 (12).– P. 1495–1515.
43. Kontush A., Hübner C., Finckh B. Antioxidative activity of ubiquinol-10 at physiologic concentrations in human low density lipoprotein // *Biochimica et Biophysica Acta.*– 1995.– Vol. 1258 (2).– P. 177–187.
44. Kovács T.J., Harris S., Vas T.K. et al. Paraoxonase gene polymorphism and serum activity in progressive IgA nephropathy // *J. Nephrol.*– 2006.– Vol. 19 (6).– P. 732–738.
45. Lawlor D.A., Day I.N.M., Gaunt T.R. et al. The association of the PON1 Q192R polymorphism with coronary heart disease: findings from the British Women's Heart and Health cohort study and a meta-analysis // *BMC Genetics.*– 2004.– Vol. 5.– P. 17.
46. Li X., Zhang L., Chen X. et al. PON1 Q192R genotype influences clopidogrel responsiveness by relative platelet inhibition instead of on-treatment platelet reactivity // *Thromb. Res.*– 2013.– Vol. 132 (4).– P. 444–449.
47. Liu Mu-En, Liao Yi-Chu, Lin Ruey-Tay et al. A functional polymorphism of PON1 interferes with microRNA binding to increase the risk of ischemic stroke and carotid atherosclerosis // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 228.– P. 161–167.
48. Mackness B., Davies G.K., Turkie W. et al. Paraoxonase status in coronary heart disease. Are activity and concentration more important than genotype? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2001.– Vol. 21.– P. 1451–1457.
49. Manolescu B.N., Berteanu M., Cintează D. Effect of the nutritional supplement ALAnerv on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients // *Pharmacological Reports.*– 2013.– Vol. 65.– P. 743–750.
50. Marra M., Marchegiani F., Antonicelli R. et al. The PON1192RR genotype is associated with a higher prevalence of arterial hypertension // *J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 24 (7).– P. 1293–1298.
51. Martinelli N., Consoli L., Girelli D. et al. Paraoxonases: ancient substrate hunters and their evolving role in ischemic heart disease // *Adv. Clin. Chem.*– 2013.– Vol. 59.– P. 65–100.
52. Mastorikou M., Mackness M., Mackness B. Defective metabolism of oxidized phospholipids by HDL from people with type 2 diabetes // *Diabetes.*– 2006.– Vol. 55.– P. 3099–3103.
53. Mendonça M.I., Dos Reis R.P., Freitas A.I. et al. Human paraoxonase gene polymorphisms and coronary artery disease risk // *Rev. Port. Cardiol.*– 2008.– Vol. 27 (12).– P. 1539–1555.
54. Mohammadshahi M., Haidari F., Saei A.A. et al. Soy protein, genistein, and daidzein improve serum paraoxonase activity and lipid profiles in rheumatoid arthritis in rats // *J. Med. Food.*– 2013.– Vol. 16 (2).– P. 147–154.
55. Murakami H., Tanabe J., Tamasawa N. et al. Reduction of paraoxonase-1 activity may contribute the qualitative impairment of HDL particles in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.*– 2013.– Vol. 99 (1).– P. 30–38.
56. Perla-Kajan J., Jakubowski H. Paraoxonase 1 protects against protein N-homocysteinylolation in humans // *FASEB J.*– 2010.– Vol. 24.– P. 931–936.
57. Perla-Kajan J., Jakubowski H. Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism // *Amino Acids.*– 2012.– Vol. 43 (4).– P. 1405–1417.
58. Phuntuwate W., Suthisisang C., Koanantakul B. et al. Effect of fenofibrate therapy on paraoxonase1 status in patients with low HDL-C levels // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 196 (1).– P. 122–128.
59. Popa C., van Tits L.J., Barrera P. et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidant capacity in rheumatoid arthritis patients // *Ann. Rheum. Dis.*– 2009.– Vol. 68 (6).– P. 868–872.
60. Razavi A.E., Basati G., Varshosaz J., Abdi S. Association between HDL particles size and mieloperoxidase/paraoxonase-1 (MPO/PON1) ratio in patients with acute coronary syndrome // *Acta Medica Iranica.*– 2013.– Vol. 51 (6).– P. 365–371.
61. Savu O., Serafinceanu C., Grajdeanu I.V. et al. Paraoxonase lactonase activity, inflammation and antioxidant status in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Int. Med. Res.*– 2014.– Feb. 24.
62. Schafer F.Q., Buettner G.R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple // *Free radical Biology and Medicine.*– 2001.– Vol. 30, No. 11.– P. 1191–1212.
63. Schweikert E.-M., Devarajan A., Witte I. et al. PON3 is upregulated in cancer tissues and protects against mitochondrial superoxide-mediated cell death // *Cell Death Differentiation.*– 2012.– Vol. 19.– P. 1549–1560.
64. Shao D., Oka Sh., Brady Ch.D. et al. Redox modification of cell signaling in the cardiovascular system // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2012.– Vol. 52, N 3.– P. 550–558.
65. Shenhar-Tsarfaty S., Waiskopf N., Ofek K. et al. Atherosclerosis and arteriosclerosis parameters in stroke patients associate with paraoxonase polymorphism and esterase activities // *Eur. J. Neurol.*– 2013.– Vol. 20 (6).– P. 891–898.
66. Shih D.M., Lusic A.J. The roles of PON1 and PON2 in cardiovascular disease and innate immunity // *Curr. Opin. Lipidol.*– 2009.– Vol. 20 (4).– P. 288–292.
67. Simanski M., Babucke S., Eberl L., Harder J. Paraoxonase 2 Acts as a Quorum Sensing-Quenching Factor in Human Keratinocytes // *J. Investigative Dermatology.*– 2012.– Vol. 132.– P. 2296–2299.
68. Tselepis A.D., Tsoumani M.E., Kalantzi K.I. et al. Influence of high-density lipoprotein and paraoxonase-1 on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes receiving clopidogrel therapy // *J. Thromb. Haemost.*– 2011.– Vol. 9 (12).– P. 2371–2378.
69. Turunen M. Metabolism and function of coenzyme Q / M. Turunen, J. Olsson, G. Dallner // *BBA.*– 2004.– Vol. 1660 (1–2).– P. 177–199.
70. Ueno T., Shimazaki E., Matsumoto T. et al. Paraoxonase1 polymorphism Leu-Met55 is associated with cerebral infarction in Japanese population // *Med. Sci. Monit.*– 2003.– Vol. 9 (6).– P. 208–212.
71. Witte I., Altenhofer S., Wilgenbus P. et al. Beyond reduction of atherosclerosis: PON2 provides apoptosis resistance and stabilizes tumor cells // *Cell Death and Disease.*– 2011.– Vol. 2.– P. 112.
72. Zagayko A.L., Kravchenko G.B., Krasilnikova O.A., Ogai Y.O. Grape Polyphenols Increase the Activity of HDL Enzymes in Old and Obese Rats // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*– 2013.– Vol. 2013.– P. 593–761.

Молекулярно-генетические особенности функционирования параоксоназы и ее значение в развитии сердечно-сосудистой патологии

В.Н. Коваленко, Е.Б. Кучменко, Л.С. Мхитарян

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Приведены современные данные о молекулярно-генетических и биохимических особенностях функционирования параоксоназы и ее значении в развитии патологии сердечно-сосудистой системы. Продемонстрировано, что изоферменты параоксоназы в организме проявляют детоксикационное, антиоксидантное, антиатерогенное, противовоспалительное, антисклеротическое и кардиопротекторное действие, а также принимают участие в функционировании иммунной системы организма. Учитывая важность функций параоксоназы и вовлеченность ее в развитие различных патологических состояний организма, фармакогеномные взаимодействия между параоксоназой и разными факторами, способные влиять на экспрессию гена и активность фермента, могут стать основой для разработки патогенетически обоснованных подходов к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии. Рассматривается возможность использования показателей ферментной активности и генетически обусловленных молекулярных форм фермента в качестве диагностических маркеров, ассоциированных со склонностью к развитию сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Ключевые слова: параоксоназа, одиночные нуклеотидные полиморфизмы, микроРНК, патология сердечно-сосудистой системы.

Molecular and genetic peculiarities of the paraoxonase functioning and importance in the development of cardiovascular pathology

V.M. Kovalenko, O.B. Kuchmenko, L.S. Mkhitarian

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The contemporary data on the molecular, genetic and biochemical peculiarities of paraoxonase and its importance in the development of cardiovascular pathology are presented in this article. The isoenzymes of paraoxonase provide detoxifying, anti-oxidant, anti-atherogenic, anti-inflammatory, anti-sclerotic and cardioprotective effect, and participate in the functioning of the immune system. Given the importance of functions of paraoxonase and its involvement in the development of different pathological states, pharmacogenomic interaction between paraoxonase and different factors that can influence the expression of the gene and enzyme activity can form the basis for developing pathogenetically justified approaches to the prevention and treatment of cardiovascular pathology. The possibilities to use the enzyme activity as a diagnostic test, as well as genetic molecular enzyme forms as markers associated with the predisposition to cardiovascular and other pathologies, are discussed.

Key words: paraoxonase, single nucleotide polymorphisms, microRNA, cardiovascular pathology.