DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(2)-11

УДК: 577.1;616.1;616.12-008.331.1;615.035

ПАРАОКСОНАЗА У ЖІНОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ РІЗНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ. ЗВ'ЯЗОК З КАРДІО-МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ

Пентюк Л. О., Пентюк Н. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: pentiuk.na@gmail.com

Статтю отримано 01 квітня 2021 р.; прийнято до друку 04 травня 2021 р.

Анотація. Параоксоназа - асоційований з ліпопротеїнами високої щільності плейотропний ензим, здатний детоксикувати такі проатерогенні сполуки як окислені ліпопротеїни низької щільності та тіолактон гомоцистеїну. Зниження активності параоксонази імовірно причетне до розвитку серцево-судинних захворювань. Мета роботи - дослідити зв'язок між активністю параоксонази, показниками структурно-функціонального стану серця та судин і кардіо-метаболічними факторами ризику у жінок з артеріальною гіпертензією (АГ) різного репродуктивного віку. У дослідження було залучено 193 жінок віком 32-70 роки ($55,4 \pm 0,68$ роки), які страждали на есенціальну артеріальну гіпертензію II стадії. Контрольну групу склали 46 практично здорових жінок. Арілестеразну активність параоксонази (КФ 3.1.1.2) в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом. Статистичну обробку отриманих результатів проводили у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.). Обчислювали середнє значення та стандартну похибку середнього ($M \pm m$). Використовували t-критерій Ст'юдента. Проводили кореляційний аналіз за Пірсоном при $p < 0,05$. Встановлено, що у жінок з АГ мало місце достовірне зниження (на 16%) активності параоксонази в сироватці крові порівняно з практично здоровими жінками. Низьку активність параоксонази реєстрували у 33,3% хворих доменопаузного та у 56,7% хворих постменопаузного віку ($p \geq 0,05$) та була пов'язана з рівнем естрадіолу в сироватці крові ($r = 0,33, 0,41, p < 0,05$). Зниження активності параоксонази асоціювалось з абераційними рівнями ліпідів, гомоцистеїну, ожирінням, метаболічним синдромом, збільшенням індексу маси міокарда лівого шлуночка, потовщенням комплексу інтима-медіа сонної артерії, зниженням ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії. Таким чином, зниження активності параоксонази в сироватці крові жінок з АГ пов'язане з репродуктивним віком та розвитком несприятливих метаболічних і структурно-функціональних змін серця та судин.

Ключові слова: параоксоназа, гомоцистеїн, холестерин, артеріальна гіпертензія, менопауза.

Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною інвалідизації та смертності населення України та світу. Глобальна поширеність ССЗ та серцево-судинна смертність в останні 30 років зросли практично вдвічі та у 2019 році становили 523 млн та 18,6 млн відповідно [20]. Епідеміологічні дослідження засвідчують існування суттєвих вікових та статевих відмінностей у поширеності та маніфестації серцево-судинної патології. Зокрема, у чоловіків провідною кардіальною патологією є ішемічна хвороба серця та інфаркт міокарду, тоді як жінки частіше страждають на артеріальну гіпертензію (АГ) [17]. Частота АГ у доменопаузних жінок є суттєво меншою, ніж у чоловіків відповідного віку, однак з настанням менопаузи поширеність гіпертензії серед жінок стрімко зростає, а на сьомій декаді життя навіть перевищує таку у чоловіків [4].

Інтенсивно досліджуються механізми несприятливого впливу клімактерію на прогресування серцево-судинної патології. Зокрема встановлено, що дефіцит естрогенів асоціюється із зниженням еластичності судин, активацією ренін-ангіотензинової системи, збільшенням продукції ендотеліну-1 на тлі зниження продукції оксиду азоту та простагландинів ендотелієм, проліферацією гладеньких м'язів судин, ремоделюванням лівого шлуночка тощо [16, 17, 22, 24]. Депримує вплив

клімактерію реалізується і через модуляцію кардіо-метаболічних факторів ризику, серед них - дисліпідемія, надмірна маса тіла, порушення метаболізму глюкози та інсулінорезистентність, порушення обміну гомоцистеїну (ГЦ), системне запалення [2, 3, 12, 14, 15]. Не виключено, що ще однією патогенетичною мішенню є параоксоназа - асоційований з ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ) плейотропний ензим, який має антиоксидантні, протизапальні властивості, здатний детоксикувати окислені ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) та тіолактон гомоцистеїну, - дві потужні проатерогенні сполуки [8].

Мета роботи - дослідити зв'язок між активністю параоксонази в сироватці крові, показниками структурно-функціонального стану серця та судин і кардіо-метаболічними факторами ризику у жінок з АГ різного репродуктивного віку.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 193 жінок віком 32-70 роки ($55,4 \pm 0,68$ роки). Критерії включення у дослідження: жіноча стать, гіпертонічна хвороба (ГХ) II стадії, АГ I-II ступеня. Критерії виключення: чоловіча стать, симптоматична АГ, ГХ I та III стадій, АГ III ступеню, супутня ІХС, хронічна серцева недостатність IIA стадії і вище та III-IV

функціонального класів за NYHA, значущі порушення ритму та провідності, цукровий діабет, захворювання внутрішніх органів з порушенням їх функцій. Пацієнти були інформовані щодо мети дослідження та надали письмову згоду. На момент включення пацієнти не отримували регулярної антигіпертензивної та ліпідзнижувачої терапії.

Хворі були розділені за репродуктивним віком згідно рекомендованої ВООЗ класифікації STRAW, яка враховує оваріоменструальний цикл, менопаузний перехід, рівні фолікулоstimулюючого гормону та естрадіолу [13]. 19 жінок пізнього репродуктивного періоду та 44 жінки пременопаузального періоду були віднесені до групи доменопаузального віку, 46 жінок раннього постменопаузального періоду та 84 жінки пізнього постменопаузального періоду були віднесені до групи постменопаузального віку. Контрольну групу склали 46 практично здорових жінок, репрезентативних за віком.

Визначали окружність талії, зріст, масу тіла та розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Добове моніторування АТ здійснювали з використанням комплексу "Система холтерівська артеріального тиску, модель АРР-01" (Сольвейг, Україна). ЕхоКГ в М-, В- і Д-режимах проводили на апараті "Logic 500 Sono Series" (General Electric, Корея). Масу міокарда лівого шлуночка (ЛШ) визначали за формулою Pen Convention та обчислювали індекс маси міокарда (ІММ ЛШ). Вимірювання товщини комплексу інтима-медіа загальної сонної артерії (КІМ ЗСА) та визначення судинорухової функції плечової артерії (ЕЗВД ПА) проводили методом дуплексного ультразвукового сканування. ЕЗВД ПА оцінювали за класичною методикою Целемайера-Соренсена [5]. Вміст естрадіолу, ФСГ, гомоцистеїну та С-реактивного білка в сироватці крові визначали імуноферментним методом (DRG, США; Axis-Shield, Велика Британія; BCM Diagnostics, США). Арілестеразну активність параоксонази (КФ 3.1.1.2) в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [9]. Вміст загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПВЩ та тригліцеридів (ТГ) в сироватці визначали уніфікованими методами (Філісіт-Діагностика, Україна). Рівень ХС ЛПНЩ розраховували за формулою Friedwald.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.). Обчислювали середнє значення та стандартну похибку середнього ($M \pm m$). Статистичну значущість відмінностей для парних вибірок (при нормальному розподілі) оцінювали за допомогою t-критерію Ст'юдента. Зв'язок між показниками оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном. При перевірці гіпотез критичним рівнем статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

Результати. Обговорення

Отримані нами дані підтвердили той факт, що процес репродуктивного старіння асоціюється з поглибленням несприятливих структурно-функціональних змін

серця та судин у жінок з АГ: збільшенням добових рівнів систолічного та діастолічного АТ (САТ, ДАТ), посиленням гіпертрофії ЛШ та погіршенням його діастолічної функції, потовщенням комплексу інтима-медіа та зменшенням ендотелій-залежної вазодилатації (табл. 1). Настання менопаузи також асоціювалось з розвитком дисліпідемії, прозапального стану та порушенням обміну ГЦ. Так, якщо частка хворих з аберантними рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ГЦ та СРБ в доменопаузі практично не відрізнялась від такої у здорових жінок, то в постменопаузі суттєво зростала і складала, відповідно, 31,5%, 25,4%, 13,8%, 20,8%, 40,0% та 19,1%. Крім того, збільшення репродуктивного віку жінок з АГ закономірно супроводжувалось збільшенням ІМТ та частки осіб з метаболічним синдромом (МС). Кореляційний аналіз засвідчив наявність вірогідних зв'язків між рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ХС ЛПВЩ, ГЦ та рівнем естрадіолу у хворих на АГ доменопаузального віку ($r = -0,38, -0,41, -0,39, 0,41$ та $-0,27$ відповідно, $p < 0,05$), які посилювались у хворих постменопаузального віку ($r = -0,48, -0,46, -0,47, 0,46$ та $-0,45$ відповідно, $p < 0,001$). Вміст СРБ достовірно корелював з рівнем естрадіолу лише у пацієнток в постменопаузі ($r = -0,34, p < 0,001$).

Встановлено, що у жінок з АГ мало місце достовірне зниження активності параоксонази в сироватці крові, порівняно з практично здоровими жінками (табл. 2). При цьому найбільш виразне падіння активності цього ензиму спостерігалось у хворих постменопаузального віку. Персентильний аналіз засвідчив, що серед жінок з АГ має місце стійке зменшення відповідних рівнів параоксонази в бік більш низьких значень. Величина активності цього ензиму в проміжку $P_{10} - P_{90}$ у практично здорових жінок становила 130-183 ммоль/л*год., у жінок з АГ доменопаузального віку - 115-161 ммоль/л*год. та у жінок постменопаузального віку 105-150 ммоль/л*год. Активність параоксонази менша за 130 ммоль/л*год. (P_{10} у практично здорових жінок) реєструвалась у 33,3% хворих доменопаузального та 56,7% хворих постменопаузального віку ($p > 0,05$).

Для усунення впливу "календарного" віку та тривалості АГ на активність параоксонази сироватки крові хворі були поділені на групи залежно від рівня естрадіолу. У жінок доменопаузального віку з високим (більше 50 пг/мл) та відносно низьким (менше 50 пг/мл) вмістом естрадіолу середній вік та тривалість захворювання практично не відрізнялись, і складали, відповідно, $46,2 \pm 1,11$ проти $45,5 \pm 1,35$ років та $4,16 \pm 0,25$ проти $3,95 \pm 0,44$ років ($p > 0,05$). У жінок постменопаузального віку з відносно високим (більше 10 пг/мл) та низьким (менше 10 пг/мл) вмістом естрадіолу середній вік та тривалість захворювання становили, відповідно, $59,5 \pm 0,69$ проти $61,3 \pm 1,03$ років та $8,69 \pm 0,56$ проти $9,36 \pm 0,66$ років ($p > 0,05$). З'ясувалось, що у жінок доменопаузального віку зниження рівня естрадіолу асоціювалось з тенденцією до зниження активності параоксонази, в той час як у жінок постменопаузального віку мало місце достовірне

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених жінок (М±m).

Показники	Здорові жінки, n=46	Жінки з АГ	
		Домено-паузний період, n=63	Постменопаузний період, n=130
	1	2	2
Вік хворих, роки	52,6±1,78	49,0±0,76 $p_{1,2}>0,05$	60,1±0,58 $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$
Тривалість АГ, роки		4,41±0,34	8,85 ± 0,43 $p_{2,3}<0,001$
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.		145±1,74	154±1,80 $p_{2,3}<0,01$
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.		87,6±1,08	90,5±0,82 $p_{2,3}<0,04$
ІММЛШ, г/м ²		138±2,57	148±2,29 $p_{2,3}<0,01$
ФВ, %		63,1±0,80	62,7±0,57 $p_{2,3}>0,05$
Е/А		0,98±0,03	0,86±0,02 $p_{2,3}<0,001$
КІМ ЗСА, мм		0,759±0,019	0,888±0,022 $p_{2,3}<0,005$
ЕЗВДПА на 30 сек, %		12,2±0,56	9,25±0,60 $p_{2,3}<0,005$
Загальний холестерин, ммоль/л	4,96±0,15	5,00±0,09 $p_{1,2}>0,05$	5,70±0,07 $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$
Холестерин ЛПНЩ, ммоль/л	3,03±0,14	3,14±0,10 $p_{1,2}>0,05$	3,76±0,08 $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	1,50±0,07	1,40±0,04 $p_{1,2}>0,05$	1,25±0,03 $p_{1,3}<0,005$; $p_{2,3}<0,01$
Тригліцериди, ммоль/л	0,94±0,06	1,01±0,05 $p_{1,2}>0,05$	1,54±0,06 $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,95±0,57	10,1±0,46 $p_{1,2}>0,05$	14,1±0,34 $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$
СРБ, мг/л	3,27±0,23	3,63±0,23 $p_{1,2}>0,05$	5,02±0,25 $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,001$
ІМТ, кг/м ²	26,7±0,63	28,8±0,15 $p_{1,2}>0,01$	30,0 ± 0,32* $p_{1,3}<0,001$; $p_{2,3}<0,05$
Метаболічний синдром, кількість хворих (%)	0	18 (21,9%)	53 (40,8%) $p_{2,3}<0,05$
Естрадіол, пг/мл		57,2±1,92	14,4±0,79 $p_{2,3}<0,001$

зниження активності цього ензиму в сироватці крові (рис. 1). Активність параоксонази достовірно прямо корелювала з рівнем естрадіолу в сироватці крові ($r=0,33$, $0,41$ у пацієток до- та постменопаузного віку відповідно, $p<0,05$).

Встановлено, що у жінок з низькою активністю параоксонази в сироватці крові виявлялись більш важкі структурні та функціональні зміни серця і судин: достовірно більший ІММ ЛШ, товщина КІМ ЗСА, менша ЕЗВД ПА (табл. 3). Крім того у пацієток низкою активністю даного ензиму реєструвались більш високі рівні систолічного та діастолічного АТ за даними добового моніторингу.

Наші дані свідчать, що активність параоксонази певною мірою пов'язана з іншими традиційними кардіо-метаболічними факторами ризику (табл. 4). Так у жінок з гранично високими та високими рівнями ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ, гранично низькими та низькими рівнями ХС ЛПВЩ реєструвалась достовірно менша активність параоксонази, ніж у пацієток з оптимальними рівнями ліпідів крові. Кореляційний аналіз засвідчив наявність слабого достовірного зв'язку між рівнями параоксонази та ліпідів сироватки крові, який посилювався в постменопаузі. Активність параоксонази у осіб з субнормальним рівнем ГЦ була вірогідно меншою, ніж у осіб з нормальними рівнями цієї амінокислоти, продовжувала знижуватись у осіб з гіпергомоцистеїнемією та виявляла достовірний кореляційний зв'язок з рівнем ГЦ, більший за модулем у хворих постменопаузного віку. У хворих з ожирінням ($ІМТ >30$ кг/м²) та метаболічним синдромом активність параоксонази достовірно знижувалась. У той же час нами не було зафіксовано зв'язку між вмістом маркеру системного запалення С-реактивного білка та рівнем параоксонази в сироватці крові хворих.

Відомо, що параоксоназа являє собою кальцій-за-

Таблиця 2. Метрологічні параметри активності параоксонази в сироватці крові практично здорових та жінок з АГ, ммоль/л*год

M±m	s	Медіана	Процентилі					
			5%	10%	25%	75%	90%	95%
Здорові жінки, n=46								
157±2,84	19,3	158	122	130	147	167	183	186
Жінки з АГ, n=193								
131±1,30*	18,0	130	103	104	118	145	155	160
Жінки з АГ доменопаузного віку, n=63								
139±2,30*	18,3	136	110	115	126	154	161	163
Жінки з АГ постменопаузного віку, n=130								
128±1,48**	16,9	125	103	105	115	142	150	155

Примітки: * - $p<0,001$ щодо групи здорових жінок; # - $p<0,001$ щодо групи жінок з АГ доменопаузного віку.

Рис. 1. Активність параоксонази в сироватці крові жінок з АГ залежно від рівня естрадіолу.

Таблиця 3. Показники структурно-функціонального стану серця та судин у жінок з АГ залежно від рівня параоксонази в сироватці крові, М± m.

Показники	Активність параоксонази			
	<130 ммоль/л*год, n=95	≥130 ммоль/л*год, n=98	r ₁	r ₂
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	156±1,96	148±1,99 p<0,005	-0,08	-0,19
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	91,1±0,97	88,1±1,01 p<0,05	-0,09	-0,18
ІММ ЛШ, г/м ²	153±3,25	139±2,15 p<0,001	-0,28*	-0,34**
Е/А	0,84±0,03	0,94±0,03 p<0,02	0,13	0,17
КІМ ЗСА, мм	0,92±0,03	0,78±0,02 p<0,001	-0,30*	-0,33**
ЕЗВДПА на 30 сек, %	7,83 ± 0,47	11,9 ± 0,67 p<0,001	0,33*	0,35**

Примітки: r₁ - коефіцієнт кореляції у жінок з АГ доменопаузного віку; r₂ - коефіцієнт кореляції у жінок з АГ постменопаузного віку; * - p<0,05; ** - p<0,001.

лежний, асоційований з ЛПВЩ ензим, який секретується печінкою та захищає ЛПНЩ та клітинні мембрани від окислення, гідролізуючи біологічно активні пероксиди ліпідів. За сучасними уявленнями, антиатерогенні властивості ЛПВЩ значною мірою обумовлені саме здатністю параоксонази запобігати утворенню окислених форм ЛПНЩ [21]. Інша біологічна роль параоксонази полягає у її здатності гідролізувати токсичний метаболіт тіолактон ГЦ, попереджати N-гомоцистеїнілування, запобігаючи таким чином пошкодженню структури та функції білків під дією надлишку ГЦ [18, 21]. Відомі сьогодні атеропротекторні ефекти параоксонази включають антиоксидантну, протизапальну активність, збереження функції ЛПВЩ, стимуляцію ефлюксу холестерину, антиапоптичну, антитромботичну та антиадгезивну активність [8].

Отримані нами дані засвідчили, що у жінок з АГ має місце достовірне зниження активності параоксонази в сироватці крові порівняно з практично здоровими жінками відповідного віку. При цьому зниження активності цього ензиму у жінок з АГ пов'язане з розвитком дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемії та метаболічного синдрому. Нами було встановлено, що у пацієнток з абераційними рівнями ЗХС, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ та ГЦ реєструвалась достовірно менша активність параоксонази, ніж у пацієнток з оптимальними рівнями цих проатерогенних сполук. Дисліпідемія та гіпергомоцистеїнемія є загально визнаними незалежними факторами ризику розвитку ССЗ та чинять синергічну дію на ключові механізми атерогенезу [7, 11]. Останні дослідження свідчать, що надлишок ГЦ промотує ураження серця та судин через індукцію окислативного стресу, вазоконстрикцію та підвищену жорсткість артерій, дестабілізацію та розрив атеросклеротичної бляшки, запалення, активацію

молекул адгезії, проліферацію гладеньких міоцитів судин [11]. Ціком імовірно, що ще однією сполучною ланкою в проатерогенній дії ліпідів та ГЦ є зниження активності параоксонази [8].

Ми показали, що низька активність параоксонази у жінок з АГ (менша за Р10 у здорових осіб) асоціюється з вищими добовими рівнями АТ, більшими масою міокарду ЛШ та товщиною інтима-медіа судин та зменшенням ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії. В роботі E. Dounousi et al. (2016) продемонстровано, що генетичний поліморфізм параоксонази та її низька сироваткова активність у хворих на хронічну хворобу нирок супроводжується розвитком більш тяжкої гіпертрофії ЛШ [10]. За даними M. Yuksel et al. (2015) у хворих

Таблиця 4. Активність параоксонази в сироватці крові (ммоль/л*год.) у жінок з АГ залежно від рівнів ліпідів, гомоцистеїну та С-реактивного білка в сироватці крові, ІМТ та наявності метаболічного синдрому.

Показники		Активність параоксонази [#]		
		М±m	r ₁	r ₂
ЗХС, ммоль/л	<5,2 оптимальний, n=76	138±1,88	-0,29 [#]	-0,35 ^{##}
	граничний високий, 5,2 - 6,1 n=70	128±2,61*		
	високий, >6,1 n=47	123±2,54*		
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	оптимальний, <3,6 n=100	138±1,75	-0,35 [#]	-0,37 ^{##}
	граничний високий, 3,6 - 4,1 n=53	125±2,45*		
	високий, >4,1 n=40	124±2,26*		
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	оптимальний, >1,2 n=112	137±1,60	-0,36 [#]	-0,39 ^{##}
	граничний низький, 1,2 - 0,9, n=46	126±2,23*		
	низький, <0,9 n=35	118±2,86 [^]		
ТГ, ммоль/л	оптимальний, <1,7 n=145	135±1,46	-0,29 [#]	-0,33 ^{##}
	гранично високий, 1,7 - 2,3, n=29	122±3,43*		
	високий >2,3, n=19	120±2,79*		
ГЦ, мкмоль/л	оптимальний, <10, n=53	142±2,62	-0,32 [#]	-0,46 ^{##}
	граничний високий, 10 - 15, n=79	130±1,78*		
	високий, >15, n=61	123±1,86 [^]		
СРБ, мг/л	оптимальний, <4, n=76	132±2,09	-0,14	-0,18
	граничний високий, 4 - 5, n=56	131±1,86		
	високий, >5, n=61	134±3,61		
ІМТ, кг/м ²	≤25, n= 22	135±4,00	0,08	0,01
	25 - 30, n=90	135±1,68		
	>30, n=79	127±2,15 [^]		
Метаболічний синдром	Немає	136±1,55		
	Є	122±1,97*		

Примітки: * - p<0,005 щодо оптимального рівня; [^] - p<0,05 щодо граничного рівня показників; r₁ - коефіцієнт кореляції у жінок з АГ доменопаузного віку; r₂ - коефіцієнт кореляції у жінок з АГ постменопаузного віку; [#] - p<0,05; ^{##} - p<0,001.

на АГ з добовим профілем АТ "нон-діпер" реєструється суттєво менша концентрація параоксонази в крові, ніж у осіб з більш сприятливим профілем "діпер" [25].

Відомо, що активність параоксонази характеризується статевим диморфізмом і у чоловіків реєструється менша як арилестеразна, так і лактоназна активність ферменту, ніж у жінок [19, 23]. Не виключено, що до регуляції активності цього ензиму причетні статеві гормони. Ми показали, що в групі жінок з АГ найбільш виразне падіння активності ферменту реєструється саме в постменопаузному репродуктивному періоді. Важливо, що після усунення можливого впливу віку хворих та тривалості захворювання, залежність між активністю параоксонази та рівнем естрадіолу в крові зберігалась, а естрадіол прямо достовірно корелював з активністю ензиму в сироватці крові. В кількох експериментальних дослідженнях було показано, що чоловічі статеві гормони знижують експресію mRNA параоксонази в печінці, тоді як естрогени - ап-регулюють параоксоназу у тварин [1, 6]. Наші дані свідчать, що активність параоксонази у жінок з АГ різного репродуктивного віку корелює як з основними структурно-функціональними показниками серця та судин, так і з рівнями ліпідів і ГЦ в крові. При цьому найбільш високі за модулем коефіцієнти кореляції між вказаними показниками реєструвались у хворих постменопаузного репродуктивного віку.

Список посилань - References

- [1] Ahmad, S., & Scott, J. E. (2010). Estradiol enhances cell-associated paraoxonase 1 (PON1) activity in vitro without altering PON1 expression. *Biochem Biophys Res Commun.*, 397, 441-446. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.05.120
- [2] Ambikairajah, A., Walsh, E., & Cherbuin, N. (2019). Lipid profile differences during menopause: a review with meta-analysis. *Menopause*, 26(11), 1327-1333. DOI: 10.1097/GME.0000000000001403
- [3] Bahtiri, E., Islami, H., Rexhepi, S., Qorraj-Bytyqi, H., Thaci, K., Thaci, S., ... & Hoxha, R. (2015). Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women. *Acta Reumatol Port*, 40(4), 355-362.
- [4] Blacher, J., Kretz, S., Sorbets, E., Lelong, H., Vallee, A., & Lopez-Sublet, M. (2019). Epidemiology of hypertension: Differences between women and men. *Presse Med.*, 48(11 Pt 1), 1240-1243. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.04.010
- [5] Celermajer, D., & Sorensen, K. (1992). Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340, 1111-1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
- [6] Cheng, X., & Klaassen, C. D. (2012). Hormonal and chemical regulation of paraoxonases in mice. *J Pharm Exp.*, 342, 688-695. DOI: 10.1124/jpet.112.194803
- [7] Chernyavskiy, I., Veeranki, S., Sen, U., & Tyagi, S. C. (2016). Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise. *Ann N Y Acad Sci.*, 1363(1), 138-154. DOI:10.1111/nyas.13009
- [8] Chistiakov, D. A., Melnichenko, A. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2017). Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular disease. *Biochimie*, 132, 19-27. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.10.010
- [9] Connelly, P. W., Maguire, G. F., & Draganov, D. I. (2004). Separation and quantitative recovery of mouse serum arylesterase and carboxylesterase activity. *J Lipid Res.*, 45(3), 561-566. DOI: 10.1194/jlr.M300464-JLR200
- [10] Dounousi, E., Bouba, I., Spoto, B., Pappas, K., Tripepi, G., Georgiou, I., ... & Siamopoulos, K. (2016). A Genetic Biomarker of Oxidative Stress, the Paraoxonase-1 Q192R Gene Variant, Associates with Cardiomyopathy in CKD: A Longitudinal Study. *Oxid Med Cell Longev.*, 2016, 1507270. DOI: 10.1155/2016/1507270
- [11] Fu, Y., Wang, X., & Kong, W. (2018). Hyperhomocysteinemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *British Journal of Pharmacology*, 175(8), 1173-1189. DOI: 10.1111/bph.13988
- [12] Goossens, G. H., Jocken, J. W. E., & Blaak, E. E. (2021). Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nat Rev Endocrinol.*, 17(1), 47-66. DOI: 10.1038/s41574-020-00431-8
- [13] Harlow, S. D., Gass, M., Hall, J. E., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R. W., ... & de Villiers, T. J. (2012). Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 19(4), 387-95. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
- [14] Jiang, Q., Wang, L., Si, X., Tian, J. L., Zhang, Y., Gui, H. L., ... & Tan, D. H. (2021). Current progress on the mechanisms of hyperhomocysteinemia-induced vascular injury and use of natural polyphenol compounds. *Eur J Pharmacol.*, 905, 174168. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174168
- [15] Ko, S. H., & Kim, H. S. (2020). Menopause-Associated Lipid Metabolic Disorders and Foods Beneficial for Postmenopausal Women. *Nutrients*, 12(1), 202. DOI: 10.3390/nu12010202
- [16] Medina, D., Mehay, D., & Arnold, A. C. (2020). Sex differences in cardiovascular actions of the renin-angiotensin system. *Clin Auton Res.*, 30(5), 393-408. DOI: 10.1007/s10286-020-00720-2

Таким чином, зниження активності параоксонази в сироватці крові жінок з АГ пов'язане з репродуктивним віком хворих та розвитком несприятливих метаболічних і структурно-функціональних змін серця та судин.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У жінок з АГ має місце достовірне зниження активності параоксонази в сироватці крові порівняно з практично здоровими жінками відповідного віку. Активність параоксонази виявляє тісну залежність від репродуктивного віку хворих та рівня естрадіолу в сироватці крові.

2. Зниження активності параоксонази асоціюється з дисліпідемією, гіпергомоцистемією, ожирінням, метаболічним синдромом, збільшенням маси міокарда лівого шлуночка, потовщенням комплексу інтимедіа артерій та ендотеліальною дисфункцією у жінок з АГ до- та постменопаузного репродуктивного віку.

Подальші клінічні дослідження необхідні для визначення ролі параоксонази як додаткового фактору загального серцево-судинного ризику та розробки індивідуальних стратегій лікування, асоційованих із зниженням активності параоксонази синдромів дисліпідемії та гіпергомоцистемії.

- [17] Novella, S., Perez-Cremades, D., Mompeo, A., & Hermenegildo, C. (2019). Mechanisms underlying the influence of oestrogen on cardiovascular physiology in women. *J Physiol.*, 597(19), 4873-4886. DOI: 10.1113/JP278063
- [18] Perla-Kajan, J., & Jakubowski, H. (2012). Paraoxonase 1 and homocysteine metabolism. *Amino Acids*, 43(4), 1405-1417. DOI: 10.1007/s00726-012-1321-z
- [19] Rosta, V., Trentini, A., Passaro, A., Zuliani, G., Sanz, J. M., Bosi, C., ... & Cervellati, C. (2020). Sex Difference Impacts on the Relationship between Paraoxonase-1 (PON1) and Type 2 Diabetes. *Antioxidants*, 9(8), 683. DOI:10.3390/antiox9080683
- [20] Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., & Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.*, 76(25), 2982-3021. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
- [21] Shunmoogam, N., Naidoo, P., & Chilton, R. (2018). Vascular Health and Risk Management Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vascular Health and Risk Management*, 14, 137-143. DOI: 10.2147/VHRM.S165173
- [22] Somani, Y. B., Pawelczyk, J. A., De Souza, M. J., Kris-Etherton, P. M., & Proctor, D. N. (2019). Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*, 317(2), H395-H404. DOI: 10.1152/ajpheart.00430.2018
- [23] Trentini, A., Bellini, T., Bonaccorsi, G., Cavicchio, C., Hanau, S., Passaro, A., & Cervellati, C. (2019). Sex difference: an important issue to consider in epidemiological and clinical studies dealing with serum paraoxonase-1. *J Clin Biochem Nutr.*, 64(3), 250-256. DOI: 10.3164/jcbn.18-73
- [24] Wu, J., Dai, F., Li, Ch., & Zou, Yu. (2020). Gender Differences in Cardiac Hypertrophy. *Cardiovasc Transl Res.*, 13(1), 73-84. DOI: 10.1007/s12265-019-09907-z
- [25] Yuksel, M., Yildiz, A., Tekbas, E., Gunduz, E., Ekin, A., Bilik, M. Z., ... & Atilgan, Z. (2015). Paraoxonase and Arylesterase Activities in Dipper and Non-Dipper Prehypertensive Subjects. *Medicine (Baltimore)*, 94(17), 786. DOI: 10.1097/MD.0000000000000786

PARAOXONASE IN WOMEN WITH HYPERTENSION OF DIFFERENT REPRODUCTIVE AGE. RELATIONSHIP WITH CARDIO-METABOLIC RISK FACTORS

Pentiuk L. O., Pentiuk N. O.

Annotation. Paraoxonase is a high-density lipoprotein-associated pleiotropic enzyme able to detoxify proatherogenic compounds such as oxo-low-density-lipoproteins and homocysteine-thiolactone. Low paraoxonase activity is likely to be involved in the development of cardiovascular diseases. The aim of the study - to investigate the relationship between paraoxonase activity, structural and functional markers of the heart and blood vessels, cardio-metabolic risk factors in women with hypertension of different reproductive age. The study included 193 women aged 32-70 years (55.4 ± 0.68 years) with essential stage II hypertension. The control group consisted of 46 healthy women. The arylesterase activity of paraoxonase (EC 3.1.1.2) in blood serum was determined by spectrophotometric method. Statistical processing of the obtained results was performed in the application package SPSS22 (© SPSS Inc.). The mean and standard error of the mean ($M \pm m$) were calculated. Student's t-test was used. Pearson correlation analysis was performed at $p < 0.05$. It was found that in women with hypertension there was a significant decrease (16%) in serum paraoxonase activity, compared with healthy women. Low paraoxonase activity was registered in 33.3% of premenopausal patients and 56.7% of postmenopausal patients ($p > 0.05$) and was associated with serum estradiol levels ($r = 0.33, 0.41, p < 0.05$). Low paraoxonase activity was associated with aberrant levels of lipids, homocysteine, obesity, metabolic syndrome, increased left ventricular mass index and carotid intima-media thickness, decreased brachial artery endothelium-dependent vasodilation. Thus, the decrease in serum paraoxonase activity in women with hypertension is related with the reproductive age of patients and the development of unfavorable metabolic, structural and functional changes in the heart and blood vessels.

Keywords: paraoxonase, homocysteine, cholesterol, hypertension, menopause.