

БЕЛЯЕВА О. Д.^{1,4}, БЕРЕЗИНА А. В.^{1,4},
ЧУБЕНКО Е. А.¹, КАРОНОВА Т. Л.¹,
ВОЛКОВА А. Р.^{1,4}, БАЖЕНОВА Е. А.^{1,4},
КОЗЛОВА С. Н.^{1,4}, ЛАРИОНОВА В. И.²,
АНАНЬЕВА Н. И.³, ВАЙШАЛИ М.³,
БАРАНОВА Е. И.^{1,4}, БЕРКОВИЧ О. А.^{1,4}

Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий и Q192R полиморфизм гена параоксоназы-1 у больных абдоминальным ожирением

¹Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

²Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

³Научно-исследовательский психо-неврологический институт им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург

⁴Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург
e-mail: colgabel@pisem.net

Реферат

Обследованы 480 больных абдоминальным ожирением в возрасте от 30 до 55 лет. Гипертриглицеридемия была выявлена у 182 больных (38,0 %), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности — у 158 больных (33,1 %). Дуплексное сканирование сонных артерий выявило утолщение комплекса интима-медиа (133 больных (61,6 %)) и наличие атеросклеротических бляшек у 86 больных (39,8 %), что свидетельствует о раннем развитии атеросклероза у больных абдоминальным ожирением. Показатели липидного спектра крови при Q192R-полиморфном варианте гена параоксоназы-1 у этих больных не различаются, однако носительство R192R-генотипа этого гена ассоциировано с увеличением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, толщина КИМ ОСА, Q192R-полиморфизм гена параоксоназы-1.

Belyaeva O. D.^{1,4}, Berezina A. V.^{1,4}, Chubenko E. A.¹,
Karonova T. L.¹, Volkova A. R.^{1,4}, Bazhenova E. A.^{1,4},
Kozlova S. N.^{1,4}, Larionova V. I.², Ananiyeva N. I.³,
Vayshali M.³, Baranova E. I.^{1,4}, Berkovich O. A.^{1,4}

Q192R-polymorphism gene paraoxonase-1 and carotid intima media thickness in patients with abdominal obesity

¹Saint-Petersburg Pavlov State Medical University

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

³St. Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute

⁴Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre

e-mail: colgabel@pisem.net

Abstract

We studied 480 patients with abdominal obesity, age of 30 to 55 years. Hypertriglyceridemia was found in 182 patients (38,0 %), decreased level of cholesterol of high density lipoproteins — in 158 patients (33,1 %). Duplex scanning of carotid arteries revealed increase of complex intima-media thickness (133 patients (61,6 %)) and presence of atherosclerotic plaques in 86 patients (39,8 %), that proposed early atherosclerosis development in patients with abdominal obesity. Carrying of Q192R-polymorphous gene of paraoxonase-1 was associated with increase of common carotid arteries complex intima-media thickness, without significant changes in lipid spectrum in abdominal obesity.

Keywords: abdominal obesity, common carotid artery intima-media thickness, Q192R-polymorphism of paraoxonase-1 gene.

Введение

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, дислипидемия у больных с абдоминальным ожирением (АО) и метаболическим синдромом (МС) характеризуется повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и сниженной концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), при этом отмечается преобладание мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности [34].

Проведенные исследования показали, что каждый из компонентов дислипидемии связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [20]. В совокупности эти нарушения липидного спектра крови формируют атерогенную дислипидемию, которая является характерным признаком заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, АО и МС [19]. Параоксоназа-1 (PON1) — фермент, который был открыт в 1946 г. PON1 синтезируется в печени и ассоциирован главным образом с ЛПВП [37]. Сывороточная концентрация PON1 в общей популяции очень вариабельна, и некоторые полиморфизмы гена PON1, в частности Q192R, могут влиять на ее активность и ассоциироваться с риском развития атеросклероза [16, 24].

Результаты мета-анализа 38 исследований, проведенных в европейской популяции, свидетельствуют об ассоциации Q192R-полиморфизма гена PON1 с ИБС и атеросклерозом [21]. Вместе с тем в ряде исследований не было выявлено взаимосвязи между Q192R-полиморфизмом гена PON1 и увеличением риска развития атеросклеротического поражения сонных артерий [9, 29].

Несколько исследований были посвящены изучению Q192R-полиморфизма гена PON1 у больных ожирением и МС, однако их результаты неоднозначны [2, 36]. Поскольку процесс перекисного окисления липидов является одним из инициирующих этапов атерогенеза, необходимо дальнейшее изучение молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с формированием низкой антиоксидантной активности таких ферментов-антиоксидантов, как параоксоназа-1, у больных абдоминальным ожирением и МС для оценки возможного их влияния на развитие атеросклероза и раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, что и явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 480 больных АО в возрасте от 30 до 55 лет и 40 пациентов с нормальными показателями окружности талии (которые составили первую группу сравнения) сопоставимого возраста без АО. Средний возраст пациентов с АО составил $45,8 \pm 0,3$ года. Средний возраст мужчин и женщин достоверно не различался ($45,3 \pm 0,6$ года и $46,1 \pm 0,3$ года соответственно; $p=0,06$).

По мнению Международной Федерации сахарного диабета (IDF, 2005), критерием АО служит окружность талии (ОТ) у мужчин более или равная 94 см и ОТ у женщин более или равная 80 см [5]. В

нашем исследовании средние значения ОТ у мужчин составили $108,4 \pm 0,9$ см, а у женщин — $98,1 \pm 0,6$ см.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле [1]: масса тела/рост² (кг/м²). При этом за нормальную массу тела принимали ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м² расценивали как избыточную массу тела (ИЗМТ), а за ожирение принимали ИМТ 30 кг/м² и более. Среди всех больных АО ИМТ менее 30 кг/м² имели 43,0 % пациентов, а у 57,0 % больных было диагностировано ожирение различной степени. Так, ИЗМТ имели 43,6 % пациентов, 56,4 % больных страдали ожирением. Ожирение 1 степени выявлено у 37,5 % пациентов, 2 степени — у 13,2 % пациентов, 3 степени — у 6,6 % пациентов. ИМТ у мужчин и у женщин с АО не отличался ($30,6 \pm 0,3$ кг/м² и $31,4 \pm 0,3$ кг/м² соответственно; $p>0,05$).

Вторую группу сравнения составили 115 детей, находящихся на обследовании в дневном стационаре Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, которые рассматриваются как общая популяция детей и подростков Санкт-Петербурга. У 217 больных АО были проведены генетические исследования Q192R-полиморфизма гена PON1. Этот полиморфизм обусловлен заменой глутамина на аргинин в 192-м положении. В результате этой замены формируется сайт рестрикции для эндонуклеазы Kzo9I (MboI). ПЦР проводили, используя последовательности следующих праймеров [14]:

F-5' - TATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3';

R-5' - CACGCTAAACCCAAATACATCTC-3'.

Аmplификацию проводили в конечном объеме 20 мкл реакционной смеси, содержащей 0,3 мкг геномной ДНК, 10 пкмоль каждого праймера, 10 мМ Tris-HCl, pH 8,4, 1,5 мМ MgCl₂, 50 мМ KCl, 0,2 мМ каждого dNTP и одну единицу Taq-полимеразы. ПЦР включала 32 цикла амплификации при следующем температурно-временном режиме: 45 с — денатурация при 95 °C, 45 с — отжиг при 61 °C и 45 с — элонгация при 72 °C. Размер фрагмента, нарабатываемого в результате ПЦР, составлял 99 п.н. Рестрикцию ампликонов проводили с использованием 4 единиц эндонуклеазы Kzo9I («Сибэнзим», Россия) при температуре инкубации 37 °C в течение 16 часов. Рестрикционные фрагменты анализировали в 12 %-м полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в ультрафиолете. QQ генотип — 59 и 40 п.н., RR — 40, 31, 28 п.н., QR — 59, 40, 31, 28 п.н. соответственно (рис.1).

Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), триглицериды (ТГ)) определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400/700/800 (Германия). Определение инсулина сыворотки проводили методом иммуносорбентного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). Количественное определение

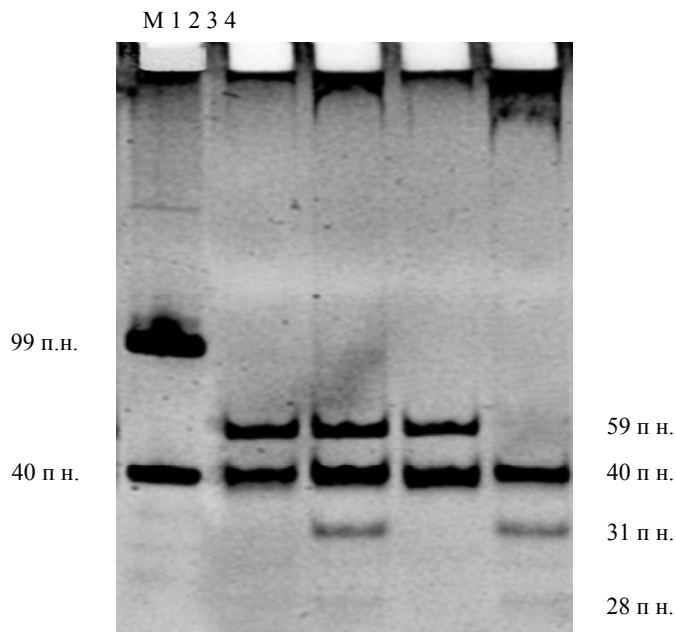


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов амплификации гена параоксоназы-1 после обработки рестриктазой Kzo9I в 12 % ПААГ; генотип QQ (1,3), генотип RR (4), QR – (2)

глюкозы в плазме венозной крови выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе *COBAS INTEGRA 400/700/800* стандартными наборами фирмы *Roche* (Германия). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assessment – HOMA) с определением показателя HOMA-IR [30].

Ультразвуковое дуплексное сканирование общих сонных артерий проводилось на ультразвуковом сканере *ALOKA SSD-3500* (Япония). Исследование выполнялось по стандартной методике в В-режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием. В продольном сечении измерялась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) на уровне бифуркации общих сонных артерий (ОСА). Толщина КИМ рассчитывалась как расстояние между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии с вычислением среднего из полученных показателей (КИМ ОСА) [23]. За бляшку принимали локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50 % и более толщину прилежащего неизмененного комплекса интима-медиа, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизменной стенки артерии, и/или утолщение КИМ более 1,3 мм [5]. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2007), патологической считалась толщина КИМ сонных артерий более 0,9 мм [4].

При статистической обработке использовали программу *STATISTICA for Windows* (версия 5.5). В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных нами выполнялись определение типов распределений данных; расчет частотных таблиц как одномерных, так и многоуровневых; расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних);

анализ корреляционных полей связи между анализируемыми параметрами, а также анализ частотных характеристик качественных показателей с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, Вальда, медианного хи-квадрата и модуля ANOVA.

Результаты исследования

При оценке показателей липидного обмена в соответствии с рекомендациями ВНОК «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (IV пересмотр) 2009 г., нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались у больных АО, чем у обследованных людей без АО (91,4 и 30,0 % соответственно; $p < 0,01$). При этом у 70,2 % (337 человек) больных АО была выявлена гиперхолестеринемия, у 20,7 % (95 человек) — увеличение ХСЛПНП. Гипертриглицеридемия (ГТГ) была выявлена у 182 человек (38,0 %). Снижение уровня ХСЛПВП было установлено у 33,1 % (158 человек) больных АО. Среди 40 человек с нормальными показателями окружности талии ГТГ выявлена в 22,5 % случаев (9 человек).

В то же время при анализе показателей липидного спектра крови в соответствии с Рекомендациям Международной федерации диабета (IDF, 2005), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л) была выявлена у 164 (35,4 %) больных АО и 4 (10 %) человек с нормальной ОТ. Таким образом, среди больных АО достоверно чаще выявлялась ГТГ, чем у пациентов группы сравнения ($p < 0,01$).

Снижение уровня ХСЛПВП (ХСЛПВП у мужчин $\leq 1,0$ ммоль/л и у женщин $\leq 1,3$ ммоль/л, по критериям IDF, 2005), было выявлено у 251 (54,2 %) больных АО. В соответствии с критериями IDF (2005), встречаемость снижения уровня ХСЛПВП была достоверно выше у больных АО, чем в группе сравнения (54,2 и 20,0 % соответственно; $p < 0,01$).

У пациентов с ожирением (ИМТ 30 кг/м^2 и более) отмечался более низкий уровень ХСЛПВП по сравнению со значением этого показателя в группе больных с ИМТ менее 30 кг/м^2 ($1,1 \pm 0,02$ и $1,3 \pm 0,03$ соответственно; $p < 0,001$) и более высокий уровень ТГ ($1,7 \pm 0,05$ и $1,4 \pm 0,04$ соответственно; $p < 0,01$).

Уровни ОХ и ТГ в группе больных АО были достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения ($p_1 < 0,05$ и $p_2 < 0,01$ соответственно). Другие показатели липидного спектра в исследуемых группах достоверно не различались (табл. 1).

Для оценки выраженности атеросклероза у 217 больных АО (51 мужчина и 165 женщин) и у 23 обследованных без АО (5 мужчин и 18 женщин), не имеющих клинических признаков атеросклероза, было проведено ультразвуковое дуплексное сканирование общих сонных артерий. Толщина КИМ ОСА была достоверно больше у больных АО, чем у пациентов в группе сравнения ($0,87 \pm 0,02$ мм и $0,57 \pm 0,02$ мм соответственно; $p < 0,05$). Не было вы-

явлено достоверных различий толщины КИМ ОСА у мужчин и женщин с АО ($0,87 \pm 0,01$ мм и $0,86 \pm 0,03$ мм, соответственно; $p > 0,05$).

Среди больных АО 61,6 % (133 человека) имели утолщение КИМ ОСА более 0,9 мм. В группе сравнения ни у одного человека утолщения КИМ ОСА выявлено не было.

Одним из показателей морфометрического состояния сосудов, отражающим степень их атеросклеротического поражения, является наличие атеросклеротических бляшек. В проведенном исследовании у 39,8 % (86 человек) больных АО обнаружены атеросклеротические бляшки в сонных артериях и большинство больных с атеросклеротическими бляшками в ОСА имели ожирение 3 степени (72,7 %). В группе обследованных без АО (группа сравнения) атеросклеротических бляшек выявлено не было.

Корреляционный анализ выявил связь между ОТ и толщиной КИМ ОСА ($r=0,3$; $p=0,001$), между толщиной КИМ ОСА и уровнем ОХ ($r=0,2$; $p=0,02$), ХСЛПВП ($r=0,2$; $p=0,02$) и уровнем ТГ ($r=0,2$; $p=0,04$). Не было выявлено достоверной связи между КИМ ОСА и ХСЛПВП у больных АО.

Генотипы гена параоксоназы-1 были определены у 217 больных АО и 115 человек из группы сравнения. Частота аллелей соответствовала распределению Hardy-Weinberg. У больных АО чаще выявлялось

носительство R-аллеля гена параоксоназы-1. Среди больных АО носителей R192R-генотипа гена параоксоназы-1 было достоверно больше, а носителей Q192Q-генотипа — меньше, чем в общей популяции. Встречаемость гетерозигот (Q192R) не отличалась в группах больных АО и общей популяции (табл. 2).

Уровни ОХ, ХСЛПНП, ХСЛПВП и ТГ у больных АО, носителей различных генотипов гена параоксоназы-1 не отличались.

Не было выявлено различий показателей ОТ, ИМТ, индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР, уровней глюкозы и инсулина, у пациентов с АО — носителей различных генотипов гена параоксоназы-1 (табл. 3).

Была проведена оценка толщины КИМ ОСА у больных АО — носителей различных генотипов гена PON1 (табл. 4).

Установлено, что толщина КИМ ОСА у больных АО, носителей R192R генотипа гена параоксоназы-1 была больше, чем у носителей Q192R-генотипа (табл. 4).

Обсуждение результатов

Известно, что для больных АО и МС характерны нарушения обмена липидов [3, 19, 24]. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень, характерное для больных АО, способствует усиле-

Показатели липидного обмена у больных абдоминальным ожирением и в группе сравнения

Таблица 1

Показатель (ммоль/л)	Обследованные без АО (n=40)	Больные АО (n=480)	p
ОХ	$5,4 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,1$	$<0,05$
ХСЛПВП	$1,3 \pm 0,01$	$1,2 \pm 0,01$	Н.д.
ХСЛПНП	$3,6 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1$	Н.д.
ТГ	$1,1 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,03$	$<0,001$

Примечание: ОХ — общий холестерин; ХСЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХСЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Распределение Q192Q-, Q192R- и R192R-генотипов и встречаемость 192Q- и 192R-аллелей гена параоксоназы-1 у пациентов с абдоминальным ожирением и в общей популяции

Таблица 2

Генотип и встречаемость аллелей	Группа	
	общая популяция (n=115)	больные абдоминальным ожирением (n=217)
Q192Q	66,0 % (n=76)	50,6 % (n=110)**
Q192R	30,0 % (n=34)	40,6 % (n=88)
R192R	4,0 % (n=5)	8,8 % (n=19)*
192Q-аллель	0,81	0,71
192R-аллель	0,19	0,29*

*— $p < 0,05$; *** — $p < 0,01$.

Таблица 3

Показатель	Генотипы гена PON1		
	Q192Q	Q192R	R192R
	(n=110)	(n=88)	(n=19)
ИМТ, кг/м ²	32,5±0,6	31,6±0,5	31,5±0,8
ОТ, см	101,9±1,2	100,5±1,3	104,3±3,4
ОХ, ммоль/л	5,8±0,1	6,0±0,1	5,7±0,2
ХСЛПВП, ммоль/л	1,2±0,01	1,3±0,001	1,3±0,1
ХСЛПНП, ммоль/л	4,0±0,1	4,1±0,1	3,7±0,1
ТГ, ммоль/л	1,5±0,1	1,6±0,1	1,6±0,1
НОМА-ИР	5,0±0,5	4,5±0,5	4,8±0,8
Глюкоза, ммоль/л	5,7±0,2	5,5±0,1	5,4±0,2
Инсулин, мкМЕ/мл	20,2±1,4	18,1±1,3	19,4±3,1

нию синтеза ТГ и секреции липопротеинов очень низкой плотности.

При анализе показателей липидного спектра крови в проведенном исследовании среди больных АО достоверно чаще выявлялись ГТГ и снижение уровня ХСЛПВП, чем у обследованных без АО. Более того, ТГ в группе больных АО был выше, чем у пациентов в группе сравнения, а у пациентов с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) отмечался более низкий уровень ХСЛПВП и более высокий уровень ТГ, чем у больных с ИМТ менее 30 кг/м².

Таким образом, полученные данные подтверждают тот факт, что у больных АО имеется выраженная дислипидемия, проявляющаяся гипертриглицеридемией, а также снижением ХСЛПВП.

Считается, что антиатерогенные свойства ХСЛПВП частично зависят от антиоксидантной активности PON1, ассоциированной с апоБелками ХСЛПВП [7]. PON1 обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствуя окислению липидов в липопротеины низкой плотности путем их гидролиза, и ослабляет биологические эффекты умеренно окисленных липопротеинов низкой плотности [7, 18, 25].

Ген PON1 локализован на длинном плече 7q21.3-22.1-хромосомы [32]. Q192R-полиморфизм гена PON1 является одним из наиболее изучаемых в настоящее время. При этом полиморфизме происходит замена гуанина на аденин в шестом экзоне гена PON1. Это приводит к аминокислотной замене глутамина (Cln) на аргинин (Arg) в 192-й позиции, что может сопровождаться изменением активности PON1 у носителей различных аллельных вариантов гена PON1 [14].

Частота 192R-аллеля гена параоксоназы-1 в европейской популяции варьирует от 0,22 до 0,35, что не противоречит данным, полученным в ходе данного исследования (0,19) [10, 22]. Вместе с тем у больных АО чаще выявлялось носительство R-аллеля (0,29)

гена параоксоназы-1, чем в общей популяции. Среди больных АО носителей R192R-генотипа гена параоксоназы-1 было достоверно больше, а носителей Q192Q-генотипа — меньше, чем в общей популяции детей и подростков.

По данным M. I. Mackness et al. (1996), C. Aubo et al. (2000), Q192R- или R192R-генотипы гена параоксоназы-1 связаны с повышенным риском развития ИБС, тогда как 192Q-аллель является протективным.

В проведенном исследовании показатели липидного спектра крови у больных АО, носителей различных генотипов гена PON1, не различались.

M. Sentí et al. (2003), проанализировав данные обследования, проведенного у 1364 человек, также установили, что у пациентов с МС нарушения метаболизма липидов не зависели от Q192R-полиморфизма PON1.

Ультразвуковой метод определения толщины КИМ ОСА с помощью дуплексного сканирования ОСА является неинвазивным и позволяет выявлять доклинические признаки атеросклероза. По мнению некоторых авторов, этот метод на ранних этапах формирования атеросклеротического поражения сосудов является более чувствительным, чем ангиография [8].

В проведенном нами исследовании у 61,6 % больных АО было выявлено увеличение толщины КИМ ОСА, а у 39,8 % пациентов обнаружены атеросклеротические бляшки. Таким образом, более чем у половины больных, вошедших в исследование и не имеющих клинических признаков атеросклероза, при дуплексном сканировании выявлены признаки атеросклеротического поражения ОСА.

В 2008 г. R. Kawamoto et al. (2008) установили, что по мере увеличения ИМТ усиливается связь между этим показателем и толщиной КИМ ОСА. Наиболее сильная связь была выявлена у больных с ИМТ более 23 кг/м². V. Maher et al. (2009) также выявили, что у

Таблица 4

Показатель	Генотип гена PON1			p
	Q192Q	Q192R	R192R	
КИМ ОСА, мм	0,86±0,03	0,85±0,03	0,93±0,03	<0,05

КИМ ОСА – комплекс интима-медиа общих сонных артерий

пациентов с ожирением, в том числе АО, достоверно выше значения толщины КИМ ОСА, чем у больных без ожирения.

В проведенном нами исследовании толщина КИМ ОСА была больше у больных АО, чем у обследованных с нормальными значениями ОТ. Более того, у пациентов с ожирением 3 степени значения КИМ ОСА были максимальными, и у большей части этих больных выявлялись атеросклеротические бляшки в ОСА. Корреляционный анализ выявил достоверную связь между ОТ и толщиной КИМ ОСА. Аналогичные результаты были получены и в работах других авторов [11, 33]. Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают тот факт, что у больных АО окружность талии является более значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза, чем ИМТ.

По результатам мета-анализа, выполненного Т. А. Manolio et al. (2004), в 3 исследованиях была выявлена связь между Q192R-полиморфизмом гена параоксоназы-1 и риском развития атеросклероза

ОСА. В проведенном нами исследовании установлено, что толщина КИМ ОСА у больных АО, носителей R192R-генотипа гена параоксоназы-1, была больше, чем у носителей Q192R-генотипа. Подобные данные были получены Т. И. Sakai et al. (1998) и А. Gnasso et al. (2002).

Вместе с тем в ряде исследований не было выявлено взаимосвязи между Q192R-полиморфизмом гена PON1 и увеличением риска развития ИБС и атеросклеротического поражения ОСА [9, 12, 29, 31].

Таким образом, для больных абдоминальным ожирением характерны нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности) и ранние признаки атеросклероза. Результаты представленного исследования свидетельствуют, что у больных абдоминальным ожирением показатели липидного спектра крови при Q192R-полиморфном варианте гена параоксоназы-1 не различаются, однако носительство R192R-генотипа этого гена ассоциируется с увеличением толщины КИМ ОСА.

Литература

1. Благосклонная, Я. В. Эндокринология: учеб. для мед. вузов / Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, А. Ю. Бабенко. — СПб.: СпецЛит, 2004. — 398 с.
2. Горицунская, М. Ю. Ассоциация полиморфизма Q192R гена PON1 с сахарным диабетом тип 2 / М. Ю. Горицунская [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. — 2009. — № 4. — С. 5–11.
3. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения / М. Н. Мамедов. — М.: Верваг фарма, 2006. — С. 7–42.
4. Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension ESH-ESC // J. of Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1751–1762.
5. Alberti, G. Introduction to the metabolic syndrome / G. Alberti // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 7 (Supplement D). — P. D3–D5.
6. Aubó, C. Risk of myocardial infarction with Gln/Arg 192 polymorphisms in the human paraoxonase gene and diabetes mellitus / C. Aubó [et al.] // Eur. Heart J. — 2000. — Vol. 21. — P. 31–38.
7. Aviram, M. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective active of human paraoxonase alloenzymes Q and R / M. Aviram [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 1998. — Vol. 10. — P. 1617–1624.
8. Bots, M. L. Intima media thickness as a surrogate marker for generalised atherosclerosis / M. L. Bots, D. E. Grobber // Cardiovasc Drug Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 341–351.
9. Cao, H. Lack of association between carotid intima-media thickness and paraoxonase gene polymorphism in noninsulin dependent diabetes mellitus / H. Cao [et al.] // Atherosclerosis. — 1998. — Vol. 138 — P. 361–366.
10. Clarimon, J. Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and Parkinson's disease in a Finnish population / J. Clarimon [et al.] // Neurosci. Lett. — 2004 — Vol. 36. — P. 168–170.
11. Czernichow, S. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study) / S. Czernichow [et al.] // Int J Obes (Lond). — 2005. — Vol. 29. — P. 826–832.
12. Gardemann, A. The paraoxonase Leu-Met54 and Gln-Arg191 gene polymorphisms are not associated with the risk of coronary heart disease / A. Gardemann [et al.] // Atherosclerosis. — 2000. — Vol. 152. — P. 421–431.
13. Gnasso, A. The Arg allele in position 192 of PON1

- is associated with carotid atherosclerosis in subjects with elevated HDLs / A. Gnasso [et al] // *Atherosclerosis*. — 2002. — Vol. 164. — P. 289–295.
14. Humbert, R. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism / R. Humbert [et al]. — *Nat Genet*. — 1993. — Vol. 3. — P. 73–76.
 15. Imai, Y. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases / Y. Imai [et al] // *Atherosclerosis*. — 2000. — Vol. 149. — P. 435–442.
 16. Jureti, D. Paraoxonase/arylesterase in serum of patients with type II diabetes mellitus / D. Jureti [et al] // *Acta Pharm.* — 2006. — № 56. — P. 59–68.
 17. Kawamoto, R. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-aged and older persons / R. Kawamoto [et al] // *Intern. Med.* — 2008. — Vol. 47 (3). — P. 143–149.
 18. Kinumi, T. Proteomic characterization of oxidative dysfunction in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) induced by exposure to oxidized LDL / T. Kinumi [et al] // *Free Radic. Res.* — 2005. — Vol. 39. — № 12. — P. 1335–1344.
 19. Krauss, R. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoprotein / R. Krauss, P. Siri // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* — 2004. — Vol. 33. — P. 405–415.
 20. Lamarche, B. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study / B. Lamarche [et al] // *Circulation*. — 1997. — Vol. 95. — P. 69–75.
 21. Lawlor, D. A. 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 / D. A. Lawlor [et al] // *BMC Genet.* — 2004. — Vol. 5. — P. 17.
 22. Leus, F. R. PON2 gene variants are associated with clinical manifestations of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patient / F. R. Leus [et al] // *Atherosclerosis*. — 2001. — Vol. 154. — P. 641–649.
 23. Lo, J. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women / J. Lo [et al] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Vol. 91. — P. 1677–1682.
 24. Mackness, M. Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? / M. Mackness, S. Mackness // *Free Radic Biol Med.* — 2004. — Vol. 37. — № 9. — P. 1317–1323.
 25. Mackness, M. I. Paraoxonase prevents ac⁺ accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein / M. I. Mackness, S. Arrol, P. N. Durrington // *FEBS Lett.* — 1991. — Vol. 286. — P. 152–154.
 26. Mackness, M. I. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins / M. I. Mackness [et al] // *Curr Opin Lipidol.* — 1996. — Vol. 7. — P. 69–76.
 27. Maher, V. Association of central obesity with early carotid intima media thickness is independent of that from other risk factors / V. Maher [et al] // *Int. J. of Obesity*. — 2009. — Vol. 33. — P. 136–143.
 28. Manolio, T. A. Genetics of Ultrasonographic Carotid Atherosclerosis / T. A. Manolio [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1567–1577.
 29. Markus, H. Increased common carotid intima-media thickness in UK African Caribbeans and its relation to chronic inflammation and vascular candidate gene polymorphisms / H. Markus [et al] // *Stroke*. — 2001. — Vol. 32. — P. 2465–2471.
 30. Matthews, D. R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews [et al] // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28 (7). — P. 412–419.
 31. Pati, N. Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects / N. Pati, U. Pati // *Inter. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 66. — P. 165–168.
 32. Primo-Parmo, S. L. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family / S. L. Primo-Parmo [et al] // *Genomics*. — 1996. — Vol. 33. — P. 498–507.
 33. Reed, D. Abdominal obesity and carotid artery wall thickness. The Los Angeles Atherosclerosis Study / D. Reed [et al] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1546–1551.
 34. Ryden, L. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary / L. Ryden [et al] // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 88–136.
 35. Sakai, T. Serum paraoxonase activity and genotype distribution in Japanese patients with diabetes mellitus / T. Sakai, B. Matsuura, M. Onji // *Intern Med.* — 1998. Vol. 37. — P. 581–584.
 36. Sentí, M. Antioxidant Paraoxonase 1 Activity in the Metabolic Syndrome / M. Sentí [et al] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 5422–5426.
 37. Tomás, M. The antioxidant function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis / M. Tomás [et al] // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2004. — Vol. 57. — № 6. — P. 557–569.