



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

L. Korol, N. Stepanova, V. Vasylychenko

doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.05

Arylesterase activity of paraoxonase 1 and intensity of oxidative processes in dialysis patients

¹ State Institute «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Citation:

Korol L, Stepanova N, Vasylychenko V. Arylesterase activity of paraoxonase 1 and intensity of oxidative processes in the blood of dialysis patients. Ukr J Nephrol Dial. 2019;4(64):30-38. doi: 10.31450/ukrjnd.4(64).2019.05

Abstract. This study aimed to investigate the arylesterase activity of paraoxonase 1 (PON-1) in patients with end-stage renal disease (ESRD) and its relationship with oxidative stress markers.

Methods. We conducted a one-time prospective observational study involving 58 ESRD patients. Among them, there were 20 hemodialyses (HD) patients and 38 patients treated with peritoneal dialysis (PD). The activity of PON-1 in serum was determined spectrophotometrically by the number of phenolic complexes formed using phenylacetate. Besides, spectrophotometrically the concentrations of malondialdehyde, serum concentrations of ceruloplasmin, thiol groups and total peroxidase activity (TPA) of erythrocyte were determined. The reference group consisted of 30 conditionally healthy individuals.

Results. The arylesterase activity of the PON-1 in reference group was 6.57 kU/L versus 2.25 kU/L in HD patients and 4.26 kU/L in PD patients ($p < 0.0001$). A direct correlation was found between arylesterase activity of PON-1 and ceruloplasmin concentration ($p = 0.004$), and TPA ($p = 0.02$) in HD patients. The activity of PON-1 in the serum of PD patients was associated with high-density lipoproteins ($p < 0.0001$).

Conclusions. We observed a decrease in the arylesterase activity of PON-1 in ESRD patients compared to the control group. The lowest activity of PON-1 is determined in HD patients. Moreover, the association of the PON-1 activity with a decrease in antioxidant blood markers was found. The enzyme activity in PD patients correlated with increased blood HDL. Further studies involving a larger dialysis cohort of patients are needed to determine the pathogenetic role of PON-1 activity in the development of cardiovascular events in ESRD patients.

Keywords: paraoxonase-1, arylesterase, oxidative stress, end-stage renal disease.

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

Article history:

Received November 06, 2019

Received in revised form
November 19, 2019

Accepted November 21, 2019

© L. Korol, N. Stepanova, V. Vasylychenko, 2019.

Correspondence should be addressed to Lesya Korol: lesyakorol@meta.ua



© Король Л.В., Степанова Н.М., Васильченко В.С., 2019

УДК 577.112.85:616.61

Л.В. Король, Н.М. Степанова, В.С. Васильченко

Арилестеразна активність параоксонази-1 та інтенсивність оксидативних процесів у крові діалітичних пацієнтів

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

Резюме. Метою роботи було дослідити арилестеразну активність параоксонази 1 (ПОН-1) у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) V Д стадії та її зв'язок з показниками оксидативного стресу.

Методи. Нами було проведено одномоментне проспективне обсерваційне дослідження із залученням 58 хворих на ХХН VД, серед яких було 20 пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 38 хворих, які лікувались перитонеальним діалізом (ПД). Активність ПОН-1 у сироватці крові визначали спектрофотометрично за кількістю утворених фенольних комплексів з використанням фенілацетату. Крім того, спектрофотометрично, у крові пацієнтів визначали концентрацію малонового діальдегіду, концентрації церулоплазміну й тіолових груп в сироватці крові та сумарної пероксидазної активності еритроцитів. Референтну групу склали 30 умовно-здорових осіб.

Результати. Арилестеразна активність ПОН-1 референтної групи становила 6,57 кУ/л, тоді як у ГД-пацієнтів активність ензиму була знижена на 66% (2,25кУ/л), у ПД-пацієнтів – на 37% (4,26 кУ/л) ($p = 0,0001$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між арилестеразною активністю ПОН-1 та вмістом церулоплазміну ($p = 0,004$) і сумарною пероксидазною активністю еритроцитів ($p = 0,02$) у ГД-пацієнтів. Активність ПОН-1 сироватки крові ПД-хворих була асоційована з ліпопротеїдами високої щільності ($p = 0,0001$).

Висновки. У хворих на ХХН V Д спостерігається зниження арилестеразної активності ПОН-1 у порівнянні з контролем. Найнижча активність ПОН-1 визначається у ГД-пацієнтів та асоціюється зі зниженням антиоксидантних показників крові. Активність ензиму у ПД-пацієнтів корелює з підвищенням ліпопротеїдів високої щільності крові. Подальші дослідження із залученням більшої діалітичної когорти пацієнтів необхідні для визначення патогенетичної ролі активності ПОН-1 у хворих на ХХН V Д.

Ключові слова: параоксоназа-1, арилестераза, оксидативний стрес, хронічна хвороба нирок.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є провідною причиною смертності хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) V стадії, які лікуються діалітичною нирковою замісною терапією (ДНЗТ) [1, 2], що зумовлено численними метаболічними порушеннями, у тому числі дисліпідемією [3-8]. Підвищення інтенсивності оксидативного стресу (ОС) і ферментативних модифікацій циркулюючих ліпідів і ліпопротеїнів, ендотеліальна дисфункція та активація запалення сприяють прискоренню атеросклерозу у хворих на ХХН VД [3-8]. Разом з тим, нещодавні роботи за участю діалітичної популяції хворих демонструють парадоксальний зв'язок гіперхолестеринемії /дисліпідемії зі зниженням частоти кардіоваскулярної та загальної смертності [9, 10]. Така відмінність від загальної популяції може свідчити, перш за все, про діаліз-індуковані зміни складу та функції ліпопротеїдів крові [11].

Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) є не лише ключовим учасником зворотного транспорту холестеролу, але й мають здатність захищати ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) від окислен-

ня [12, 13]. Перекисне окиснення протеїнів у складі ЛПВЩ та ЛПНЩ має місце за розвитку багатьох патологічних станів та є поширеним у хворих на ХХН [14, 15]. Окрім порушення структури ліпідних компонентів для пацієнтів з ХХН характерна і втрата функціональної активності ензимів, пов'язаної з їх метаболізмом. У лабораторній практиці якісний стан ліпопротеїдів визначається за функціональною активністю ензимів, асоційованих з ЛПВЩ, такі як параоксонази (ПОН), глутатіонпероксидаза і ацетилгідролаза тромбоцит-активуючого фактору, які гідролізують продукти окислення фосфоліпідів ЛПНЩ, а лецитин холестерин аденілаттрансфераза і ацетилгідролаза тромбоцит-активуючого фактору ще й беруть участь у видаленні окислених фосфоліпідів з ЛПНЩ [16].

Параоксонази – це сімейство ензимів, що представлене ПОН-1, ПОН-2 і ПОН-3, які мають широку специфічність і каталітичну універсальність [17, 18]. Споріднені ензими ПОН-2 і ПОН-3 були названі за їх еволюційним зв'язком з ПОН-1 [19, 20]. ПОН-1 (ЕС 3.1.8.1) – білок, який кодується геном PON1, розташованим у людей на короткому плечі 7-ї хромосоми. Довжина поліпептидного ланцюга білка становить 355 амінокислот, а молекулярна маса – 39 731. ПОН-1 складається з шести циліндричних β -пропелерних структур, з чотирма β -нитками, стабілізуючими структуру ензиму. ПОН-1 містить три залишки цистеїну в по-

Король Леся Вікторівна
lesyakorol@meta.ua

ложеннях 42, 284, 353; залишок у положенні 284 має вільну сульфгідрильну групу, що пов'язано із захисною дією даного ензиму [19, 20].

Білкам ПОН властиві різні типи гідролітичної активності, які можна розділити на лактоназну активність (субстрат – гомоцистеїн, тіолактон), арилестеразну активність (субстрат – ароматичні ефіри карбонової кислоти, фенілацетат), органофосфатазну активність (субстрат – фосфорорганічні сполуки, параоксон [21]. Назву «ПОН» білок отримав через здатність каталізувати розщеплення Р-О зв'язку у молекулі параоксону, високотоксична дія якого в організмі обумовлена його властивістю ковалентно зв'язувати холіноестеразу і блокувати її функціональну активність. ПОН-1 є Ca^{2+} -залежним ензимом і має два метал-зв'язуючих центри [20, 21]. Один із них, зв'язуючись з іонами кальцію сприяє стабілізації ензиму, інший необхідний для здійснення каталітичної активності білку [21].

ПОН-1 існує у двох формах – вільній і мембрано-зв'язаній. Вміст вільної ПОН-1 в плазмі крові у кілька разів перевершує кількість ензиму в органах і тканинах. Циркулуючі у плазмі в стані, пов'язаному з ЛПВЩ, ПОН-1 запобігає окисленню ліпопротеїнів, зменшує утворення ліпідних пероксидів та знижує ризик розвитку атеросклерозу [1, 15].

Численними клінічними дослідженнями продемонстровано взаємозв'язок між зниженням активності ПОН-1 у сироватці та розвитком ССЗ [17]. Зниження активності ПОН-1 запускає ендотеліальну дисфункцію, викликаючи агрегацію тромбоцитів, адгезію моноцитів та підвищення активності NO-синтази [8, 17, 18]. Зокрема, ПОН-1 каталізує реакції гідролізу окислених компонентів ЛПНЩ, які стимулюють утворення цитокінів та індукують адгезію моноцитів до поверхні ендотеліоцитів [17, 18]. Крім того, ПОН-1 пригнічує окислення ЛПВЩ [19, 22].

За останнє десятиріччя було досягнуто значного прогресу щодо вивчення активності ПОН-1 у пацієнтів з ХХН [6, 7]. Продемонстровано нижчу активність ПОН-1 у хворих на ХХН I-IV стадій, порівняно з діалізною популяцією [6]. Проте, дослідження активності ПОН-1 залежно від модальності ДНЗТ є поодинокими та суперечливими.

Мета роботи: дослідити арилестеразну активність ПОН-1 у пацієнтів з ХХН VD стадії та її зв'язок з показниками ОС.

Пацієнти та методи. Нами було проведено одномоментне проспективне обсерваційне дослідження із залученням 58 хворих на ХХН VD, серед яких було 20 пацієнтів, які лікувались методом гемодіалізу (ГД) та 38 хворих, які лікувались перитонеальним діалізом (ПД). Середній вік обстежених пацієнтів склав $46,5 \pm 12,3$ років.

Усі пацієнти лікувались в умовах ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Ліцензія – Ме-

дична практика, АЕ № 197294 діє з 06.06.2013 р., Міністерства охорони здоров'я України). Біохімічні дослідження проводились у лабораторії біохімії ДУ «Інститут нефрології НАМН України («Сертифікат визнання вимірювальних можливостей №ПТ-223/17 від 17.10.2017 чинний до 16.10.2019 р.)

Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу. Усі пацієнти надали письмово оформлену інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження схвалений Комісією з біоетики та деонтології ДУ «Інститут нефрології НАМН України (Протокол № 5 від 12.06.2018).

Під час дослідження усім хворим виконувалось стандартне обстеження, яке включало загальноклінічні, біохімічні та інструментальні методи дослідження. У сироватці крові хворих спектрофотометричним методом визначали арилестеразну активність ПОН-1 за кількістю утворених фенольних сполук з використанням фенілацетату [23], концентрацію вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів – малонового діальдегіду (МДАс) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою; концентрацію церулоплазміну (ЦПс) за реакцією з парафеніледіаміном дігідрохлоридом; вміст тіолових груп (SHс) та сумарну пероксидазну активність (СПА) еритроцитів за реакцією з індигокарміном. Розраховували сумарну антиоксидантну ємність сироватки крові (АОЄс) [24, 25].

Усі пацієнти були розподілені на 3 групи: групу I склали 20 пацієнтів з ХХН V стадії, які лікувались методом ГД; групу II – 38 ПД пацієнтів, референтну групу склали 30 практично здорових донорів того ж віку та статі.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «MedCalc» (Бельгія). Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. За розподілу відмінного від нормального кількісні характеристики представлені як медіана (Me) та інтерквартильний розмах [Q25-Q75]. Для їх порівняння використовували критерій Манна-Уїтні (U). Показники з нормальним розподілом представлені як середнє значення (M) і стандартне квадратичне відхилення (SD). Для їх порівняння застосовували t-критерій Стьюдента. Достовірність кореляційного зв'язку визначали за допомогою коефіцієнту Спірмена.

Результати. Арилестеразна активність ПОН-1 у референтній групі становила 6,57 кУ/л, тоді як активність ензиму ГД-пацієнтів була знижена на 66%, ПД пацієнтів – на 37% (рис. 1).

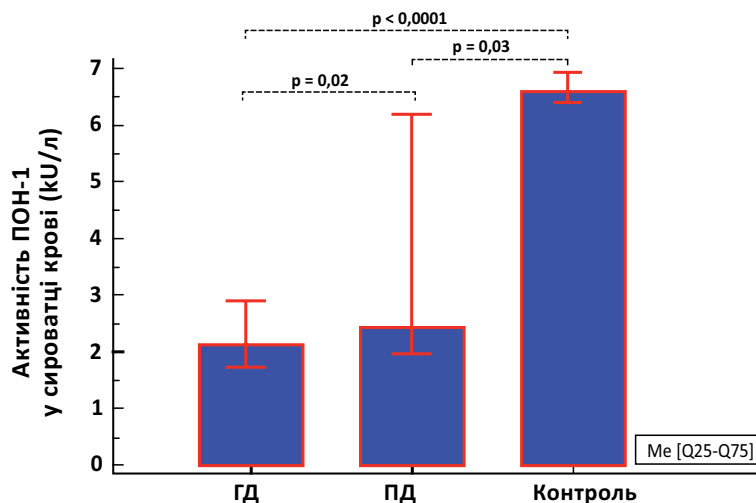


Рис. 1. Арилестеразна активність ПОН-1 умовно-здорових донорів та хворих на ХХН ВД.

Поряд з цим, встановлено, що ПД-пацієнти мали більш атерогенний профіль ліпідного спектру крові ніж ГД-пацієнти (табл. 1).

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну хворих на ХХН ВД залежно від модальності ДНЗТ

Показники ліпідного обміну (ммоль/л)	Група I ГД (n=20)	Група II ПД (n=38)	p
Загальний холестерин	4,6 [4,03-5,3]	5,6 [5,07-6,6]	< 0,0001
ХС ЛПВЩ	1,11 [0,94-1,23]	1,14 [1,0-1,38]	0,49
ХС ЛПНЩ	3,06 [2,23-3,4]	3,83 [3,2-4,4]	< 0,0001
ХС ЛПДНЩ	0,56 [0,35-0,83]	0,59 [0,42-1,1]	0,43
Тригліцериди	1,27 [0,8-1,8]	1,4 [1,1-2,2]	0,14
ІА	3,2 [2,5-3,8]	4,6 [3,9-5,6]	< 0,0001

Кореляційний аналіз засвідчив прямий зв'язок між активністю ПОН-1 та вмістом ЛПВЩ крові ПД-пацієнтів (рис. 2).

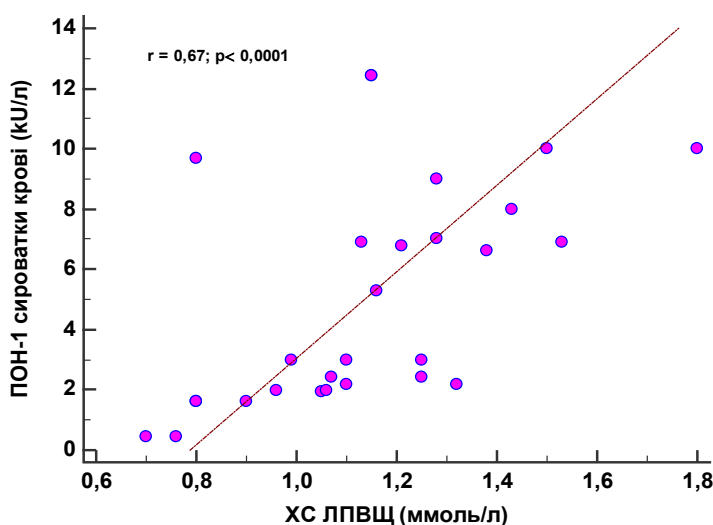


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між активністю ПОН-1 та концентрацією ЛПВЩ крові ПД-пацієнтів.

За результатами дослідження про-антиоксидантних параметрів крові пацієнтів з ХХН порівняно з показниками референтної групи встановлено зростання продукції МДАс та зниження концентрації SHс в обох групах та ЦП у I групі (табл. 2).

Про-антиоксидантні показники крові пацієнтів з ХХН ВД

Показник	Умовно-здорові особи (n = 30)	ХХН ВД		РГД/ПД
		ГД (n=20)	ПД (n = 38)	
ЦПс, г/л	0,2 [0,16-0,25]	0,1 [0,07-0,17]*	0,17 [0,1-0,26]	0,00001
SHс, мМ/л	2,218 ± 0,018	1,38 [1,18-1,83]*	1,86 [1,5-2,01]*	0,004
СПА е (мккат/г Нб)	7,622 [7,28-7,96]	6,63[5,25-9,0]	8,53[7,31-10,41]	0,02
МДАс (мкмоль/л)	128,2 [112-227]	179 [115,4-308]*	455 [400-577]*	< 0,0001
АОЄс, ум.од	1,05 [0,9-1,27]	0,53 [0,46-0,74]	0,76 [0,64-1,0]	< 0,0001

Примітки : * p < 0,05 у порівнянні з контролем

ПД-пацієнти, у порівнянні з ГД, мали статистично значуще вищі концентрації усіх досліджуваних маркерів оксидативних процесів (див. табл. 2).

Аналіз SHс за фракціями визначив достовірно вищий вміст небілкових тіолових груп у ПД-пацієнтів (0,74 [0,57-0,8] проти 0,6 [0,33-0,79] мкмоль/л, p = 0,02) у порівнянні з ГД-хворими (рис. 3).

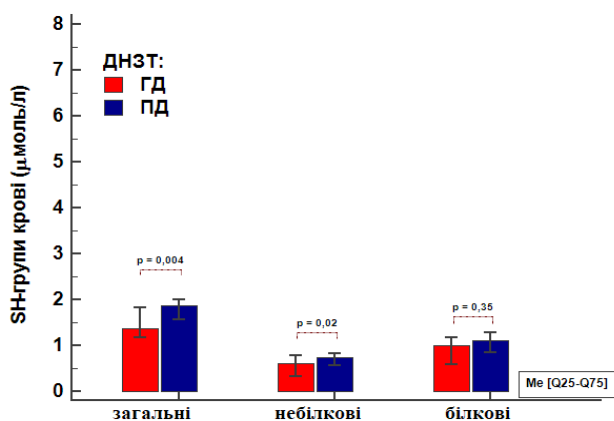


Рис. 3. Фракції тіолових груп у крові пацієнтів з ХХН ВД.

Крім того, нами визначено прямий кореляційний зв'язок активності ПОН-1 з ЦПс (p = 0,04) та СПАе (p = 0,02) хворих на ХХН ВД (рис. 4, 5).

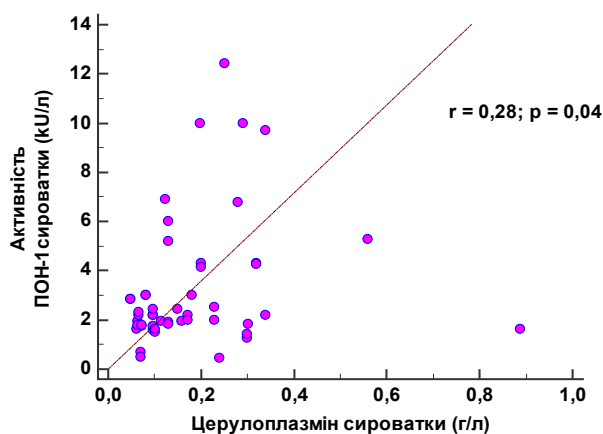


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між активністю ПОН-1 та церулоплазміном сироватки крові ГД-пацієнтів.

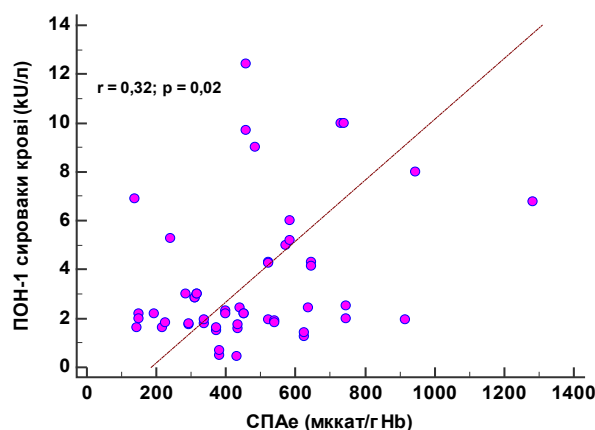


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між активністю ПОН-1 та сумарною пероксидазною активністю еритроцитів ГД-пацієнтів.

Обговорення. Результати нашого дослідження продемонстрували зниження активності ПОН-1 у хворих на ХХН ВД у порівнянні з контролем. Слід зазначити, що у групі ПД-пацієнтів зміни арилестеразної активності ПОН-1 корелювали зі змінами ліпідного спектру крові. Натомість, у ГД-пацієнтів активність ПОН-1 мала прямий кореляційний зв'язок з показниками антиоксидантного захисту в крові. Отже, визначена низька арилестеразна активність ПОН-1 у крові ГД-пацієнтів асоціюється здебільшого з порушенням оксидантно-антиоксидантного балансу крові, недостатністю антиоксидантних факторів захисту та високою інтенсивністю ОС, тоді як у ПД-пацієнтів, у більшій мірі, зумовлена дисліпідемією.

Як відомо, дисліпідемія та ОС є одними з важливих механізмів та загальною рисою, що лежать в основі патогенезу ХХН [25-27]. Антиоксидант-

на роль ПОН-1 полягає у захисті ЛПНЩ і ЛПВЩ від дії окисних сполук [5, 6, 8, 28]. Як відомо, пацієнти з ХХН VД більш чутливі до шкідливого впливу процесів пероксидації, а зниження активності ПОН-1 у сироватці крові сприяє затримці катаболізму окислених фосфоліпідів у ЛПНЩ та окислених макрофагів, що дає більше часу для негативного впливу радикальних ланцюгових реакцій на інактивацію аполіпопротеїнів та білків клітинної мембрани [6]. ПОН-1 здійснює гідроліз ліпідних перекисів, елімінуючи таким чином окиснені ЛПНЩ з бляшкових утворень. Ці захисні властивості, ймовірно, обумовлені здатністю ПОН-1 гідролізувати окислені фосфоліпіди і гідроксиди холестероллінолеату [6, 28]. Надалі окислені продукти видаляються макрофагами, які одночасно перетворюються у пінисті клітини, які заповнені складними ефірами холестерину та накопичуються у вигляді атеросклеротичних бляшок [5, 6, 8, 27]. ПОН-1 інактивує токсичні продукти, які утворюються у результаті окислення ЛПНЩ, стимулюючи відтік холестерину з макрофагів через ЛПВЩ [27]. ПОН-1 також пригнічує диференціювання моноцитів в макрофаги, тим самим обмежуючи процес утворення пінистих клітин і зменшуючи утворення атеросклеротичних бляшок [20, 22, 24].

Отже, зниження активності ПОН-1 сприяє уповільненню даних процесів у пацієнтів з ХХН. До того ж, арилестеразна активність ПОН-1 знижується у двох підкласах (другому і третьому) ЛПВЩ. Відповідно, до зменшення концентрації у крові двох підкласів ЛПВЩ у пацієнтів з ХХН VД, кількісні та якісні зміни часток відбуваються одночасно або поступово [27].

Параоксоназна і арилестеразна активність ензиму позитивно корелює з вмістом холестеролу ЛПВЩ і АроА-1 та негативно – з рівнями загального холестеролу і апопротеїну В [28, 29], що повністю узгоджується з результатами нашого дослідження. Проте відношення вмісту апопротеїну до активності ПОН-1 може бути кращим індикатором рівня атерогенності, ніж відношення вмісту загального холестеролу до холестеролу ЛПВЩ.

Maskness MI зі співавторами, підтверджуючи антиатеросклеротичні властивості ПОН-1, продемонстрували, що ПОН-1 людини гідролізує прозапальний фактор активації медіатора-тромбоцита, який активує моноцити і призводить до їх перетворення в макрофаги [30]. Deakin S на експериментальній моделі підтвердив захисні властивості ПОН-1 у запобіганні процесів окислення, модифікуючи ЛПДНЩ [31]. Таким чином, було продемонстровано, що активність ПОН-1 крові обернено пропорційна ризику атеросклерозу і пов'язаних з ним захворювань [30, 31]. Vains Y. та співавтори встановили, що активність арилестерази і лактонази ПОН-1 нижче за наявності хронічного запалення і додатково знижується під час гострого запального процесу [18].

Результати нашого узгоджуються з висновками A Gugliucci, який продемонстрував зниження активності ПОН-1 крові у ГД-пацієнтів та часткове відновлення активності арилестерази і лактонази шляхом лікування ГД, що може забезпечити захист від ОС і прогресування атеросклерозу [32].

Хоча ПОН-1 каталізує гідроліз численних субстратів: лактонів, тіолактонів, ефірів та фосфотриестерів, включаючи параоксон, а ділянки стикування субстрату навколо активного сайту ПОН-1 відрізняються для кожної основної категорії субстратів [20], проте, чимало дослідників вважають, що основна фізіологічна активність ПОН-1 за ХХН зумовлена здебільшого лактоназною активністю [6-8] та вважають, що саме зниження лактоназної активності ПОН передбачає більш високий ризик майбутніх несприятливих клінічних результатів у пацієнтів з ХХН [5]. Так, групою вчених за допомогою імуоферментного аналізу було встановлено значне зниження лактоназної активності ПОН-1 у хворих на ХХН, за винятком її II-ї стадії, де не було достовірної різниці ні у зміні активності, ні у кількості білка у порівнянні з контрольними групами [5]. До того ж, впродовж 10-річного спостереження за обраними пацієнтами, саме зниження активності ензиму корелювало з підвищеною смертністю пацієнтів [5].

Оскільки для пацієнтів з ХХН VД характерно підсилення ОС в організмі, який є наслідком надмірної продукції активних форм кисню, паралельно зі зниженням антиоксидантної ємності крові, нами було встановлено, що зниження активності ПОН-1 корелює зі зниженням ЦП, СПАе та АОЄс крові, особливо у групі ГД-пацієнтів (див. табл. 2). Поряд з цим, нами була відмічена кореляція між активністю ПОН-1 та вмістом SH-груп у сироватці крові ГД-пацієнтів (див. рис. 3). Отримані результати узгоджуються з даними дослідження за участі ГД-пацієнтів, в крові яких також спостерігали зниження арилестеразної активності ПОН-1 та концентрації вільних SH-груп порівняно зі здоровими особами [33]. Знижена концентрація вільних SH-груп у сироватці свідчить про можливе окислення тіолів (Cys284) у ПОН-1. Так, доведено, що єдина вільна SH-група ПОН-1 присутня у Cys284 і пов'язана з активністю ензиму навіть тоді, коли вона не є частиною його активного сайту [34]. В іншому дослідженні за участі ГД-пацієнтів та пацієнтів з ХХН, які отримували терапію супроводу, активність ПОН-1 у сироватці крові позитивно корелювала з білками тіолів та негативно з ліпідними гідропероксидами [35].

У дослідження присвяченому асоціаціям між ліпідним профілем і активністю ПОН-1 у пацієнтів з ХХН VД було встановлено, що концентрація ПОН-1 позитивно асоціюється з ЛПВЩ та Аро А1. Автори дійшли висновку, що різні параметри ліпідного профілю можуть впливати на концентрацію ПОН-1 у сироватці ГД-пацієнтів, що сприяє розвитку ате-

росклерозу [8]. В даному дослідженні, ми також спостерігали залежність між показниками арилестеразної активності ПОН-1 та рівнем ЛПВЩ.

Низька активність ПОН-1 у хворих на ХХН ВД може бути асоційована з підвищенням рівня фосфатів крові. Відомо, що ПОН-1 вперше виявлено завдяки своїй здатності гідролізувати і, отже, детоксифікувати фосфорорганічні сполуки [6]. Ще однією причиною низьких концентрацій ПОН-1 у пацієнтів з ХХН ВД є прямий взаємозв'язок ензиму з кліренсом креатиніну та сечовини під час діалізної сесії [36]. Оскільки, ГД може знизити рівень акролеїну, який є реакційноздатним альдегідом, такі зміни, навпаки можуть бути пов'язані зі збільшенням активності цього ензиму у сироватці крові [5, 7].

Серцево-судинна смертність та смертність від усіх причин у пацієнтів з ХХН ВД були асоційовані з низькими концентраціями ПОН-1, що дозволило авторам припустити, що низька концентрація ПОН-1 є незалежним фактором ризику серцево-судинної смертності у ГД-пацієнтів [37, 38]. Крім того, було продемонстровано, що активність цього ензиму може бути пов'язана з розвитком артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентністю та ремоделюванням міокарду [4, 40, 41].

Отже, більшість опублікованих досліджень свідчить, що концентрація ПОН-1 та її активність

(лактоназна, параоксоназна та арилестеразна) є зниженими у пацієнтів з ХХН ВД, що повністю узгоджується з отриманими нами результатами. Зміни підкласів ЛПВЩ та тіолів можуть відігравати провідну роль у зниженні активності ПОН-1.

Висновки. У хворих на ХХН ВД спостерігається зниження арилестеразної активності ПОН-1 у порівнянні з контролем. Найнижча активність ПОН-1 визначається у ГД-пацієнтів та асоціюється зі зниженням антиоксидантних показників крові. Активність ензиму у ПД пацієнтів корелює з підвищенням ЛПВЩ крові. Подальші дослідження із залученням більшої діалізної когорти пацієнтів необхідні для визначення патогенетичної ролі ПОН-1 у хворих на ХХН ВД.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного учасника:

Король Л.В.: аналіз літературних джерел, визначення біохімічних показників та написання статті.

Степанова Н.М.: підбір пацієнтів у дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів та літературне редагування.

Васильченко В.С.: визначення біохімічних показників.

Література (References):

1. *Ku E, Mitsnefes MM.* Cardiovascular disease in young adults with incident ESRD. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15(7): 390-1. PMID: 31043718. doi: 10.1038/s41581-019-0154-3
2. *Duni A, Liakopoulos V, Rapsomanikis KP, Dounousi E.* Chronic Kidney Disease and Disproportionally Increased Cardiovascular Damage: Does Oxidative Stress Explain the Burden? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017. doi: 10.1155/2017/9036450.
3. *Okuturlar Y, Akalin N, Kaptanogullari OH, Guner NT, Yilmaz D, Gedikbasi A et al.* Comparison of serum paraoxonase and arylesterase activities between iron deficiency anemia patients and chronic kidney disease patients with anemia. *Ren Fail* 2016; 38(5):781-6. doi: 10.3109/0886022X.2016.1162080.
4. *Efe TH, Ertem AG, Altunoglu A, Koseoglu C, Erayman A, Bilgin M, et al.* Paraoxonase Levels are Correlated with Impaired Aortic Functions in Patients with Chronic Kidney Disease. *Acta Cardiol Sin* 2016; 32(1): 75–80. doi: 10.6515/ACS20150429A.
5. *Mohammed CJ, Xie Y, Brewster PS, Ghosh S, Dube P, Sarsour T, et al.* Circulating Lactonase Activity but Not Protein Level of PON-1 Predicts Adverse Outcomes in Subjects with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med* 2019; 8(7). doi: 10.3390/jcm8071034.
6. *Gugliucci A, Kotani K, Kimura S.* Paraoxonase 1 in chronic kidney failure. *Journal of Lipids* 2012. doi: 10.1155/2012/726048.
7. *Suematsu Y, Goto M, Park C, Nunes A, Wang HJ, Streja E, et al.* Association of Serum Paraoxonase/Arylesterase Activity With All-Cause Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2019; 104(10):4848-56. doi: 10.1210/jc.2019-00334
8. *Samouilidou E, Kostopoulos V, Liaouri A, Kioussi E, Vassiliou K, Bountou E, et al.* Association of lipid profile with serum PON1 concentration in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2016; 38(10):1601-6. doi: 10.3109/0886022X.2016.1144031.
9. *Chang TI, Streja E, Soohoo M, Kim TW, Rhee CM, Kovesdy CP, Kashyap ML, Vaziri ND, Kalantar-Zadeh K, Moradi H.* Association of Serum Triglyceride to HDL Cholesterol Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Apr 3;12(4):591-602. doi: 10.2215/CJN.08730816.
10. *Lin YC, Lin YC, Chen HH, Chen TW, Hsu CC, Peng CC, Wu MS.* Different effect of hypercholesterolemia on mortality in hemodialysis patients based on coronary artery disease or myocardial infarction. *Lipids Health Dis.* 2016 Dec 8;15(1):211. doi: 10.1186/s12944-016-0380-7.
11. *Holzer M, Schilcher G, Curcic S, Trieb M, Ljubojevic S, Stojakovic T, Scharnagl H, Kopecky CM, Rosenkranz AR, Heinemann A, Marsche G.* Dialysis

- Modalities and HDL Composition and Function. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2267-76. doi: 10.1681/ASN.2014030309.
12. *Lieberman AP, Swanson JA*. High Cholesterol at the Heart of Phagolysosomal Damage. *Cell Metab* 2018; 27(3): 487-8. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.015
 13. *Tall AR, Yvan-Charvet L*. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015;15: 104-16. doi: 10.1038/nri3793.
 14. *Rasmiena AA, Barlowa CK, Ng TW, Meikle PJ*. High-density lipoprotein efficiently accepts surface but not internal oxidised lipids from oxidised low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 2016;1861(2):69-77. doi: 10.1016/j.bbali.2015.11.002
 15. *Kronenberg F*. HDL in CKD – The Devil Is in the Detail. *J Am Soc Nephrol* 2018, 29: 1356-71. doi: 10.1681/ASN.2017070798.
 16. *Yuksel M, Yildiz A, Tekbas E, Gunduz E, Ekinci A, Bilik MZ, et al*. Paraoxonase and Arylesterase Activities in Dipper and Non-Dipper Prehypertensive Subjects. *Medicine* 2015; 94(17):786. doi: 10.1097/MD.0000000000000786.
 17. *Uçar H, Coşkun M, Şeker T, Koç M, Gökdeniz T, Gözükkara MY*. Oxidative stress and paraoxonase 1 activity predict contrast-induced nephropathy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Angiology* 2015; 66(4):339-45. doi: 10.1177/0003319714533588.
 18. *Bains Y, Caccavello R, Kotani K, Gugliucci A*. Paraoxonase 1, HDL Subclasses and Post Surgery Acute Inflammation: A Pilot Study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)* 2019; 8(6). doi: 10.3390/antiox8060192.
 19. *Shcheglova EV, Laipanova AI, Baikulova MK, Chotchaeva ZK, Rogova SS, Kolesnikov VN, et al*. Genotypes and serum levels of apolipoprotein E and paraoxonase 1 in calcific aortic valve stenosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10:107-12. doi: 10.15829/1560-4071-2017-10-107-112.
 20. *Furlong CE, Marsillach J, Jarvik GP, Costa LG*. Paraoxonases-1, -2 and -3: What are their functions? *Chem Biol Interact*. 2016;25(259):51-62. doi: 10.1016/j.cbi.2016.05.03.
 21. *Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H*. The Role of Paraoxonase in Cardiovascular Diseases. *Clin Lab Sci* 2015;45(2):226-33.
 22. *Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, Zeljković A, Ninić A, Ivanišević J, et al*. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. *Biofactors*. 2019;1-13. doi: 10.1002/biof.1549.
 23. *Zhou C, Cao J, Shang L, Tong C, Hu H, Wang H, et al*. Reduced Paraoxonase 1 Activity as a Marker for Severe Coronary Artery Disease. *Dis Markers* 2013; 35(2):97-103. doi: 10.1155/2013/816189.
 24. *Korol LV, Mygal LYa, Stepanova NM*. Intensity of oxidative stress and activity of angiotensin converting enzyme in blood of patients with uncomplicated pyelonephritis. *UkrBiochem J*. 2017;89(2):99-105. doi: 10.15407/ubj89.02.09.
 25. *Stepanova N, Korol L, Burdeyna O*. Oxidative Stress in Peritoneal Dialysis Patients: Association with the Dialysis Adequacy and Technique Survival (a prospective single-center observational study). *Indian J Nephrol* 2019; 29(5):309-16. doi: 10.4103/ijn.IJN_242_18.
 26. *Stepanova N, Burdeyna O*. Association between Dyslipidemia and Peritoneal Dialysis Technique Survival. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2019;7(15):2467-2473. doi: 10.3889/oamjms.2019.664
 27. *Miljkovic M, Stefanovic A, Vekic J, Zeljkovic A, Gojkovic T, Simic-Ogrizovic S, et al*. Activity of paraoxonase 1 (PON1) on HDL2 and HDL3 subclasses in renal disease. *Clin Biochem* 2018;60:52-8. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.08.006.
 28. *Gordon SM, Remaley AT*. High density lipoproteins are modulators of protease activity: Implications in inflammation, complement activation, and atherothrombosis. *Atherosclerosis* 2017;259:104-13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.015.
 29. *Ungurianu A, Margina D, Gradinaru D, Bacanu C, Ilie M, Tsitispikoungurianu C, et al*. Lipoprotein redox status evaluation as a marker of cardiovascular disease risk in patients with inflammatory disease. *Mol Med Rep* 2017;15:256-62. doi: 10.3892/mmr.2016.5972.
 30. *Mackness MI, Mackness B, Durrington PN*. Paraoxonase and coronary heart disease. *Atherosclerosis Supplements* 2002;3(4):49-55. doi: 10.1016/s1567-5688(02)00046-6.
 31. *Deakin S, Moren X, James RW*. Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells. *Atherosclerosis* 2005;179(1):17-25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.039.
 32. *Gugliucci A, Kinugasa E, Ogata H, Caccavello R, Kimura S*. Activation of paraoxonase 1 after hemodialysis is associated with HDL remodeling and its increase in the HDL2 fraction and VLDL. *Clin Chim Acta* 2014; 430:9-14. doi: 10.1016/j.cca.2013.12.027.
 33. *Rajkovic MG, Rumora L, Juretic D, Grubisić TZ, Flegar-Mestrić Z, Vrkić H, et al*. Effect of non-genetic factors on paraoxonase 1 activity in patients undergoing hemodialysis. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(18):1375-80. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.08.024.
 34. *Rozenberg O, Shiner M, Aviram M, Hayek T*. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates diabetes development in mice through its antioxidative properties. *Free Radic Biol Med* 2008; 44(11):1951-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.012.

35. Prakash M, Shetty JK, Rao L, Sharma S, Rodrigues A, Prabhu R. Serum paraoxonase activity and protein thiols in chronic renal failure patients. *Indian J Nephrol* 2008;18(1):13–16. doi: 10.4103/0971-4065.41282.
36. Ikeda Y, Suehiro T, Itahara T, Inui Y, Chikazawa H, Inoue M, et al. Human serum paraoxonase concentration predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;67(6):358–365 doi: 10.5414/cnp67358.
37. Ayan D, Şeneş M, Çaycı AB, Söylemez S, Eren N, Altuntaş Y, et al. Evaluation of Paraoxonase, Arylesterase, and Homocysteine Thiolaconase Activities in Patients with Diabetes and Incipient Diabetes Nephropathy. *J Med Biochem* 2019; 38(4):481-8. doi: 10.2478/jomb-2019-0014.
38. Saeed SA, Elsharkawy M, Elsaed K, Foda O. Paraoxonase-1 (PON1) activity as a risk factor for atherosclerosis in chronic renal failure patients. *Hemodial Int* 2008; 12(4):471-9. doi: 10.1111/j.1542-4758.2008.00311.x.
39. Hammadah MH, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Weber M, Wu Y, Haze SL, et al. High-density lipoprotein-associated paraoxonase-1 activity for prediction of adverse outcomes in outpatients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(6):748-55. doi: 10.1002/ejhf.777.
40. Kunutsor SK, Bakker SJ, James RW, Dullaart RP. Serum paraoxonase-1 activity and risk of incident cardiovascular disease: The PREVEND study and meta-analysis of prospective population studies. *Atherosclerosis*. 2016;245:143-54. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.021.
41. Kunutsor SK, Kieneker LM, Bakker SJJ, James RW, Dullaart RPF. Incident type 2 diabetes is associated with HDL, but not with its anti-oxidant constituent – paraoxonase-1: The prospective cohort PREVEND study. *Metabolism*. 2017; 73:43-51. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.004.