

## ПАРАОКСОНАЗА-1 У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ НЕ-Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА



**Алтуніна  
Наталія Валеріївна**

*к. мед. н., асистент кафедри  
внутрішньої медицини № 4  
01103, м. Київ, вул. Підвисоцького, 4-А  
КМКЛ № 12, відділення терапії  
тел.: (067) 390-99-93  
факс: (044) 501-27-12  
e-mail: alt-natalia@yandex.ua*

**Н.В. Алтуніна**

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
м. Київ*

### ВСТУП

Атеросклероз при цукровому діабеті (ЦД) розвивається на 8–10 років раніше і має більш агресивний перебіг, ніж в недіабетичній популяції. Смертність від серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД вища в 2–3 рази, а тривалість життя менша на 10–30% [1, 2, 6, 13]. У зв'язку з цим продовжують досліджуватися процеси пероксидації, запальної активації, судинної дисфункції як потенційні механізми, що впливають на збільшення кардіоваскулярного ризику за наявності ЦД.

Останнім часом проводяться активні пошуки можливих, так званих «нових» факторів ризику виникнення та прогресування атеросклерозу. Зокрема, зростаючу зацікавленість викликають антиоксидантні ферменти, асоційовані з ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ), ключова роль серед яких належить параоксоназі-1 (PON-1), яка робить значний внесок у формування антиатерогенних властивостей цих ліпопротеїнових часток [7, 15, 17, 18, 19]. Зміна активності PON-1, у тому числі зумовлена генетично, призводить до послаблення захисної антиоксидантної функції ЛПВЩ та посилення оксидантного стресу. Параоксоназна активність корелює з показниками інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Однією з фізіологічних функцій PON-1 є метаболізм окиснених ліпідів переважно шляхом елімінації гідроперекисних дериватів ненасичених жирних кислот. PON-1 разом із супероксиддисмутазою і каталазою руйнує до 25% перекису водню. Гідролізуючи пероксили ліпідів, PON-1 сприяє елімінації окиснених ЛПНЩ, інгібуванню біосинтезу холестерину і стимуляції ЛПВЩ-опосередкованого виходу холе-

стерину з макрофагів, перешкоджаючи акумуляції холестерину й оксистеролів у клітинах. В дослідженнях *in vitro* показано, що PON-1 запобігає накопиченню ліпідних перекисів у ЛПНЩ і в такий спосіб анулює їх прозапальні ефекти, зменшує їх вплив на моноцит-ендотеліальні взаємовідносини, що знижує ризик розвитку атеросклерозу. PON-1 здатна також гідролізувати фактор активації тромбоцитів, що значно знижує тромбоутворення та хемотаксис лейкоцитів. Саме PON-1 перешкоджає диференціюванню моноцитів у макрофаги, захопленню ними окиснених ЛПНЩ і перетворенню останніх на пінисті клітини. Цей ізофермент сприяє регресії атеросклеротичних бляшок завдяки естеразному гідролізу в них окиснених ліпідів. Крім того, PON-1 інгібує окиснення і самих ЛПВЩ [4, 5, 17].

Оскільки процеси ПОЛ є ініціюючим етапом атерогенезу та основою його прогресування, цікавим і актуальним є вивчення вмісту ферменту антиоксидантного захисту PON-1 у хворих на ЦД 2 типу, що вже перенесли не-Q-інфаркт міокарда (не-Q-ІМ).

**Мета роботи** – оцінити рівень PON-1 у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ та її взаємозв'язок з показниками вуглеводного та ліпідного обміну, а також інтерлейкінами.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 49 хворих (31 чоловік та 18 жінок, середній вік –  $61,52 \pm 1,41$  року), серед них 28 – пацієнти з ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ (основна група), 10 хворих з не-Q-ІМ в анамнезі без супутнього ЦД (I група порівняння) та 11 пацієнтів з ЦД 2 типу без перенесеного ІМ (II група порівняння). Кон

Загальна клінічна характеристика обстежених хворих (M ± m)

Показники		Основна група (n = 28)	I група порівняння (n = 10)	II група порівняння (n = 11)
Вік, M ± m років		62,09 ± 1,59	62,37 ± 1,23	60,42 ± 1,38
Стать: (n, %)	чоловіча	18 (64,3%)	6 (60,0%)	7 (63,6%)
	жіноча	10 (35,7%)	4 (40,0%)	4 (36,4%)
Давність ІМ, M ± m років		4,72 ± 0,63	5,44 ± 0,58	–
Давність ЦД, M ± m років		8,31 ± 0,74	–	7,59 ± 0,62
Супутня АГ 1–2 ступеня		21 (75,0%)	7 (70,0%)	8 (72,7%)

**Примітка:** різниця показників між групами статистично недостовірна ( $p > 0,05$ ).

трольну групу склали 10 практично здорових осіб, порівнянних за віком та статтю. Загальна клінічна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1.

Критеріями включення хворих у дослідження були наступні: 1) ЦД 2 типу в стадії компенсації/ субкомпенсації на пероральній цукрознижувальній терапії; 2) перенесений в анамнезі не-Q-ІМ; 3) добровільна інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

На момент обстеження хворі отримували медикаментозну терапію згідно із сучасними рекомендаціями щодо лікування ЦД та ішемічної хвороби серця [16].

Критеріями виключення з дослідження були: 1) наявність у хворого ЦД 1 типу; 2) декомпенсований ЦД 2 типу; 3) вроджені та набуті вади серця; 4) фібриляція/тріпотіння передсердь; 5) симптоматична АГ; 6) серцева недостатність III–IV ФК; 7) захворювання печінки та нирок.

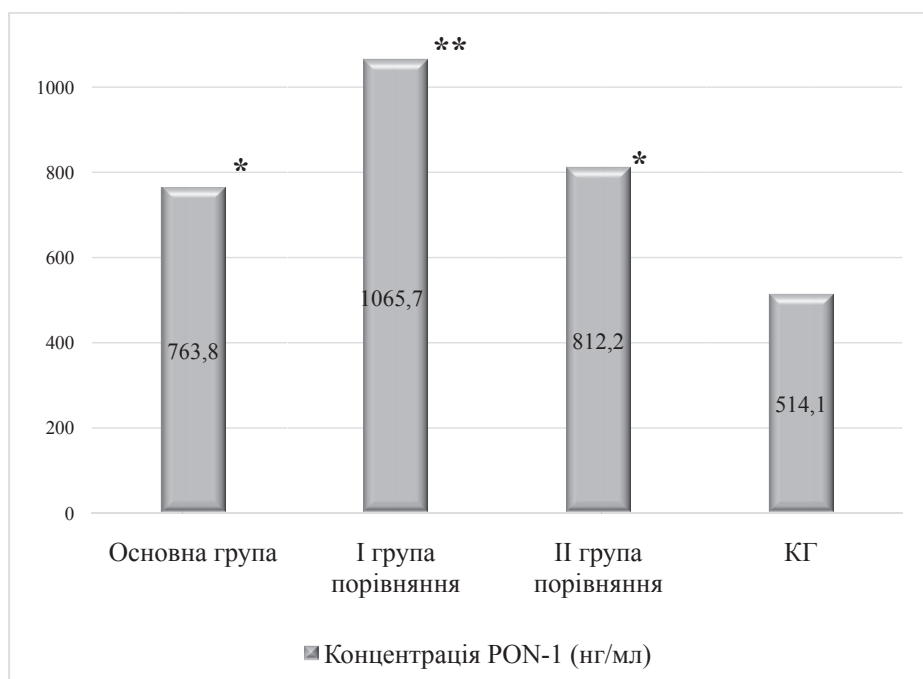
Усім включеним у дослідження хворим проводили визначення концентрації PON-1 у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою аналізатора-фотометра iEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія) з використанням тест-системи SEA243Hu ELISA (США). Для дослідження вуглеводного обміну визначали рівень глюкози натще (ГН) глюкозооксидантним методом, рівень HbA1c імунотурбідиметричним методом та рівень інсуліну імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією на аналізаторі Cobas 6000 (Швейцарія). Індекс інсулінорезистентності HOMA розраховували за формулою:  $HOMA-IR = \text{інсулін натще (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)} / 22,5$ . Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ЛПВЩ (ХС ЛПВЩ) у сироватці венозної крові визначали ферментативним колориметрич-

ним методом з використанням наборів реагентів Human (Німеччина) на біохімічному аналізаторі HUMALYZER 2000 (Німеччина). Вміст холестерину в ліпопротеїнах низької щільності (ХС ЛПНЩ) обчислювали за формулою Friedewald W.T. [12]:  $ХС ЛПНЩ = ЗХС - ХС ЛПВЩ - ХС ЛПДНЩ$ . Рівень ліпопротеїну (а) (ЛП (а)), Апо А-1 та Апо В визначали методом імунотурбідиметрії з використанням тест-системи Roshe Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (Швейцарія). Концентрацію прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ФНП-α та протизапального ІЛ-10 вимірювали у сироватці крові імуноферментним методом з використанням наборів реагентів виробництва «Вектор-Бест» (Росія) на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303plus (США). Забір крові у пацієнтів здійснювався натщесерце (останній прийом їжі > 10 годин до забору крові).

Результати досліджень оброблені за допомогою методів варіаційної статистики. Достовірність відмінностей при порівнянні середніх значень визначали за допомогою t-критерію Стьюдента (p) з поправкою Бонфероні. Значення досліджуваних показників представлені у вигляді  $M \pm m$ , де M – середня арифметична величина, m – стандартна похибка. Для виявлення кореляційних залежностей застосовували лінійний коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного дослідження було виявлено достовірне підвищення концентрації PON-1 в основній групі пацієнтів ( $p < 0,05$ ) порівняно з КГ, що може бути свідченням активації захисних антиоксидантних механізмів в умовах оксидативного стресу (рис. 1). При цьому відзначена тенденція до нижчої концентрації PON-1 у постінфарктних



**Рис. 1.** Концентрація PON-1 у хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ порівняно з постінфарктними пацієнтами без ЦД та з діабетичними хворими без ІМ в анамнезі, особами КГ ( $M \pm m$ ).

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  порівняно з особами КГ.

діабетичних хворих ( $p < 0,2$ ) порівняно з такими ж пацієнтами без ЦД.

Аналізуючи рівень PON-1 в групах порівняння, виявилось зростання її концентрації як у пацієнтів I ( $p < 0,01$ ), так і II ( $p < 0,05$ ) груп порівняння при співставленні з особами КГ. У постінфарктних пацієнтів без ЦД рівень PON-1 мав тенденцію до вищих значень порівняно з хворими на ізольований ЦД ( $p < 0,2$ ).

Отже, в групах досліджуваних пацієнтів, що мали ЦД 2 типу, спостерігалась тенденція до нижчого вмісту PON-1, хоча відомим фактом є те, що саме ці хворі потребують адекватного антиоксидантного захисту в умовах оксидативного стресу.

Враховуючи отримані результати, що непрямо свідчать про обмежені можливості активації ферменту PON-1 в умовах порушень вуглеводного обміну, був проведений кореляційний аналіз для встановлення можливих взаємозв'язків між цими показниками. За результатами кореляційного аналізу встановлено зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією PON-1 і рівнем ГН ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,02$ ), індексом НОМА ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про негативний вплив порушень вуглеводного обміну на концентрацію PON-1 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, що перенесли ІМ.

Гіперглікемія, інсулінорезистентність, що є

патогенетичною основою ЦД 2 типу, сприяють посиленому формуванню реактивних видів кисню, запускаючи оксидативний стрес. З іншого боку, відбувається пригнічення антиоксидантного захисту, що замикає «порочне коло» в діабетиків.

Оскільки PON-1 є ферментом, що асоційований з ЛПВЩ, був проведений кореляційний аналіз для визначення впливу показників ліпідного обміну на концентрацію PON-1. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем PON-1 і ЛП (а) –  $r = -0,48$ ,  $p < 0,01$ . Також спостерігалась тенденція до прямої залежності концентрації PON-1 від вмісту Апо В ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,1$ ). Інші показники ліпідного обміну не мали впливу на рівень PON-1.

ЛП (а) на сьогодні розглядається як незалежний фактор ризику атерогенезу та тромбогенезу. Кількість ЛП (а) більш як на 90% визначається генетично та на відміну від більшості ліпідних факторів ризику не залежить від віку, статі, дієти, умов життя [3, 11, 14]. Щодо PON-1, то верифікована 10–40-разова міжіндивідуальна варіабельність її активності, яка регулюється як чинниками довкілля (дієта, фізична активність), так і особливо генетичним поліморфізмом гена PON-1, що і визначає схильність до певних патологій [4, 8, 9, 10]. Отже, PON-1, так само як і ЛП (а), може бути предиктором ризику розвитку атеросклерозу.

Враховуючи активну участь у процесах ате-

рогенезу судинного запалення, були вивчені кореляційні залежності між PON-1 та прозапальними цитокінами ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  і протизапальним ІЛ-10. Виявлено пряму залежність концентрації PON-1 від рівня ІЛ-10 ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Встановлена залежність може бути свідченням синергічної антиатеросклеротичної активності обох субстанцій. Взаємозв'язку PON-1 з ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  в нашому дослідженні не було виявлено.

### ВИСНОВКИ

1. Для постінфарктних хворих з ЦД 2 типу характерне зростання рівня PON-1 у сироватці крові, що може бути свідченням активації антиоксидантного захисту.
2. Зі збільшенням глікемії та інсулінорезистентності спостерігається зменшення концентрації PON-1 у діабетичних пацієнтів з ІМ в анамнезі.
3. Вміст PON-1 має зворотну залежність від концентрації проатерогенного ЛП (а) та прямо залежить від рівня протизапального ІЛ-10 у хворих з ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Александров А.А. Сердечно-сосудистые осложнения и современный алгоритм сахароснижающей терапии: «Флорентийская перспектива» // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 14. – С. 879–884.
2. Бирюкова Е.В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: возможно ли прервать порочный круг? // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 904–906.
3. Вельков В.В. Как предотвратить инфаркты и инсульты: предикторы // Лабораторная диагностика. Поликлиника № 3. – 2008. – С. 56–59.
4. Горшунська М.Ю. Фенотипічний патерн однонуклеотидного поліморфізму гена параоксонази (SNP Q192R/PON1) у хворих на цукровий діабет 2 типу // Проблеми ендокринної патології. – 2010. – № 2. – С. 5–14.
5. Коваленко В.М., Кучменко О.Б., Мхітарян Л.С. Молекулярно-генетичні особливості функціонування параоксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 5. – С. 105–116.
6. Обрезан А.Г., Бицадзе Р.М. Структура сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа, диабетическая кардиомиопатия как особое состояние миокарда // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 18–22.
7. Bednarska-Makaruk M., Rodo M., Szirkowicz W. et al. Paraoxonase 1 activity and level of antibodies directed against oxidized low density lipoproteins in a group of an elderly population in Poland - PolSenior study // Arch Gerontol Geriatr. – 2015. – 60 (1). – P. 153–161.
8. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. Paraoxonase and atherosclerosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 473–480.

9. El-Lebedy D., Kafoury M., Abd-El Haleem D. et al. Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus // J Diabetes Metab Disord. – 2014. – 13 (1):124.
10. Elnoamany FM., Dawood AA., Azmy RM., Elnajjar MM. Paraoxonase 1 gene (Gln192-Arg) polymorphism and the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus // World J Cardiovasc Dis. – 2012. – № 2. – P. 29–37.
11. Erqou S, Thompson A, Di Angelantonio E et al. Apolipoprotein (a) isoforms and the risk of vascular disease: systematic review of 40 studies involving 58,000 participants // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – № 55. – P. 2160–2167.
12. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredricson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
13. Hurst R.T., Lee R.W. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 139. – P. 824–834.
14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status // Eur. Heart J. – 2010. – Dec; 31 (23). – P. 2844–2853.
15. Patra SK., Singh K., Singh R. Paraoxonase 1: a better atherosclerotic risk predictor than HDL in type 2 diabetes mellitus // Diabetes Metab Syndr. 2013. – 7 (2). – P. 108–111.
16. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart J. – 2013. – 34. – P. 3035–3087.
17. Shekhanawar M., Shekhanawar S.M., Krisnaswamy D. et al. The Role of 'Paraoxonase-1 Activity' as an Antioxidant in Coronary Artery Diseases // J Clin Diagn Res. – 2013 Jul. – 7 (7). – P. 1284–1287.
18. Tomas M., Latorre G., Sentí M., Marrugat J. The antioxidant function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis // Rev. Esp. Cardiol. – 2004 – Vol. 57 (6) – P. 557–569.
19. Zhou C., Cao J., Shang L. et al. Reduced paraoxonase 1 activity as a marker for severe coronary artery disease // Dis. Markers. – 2013. – 35 (2). – P. 97–103.

### РЕЗЮМЕ

**Параоксоназа-1 у хворих на цукровий діабет 2 типу, що перенесли не-Q-інфаркт міокарда**  
**Н.В. Алтуніна**

**Мета роботи** – оцінити рівень PON-1 у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ, та її взаємозв'язок з показниками



вуглеводного та ліпідного обміну, а також інтерлейкінами.

**Матеріали та методи.** Обстежено 49 хворих (середній вік –  $61,52 \pm 1,41$  року), серед них 28 – пацієнти з ЦД 2 типу, що перенесли не-Q-ІМ (основна група), 10 хворих з не-Q-ІМ в анамнезі без супутнього ЦД (I група порівняння) та 11 пацієнтів з ЦД 2 типу без перенесеного ІМ (II група порівняння). Контрольну групу склали 10 практично здорових осіб. Концентрацію PON-1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою аналізатора-фотометра iEMS Reader MF (Labsystems, Фінляндія).

**Результати та обговорення.** За результатами проведеного дослідження було виявлено достовірне підвищення концентрації PON-1 в основній групі пацієнтів ( $p < 0,05$ ) порівняно з КГ. При цьому відзначена тенденція до нижчої концентрації PON-1 у постінфарктних діабетичних хворих ( $p < 0,2$ ) порівняно з такими ж пацієнтами без ЦД.

За результатами кореляційного аналізу встановлено зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією PON-1 і рівнем ГН ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,02$ ), індексом НОМА ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), ЛП (а) –  $r = -0,48$ ,  $p < 0,01$  та пряму залежність концентрації PON-1 від рівня ІЛ-10 ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ).

**Висновки.** Для постінфарктних хворих з ЦД 2 типу характерне зростання рівня PON-1 у сироватці крові. При цьому вміст PON-1 має зворотну залежність від глікемії, інсулінорезистентності і концентрації ЛП (а) та прямо залежить від рівня ІЛ-10.

**Ключові слова:** параоксоназа-1, цукровий діабет 2 типу, не-Q-інфаркт міокарда.

## РЕЗЮМЕ

**Параоксоназа-1 у больных сахарным диабетом 2 типа, перенесших не-Q-инфаркт миокарда**  
*Н.В. Алтунина*

**Цель работы** – оценить уровень PON-1 в сыворотке крови больных СД 2 типа, перенесших не-Q-ИМ, и её взаимосвязь с показателями углеводного и липидного обмена, а также интерлейкинами.

**Материалы и методы.** Обследовано 49 больных (средний возраст –  $61,52 \pm 1,41$  года), из которых 28 – пациенты с СД 2 типа, перенесшие не-Q-ИМ (основная группа), 10 больных с не-Q-ИМ в анамнезе без сопутствующего СД (I группа сравнения) и 11 пациентов с СД 2 типа без перенесенного ИМ (II группа сравнения). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Концентрацию PON-1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью анализатора-фотометра iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия).

**Результаты и обсуждение.** По результатам проведенного исследования было выявлено достоверное повышение концентрации PON-1 в основной группе пациентов ( $p < 0,05$ ) в сравнении с КГ. При этом отмечена тенденция к более низкой концентрации PON-1 у постинфарктных диабетических больных ( $p < 0,2$ ) в сравнении с такими же пациентами без СД.

По данным корреляционного анализа установлена обратная корреляционная связь между концентрацией PON-1 и уровнем гликемии ( $r = -0,44$ ,  $p < 0,02$ ), индексом НОМА ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), ЛП (а) –  $r = -0,48$ ,  $p < 0,01$  и прямая зависимость концентрации PON-1 от уровня ИЛ-10 ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Для постинфарктных больных с СД 2 типа характерно увеличение уровня PON-1 в сыворотке крови. При этом содержание PON-1 имеет обратную зависимость от гликемии, инсулинорезистентности, концентрации ЛП (а) и прямо зависит от уровня ИЛ-10.

**Ключевые слова:** параоксоназа-1, сахарный диабет 2 типа, не-Q-инфаркт миокарда.

## SUMMARY

**Paraoxonase-1 in patients with type 2 diabetes mellitus who have had non-Q-myocardial infarction**

*N.V. Altunina*

**Objective** – to investigate the level of PON-1 in the serum of patients with type 2 DM who have had non-Q-MI.

**Materials and methods.** The study involved 49 patients (average age of patients –  $61,52 \pm 1,41$  years), of which 28 – patients with type 2 DM who have had non-Q-MI (main group), 10 patients who have had non-Q-MI without concomitant diabetes (I comparison group) and 11 patients with type 2 DM without a history of MI (II comparison group). The control group consisted of 10 healthy individuals. The concentration of PON-1 in the serum was determined by enzyme immunoassay using the analyzer-photometer iEMS Reader MF (Labsystems, Finland).

**Results and discussion.** According to the results of the study it was revealed a significant increase in the concentration of PON-1 in the main group of patients ( $p < 0,05$ ) in comparison with CG. Herewith, there was a tendency to a lower concentration of PON-1 in

diabetic postinfarction patients ( $p < 0.2$ ) compared with similar patients without diabetes mellitus.

According to correlation analysis it was reverse correlation between the concentration of PON-1 and glycemia ( $r = -0,44$ ,  $p < 0.02$ ), HOMA index ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.05$ ), LP (a) –  $r = -0,48$ ,  $p < 0.01$  and a direct dependence of the concentration of PON-1 from the level of IL-10 ( $r = 0,59$ ,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** Post-MI patients with type 2 DM are characterized by the increased level of PON-1 in the serum. Herewith, the content of PON-1 has the opposite dependence on blood glucose, insulin resistance, concentrations of LP (a) and directly depends on the level of IL-10.

**Key words:** paraoxonase-1, type 2 diabetes mellitus, non-Q-myocardial infarction.

*Дата надходження до редакції 07.06.2015 р.*