

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.24-002:612.397:613.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-10>*Н. П. Масік* <https://orcid.org/0000-0002-6552-2470>*О. І. Масік* <https://orcid.org/0000-0002-3798-8898>*В. В. Килимчук**О. І. Мазур* <https://orcid.org/0000-0002-4344-2736>*Н. С. Недорезанюк* <https://orcid.org/0000-0002-7783-3831>*Е. М. Знаміровська***МІСЦЕ ПАРАОКСОНАЗИ В ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІЙ СИСТЕМІ  
У РАЗІ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО  
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК 616.24-002:612.397:613.2

**Н. П. Масік, О. І. Масік, В. В. Килимчук, О. І. Мазур, Н. С. Недорезанюк, Е. М. Знаміровська****МІСЦЕ ПАРАОКСОНАЗИ В ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІЙ СИСТЕМІ У РАЗІ КОМОРБІДНОСТІ  
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (огляд літератури)***Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що в основі патологічних змін у разі ХОЗЛ лежать хронічний системний запальний процес низької інтенсивності та окислювальний стрес (ОС). Посилене утворення та вивільнення активних форм кисню (АФК) призводить до прогресуючого посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків і ліпопротеїдів. Одним із ферментів антиоксидантної системи (АОС) є параоксоназа (PON), яка пов'язана з мітохондріями, як основним джерелом АФК. PON людини включає три кальцій-залежні естерази: PON1, PON2 і PON3, які по-різному проявляють протизапальні, антиоксидантні, антиатерогенні та детоксикаційні властивості. PON1 можна розглядати як діагностичний маркер оксидантно-антиоксидативного дисбалансу у разі ХОЗЛ, асоційованого із серцево-судинними захворюваннями.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), коморбідність із серцево-судинними захворюваннями, запалення, окислювальний стрес, антиоксидантна система, параоксоназа.

UDC 616.24-002:612.397:613.2

**N. P. Masik, O. I. Masik, V. V. Kylymchuk, O. I. Mazur, N. S. Nedorezaniuk, E. M. Znamirovska****THE STATE OF PARAOXONASE IN THE OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN COMORBIDITY  
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW ARTICLE)***National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

**The aim is** to study the nature of changes in the oxidant-antioxidant system and the role of paraoxonase in COPD in comorbidity with cardiovascular diseases.

**Materials and methods.** Scientific literature was searched in the informative databases of Scopus, Web of Science, Medline, The Cochrane Library, Pubmed, ResearchGate, Google Scholar, and other Internet resources.

**Results.** Pathological changes in COPD are based on such universal mechanisms as chronic systemic inflammatory processes of low intensity (low-grade inflammation) and oxidative stress. Numerous studies confirm the interdependence between inflammation and oxidative stress. Increased formation and release of reactive oxygen species (ROS) in the damaged area leads to progressive strengthening of the processes of lipid peroxidation (LPO) and oxidative modification of proteins, their glycosylation, and an increase in the modified atherogenic fraction of lipoproteins. In the future, there will be an increase in hypoxic and ischemic changes in organs and tissues.

The activity of oxidative stress processes is regulated by the antioxidant system (AOS), one of the factors of which is the enzyme paraoxonase (PON), associated with mitochondria and mitochondrial-associated membranes, as the main source of free radicals. The human PON family includes three calcium-dependent esterases: PON1, PON2, and PON3, which have different functions and are located in different locations. PON1 and PON3 are found in high-density lipoprotein (HDL), whereas PON2 is an intracellular enzyme. All PONs exhibit anti-inflammatory, antioxidant, anti-atherogenic, and detoxifying properties, and play a protective role in diseases associated with inflammation and oxidative stress, preventing atherosclerosis and cardiovascular diseases.

**Conclusion.** PON1 can be considered as a diagnostic marker of oxidant-antioxidant imbalance in COPD, associated with a predisposition to the development of cardiovascular diseases.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease (COPD), comorbidity with cardiovascular diseases, inflammation, oxidative stress, antioxidant system, paraoxonase.

© Н. П. Масік, О. І. Масік, В. В. Килимчук та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



**Вступ.** У редакції Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2022) було запропоновано нове визначення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) як гетерогенного стану легень, що характеризується хронічними респіраторними симптомами унаслідок патологічних змін дихальних шляхів [1] із подальшим ремоделюванням у бронхах і бронхіолах [2; 3], яке спричиняє персистуючу, часто прогресуючу обструкцію повітряного потоку [1; 3]. Це призводить не лише до хронічної легеневої обструкції, фіброзу легеневої тканини та емфіземи [1; 4], а й множинних позалегенових проявів [1; 3; 5], серед яких найбільш поширені: серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресія, рак легень [1; 3; 6].

Коморбідність ХОЗЛ може бути передбачуваною не лише через широку розповсюдженість, але й завдяки наявності схожих патогенетичних чинників та факторів ризику або окремих елементів цих процесів [7]. В основі патологічних змін лежать хронічний системний запальний процес низької інтенсивності (low grade inflammation) [6] та окислювальний стрес (ОС), які супроводжуються хронічною гіпоксією тканин, що зумовлює як метаболічні порушення, так і тісно пов'язані з ними ендокринні та нейрогуморальні дисфункції [6; 7]. Гіпоксія призводить до посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків, забезпечує збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів. Надалі відбувається зростання гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах [8], погіршення мікроциркуляції, метаболічний ацидоз, знижується активність макрофагів, підвищується апоптотична активність клітин, що є патогенетичною ланкою хронічної латентної запальної реакції [9].

Надмірна активація вільно-радикальних процесів тягне за собою цілий каскад негативних реакцій і патологічних процесів. При цьому тяжкість патологічного стану залежить від ступеня дисбалансу між окиснювальними процесами і функціонуванням систем антиоксидантного захисту (АОС). Отже, не викликає сумнівів те, що тонкий баланс між молекулами-окисниками і молекулами-відновниками є важливим інструментом регуляції клітинної активності [8]. Все це доводить необхідність вивчення фундаментальних клітинно-біологічних процесів, що лежать в основі пошкодження й механізмів їх захисту. До найбільш вивчених на сьогодні вільно-радикальних патологій належать атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія, ХОЗЛ [10].

Незважаючи на систематичне вивчення ХОЗЛ, багато аспектів його патогенезу та розвитку коморбідності із серцево-судинною патологією залишаються не досить зрозумілими, нерідко ускладненими через велику кількість випадкових комбінацій різних діючих факторів. При цьому не до кінця вивченими залишаються питання щодо особливостей метаболічних зрушень коморбідних хворих з ХОЗЛ, що зумовлює необхідність поглибленого вивчення цієї тематики. З огляду на протиріччя інформації, отриманої з різних літературних джерел, *мета* цього дослідження – вивчити

характер змін оксидантно-антиоксидантної системи та роль параоксонази у разі ХОЗЛ у коморбідності із серцево-судинними захворюваннями.

**Матеріали та методи.** На основі науково-інформаційного пошуку проведено аналіз наукової інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka, ResearchGate, а також джерел ВООЗ, МОЗ України та інших інтернет-ресурсів.

**Результати.** В основі метаболічних процесів людини лежать окислювально-відновні реакції, серед яких особливу роль відіграють вільно-радикальні реакції [10]. Вільно-радикальне окислення як універсальний механізм необхідний для здійснення фізіологічних процесів в організмі, зокрема, таких як апоптоз, елімінація ксенобіотиків, попередження злоякісної трансформації клітин, моделювання активності ферментів дихального ланцюга в мітохондріях, диференціювання клітин та транспорт іонів [6; 11]. Вільно-радикальні реакції необхідні для активації транскрипційних факторів за участю експресії генів, здійснюють трансдукцію гормональних та клітинних сигналів, регулюють процеси біоенергетичного обміну, експресію цитокінів, факторів росту, лежать в основі синтезу багатьох біологічно активних речовин, таких як лейкотрієни, макроергічні сполуки, пуринові дезоксирибонуклеотиди та ін. [11; 12].

В умовах нормальної життєдіяльності організму деякі вільні радикали виконують регуляторні функції й мають певне адаптаційне компенсаторне значення. Основними джерелами активних форм кисню (АФК) у клітині є дихальний ланцюг, неферментативне глікозилювання, НАДФ-оксидаза [11]. Разом з АФК утворюються й інші активні радикали (пероксиди, епоксиди, альдегіди, кетони, спирти, діальдегіди та ін.), які здатні ковалентно взаємодіяти з окремими функціональними групами білків, що призводить до їх полімеризації й руйнування амінокислотних залишків, особливо тих, які містять SH-, SCH<sub>3</sub>- групи цистеїну, метіоніну, NH- групи лізину тощо [13; 14]. До речовин, що мають виражені окисні властивості, відносять окислені ліпопротеїди (ox-LDL) низької щільності (ЛПНЩ) [15]. Загальновідомо, що ox-LDL сприяють активації, дисфункції, загибелі ендотеліальних клітин. Крім того, пошкодження ендотелію ox-LDL викликає експресію молекул адгезії та хемотаксичних цитокінів, тим самим стимулюючи активацію та міграцію імунних клітин, загострюючи запальні процеси та процеси утворення атеросклеротичної бляшки [16]. Підвищення рівня ox-LDL може призвести до пошкодження ендотелію, ОС та судинного запалення, які відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу та пов'язаних із ним захворювань серцево-судинної системи [17]. Водночас результати інших досліджень свідчать про те, що основою атеросклерозу є не кількісні зміни вмісту ліпопротеїдів у крові, а якісна їх перебудова й змінений характер обміну, у результаті чого окремі фракції ліпопротеїдів стають атерогенними, це й призводить до розвитку атеросклеротичної бляшки [18].

Більша частина вільних радикалів генерується фагоцитами й Т-лімфоцитами у разі запалення, виконує

захисну роль [10]. Вільні радикали здатні зв'язуватися з ДНК та білками ядерного хроматину з подальшим порушенням реплікації та транскрипції [12]. У разі утворення надлишку окислювачів, порівняно з антиоксидантним захистом, виникає ОС, що призводить до пошкодження ліпідів, білків і нуклеїнових кислот [8; 14; 19]. У цьому процесі різні молекули, такі як нуклеїнові кислоти, ліпіди та білки, окислюються внаслідок респіраторного вибуху лейкоцитів [5].

На сьогодні доведено, що у стані ОС під дією АФК перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й білки плазматичних мембран. Вважається, що негативний ефект окисно-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окиснені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Продукти вільно-радикального окиснення білків призводять до окисного ураження ДНК. При цьому перекисне окиснення білків є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів у разі стресу, а й найбільш раннім маркером ОС [20].

Встановлено участь ОС як патологічної ланки в низці дегенеративних, запальних, системних захворювань, старінні та ін. [11; 14; 21]. Повідомляється, що ОС викликає структурні зміни в основних компонентах легень, включаючи незворотне пошкодження як паренхіми, так і стінки дихальних шляхів [21] і вважається вирішальним фактором патології ХОЗЛ [21; 22].

Куріння та забруднення повітря, як одні з основних етіологічних чинників ХОЗЛ, призводять до посилення запалення й утворення вільних радикалів у дихальних шляхах та спричиняють підвищений тягар ОС [3; 4; 20]. Крім того, куріння тютюну є встановленим фактором ризику ІХС та інсульту, а також широкого спектра інших станів, що стало причиною 6,4 мільйона смертей у світі в 2015 році [23; 24].

Довготривалий вплив тютюнового диму викликає сильні та стійкі структурні зміни в мітохондріях епітелію хворих на ХОЗЛ. Тютюновий дим збільшує фрагментацію мітохондрій і АФК, знижує рівень АТФ в епітеліальних клітинах легень і фібробластах [23]. Продукція перекису водню ізольованими мітохондріями є значно вищою у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж у контрольних осіб із нормальною функцією легень, а комплекс III визначено як основне мітохондріальне місце надлишкової продукції АФК у скелетних м'язах пацієнтів із ХОЗЛ [25]. Доведена роль мітохондріальної дисфункції в патогенезі ХОЗЛ, легеневого фіброзу та астми через надлишкову продукцію ними АФК, пошкодження та вивільнення мітохондріальної ДНК, дестабілізацію мітохондріальної мембрани, дисбаланс мітохондріального кальцію та аномальну й несвоєчасну мітофагію [23; 25].

Системне запалення, спричинене курінням, та ОС можуть сприяти розвитку та прогресуванню як ХОЗЛ, так і захворювань серця. Компоненти, присутні в тютюновому димі, негативно впливають на різні функції клітин, включаючи ендотеліальні клітини. Куріння також діє на імунну систему, порушуючи апоптоз і сприяючи ОС у дихальній, судинній системах [9; 23]. Нещодавно було показано, що куріння сигарет підвищує рівень N-кінцевого мозкового натрійуретичного пептиду

(NT-ProBNP) і високочутливого тропоніну Т, діагностичних і прогностичних маркерів серцевої дисфункції та ризику серцевої недостатності (СН) [26]. Встановлено збільшення відносного ризику СН на 75%, 16% і 44% серед нинішніх, колишніх і тих, хто коли-небудь курив, відповідно, і спостерігалось збільшення ризику на 8% на 10 пачок-років куріння серед курців і колишніх курців. Крім того, через 30 років відмови від куріння ризик знизився на 28% порівняно з тими, хто продовжує курити [23].

Критичною складовою частиною запалення є інфільтрація запальними клітинами, зокрема нейтрофілами [4]; однак макрофаги й моноцити [27], дендритні клітини [28] та лімфоцити (Т-хелпери, зокрема, клітини TH17) також відіграють важливу роль у сприянні та підтримці запалення [16]. Клітини, що перебувають у спокої, як правило, містять на своїх мембранах невелику кількість цитокінових рецепторів і тільки в процесі активації їх кількість збільшується. Індукування запального процесу зумовлене як цитокінами, що продукуються активованими макрофагами, нейтрофілами та ендотеліоцитами у місці пошкодження, так і появою мікроорганізмів. Цитокіни, такі як фактори некрозу пухлин-альфа і бета (TNF- $\alpha$  і TNF- $\beta$ ), інтерферон-гамма (IFN- $\gamma$ ), інтерлейкіни (IL) IL-2, IL-12, беруть активну участь у формуванні цитотоксичних клітин і здатні індукувати апоптоз [29]. Разом з цим нейтрофіли можуть взаємодіяти з антигенпрезентуючими клітинами та Т- і В-лімфоцитами в місцях запалення [16; 29]. При цьому активізовані запальні клітини вивільняють різні прозапальні месенджери та багато ферментів (нейтральні протеази, еластази, колагенази, кислотні гідролази, фосфатази, ліпази тощо), реактивні сполуки (супероксид, перекис водню, гідроксильні радикали, гіпохлорова кислота, перекисна оксидаза, 8-ізопростан тощо) [2; 4; 6; 30] і хімічні медіатори (ейкозаноїди, компоненти комплементу, цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6), хемокіни, простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), NO тощо), отже, індуюють пошкодження тканин та ОС [6; 16; 31; 32].

Численні дослідження підтверджують взаємозалежність між запаленням та ОС [11; 32]. Так, дослідження 74 осіб з ХОЗЛ, коморбідних із метаболічним синдромом, встановило зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ (GOLD $\geq$ 3) і рівнем оксидантно/антиоксидантних біомаркерів; підтвердило залежність тяжкості ХОЗЛ, погіршення легеневої функції та метаболічного синдрому з ОС у осіб з ХОЗЛ [8; 14].

Зв'язки між ОС і запаленням було підтверджено позитивною кореляцією між рівнями прооксидантно-антиоксидантного балансу, кількістю нейтрофілів і концентрації СРБ у пацієнтів з ХОЗЛ у фазу загострення [22]. У результаті посилення поглинання кисню клітинами запалення, а отже, посилення вироблення та вивільнення АФК у пошкодженій зоні, формується механізм «дихальної пастки» [32]. Гіпоксія призводить до прогресуючого посилення процесів ПОЛ та окиснювальної модифікації білків, забезпечує збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів. Надалі відбувається зростання гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах. Під дією перексиду водню спостерігають також зниження концентрації та

адренергічної активності  $\beta$ -адренорецепторів у мембранах міоцитів дихальних шляхів, що викликає бронхообструкцію у разі ХОЗЛ [8].

ОС і запалення тісно пов'язані один з одним як у гострій фазі після інфаркту міокарда, так і під час хронічного ремоделювання серця. Запалення викликає мікросудинну ендотеліальну дисфункцію, змінюючи перехресні перешкоди між коронарною мікроциркуляцією та кардіоміоцитами [33]. Ішемічно-реперфузійне пошкодження збільшує вироблення АФК, що, своєю чергою, активує запальну відповідь. Підвищені рівні АФК у дисфункціональних кардіоміоцитах спричиняють серйозне окислювальне пошкодження ДНК і, як наслідок, стимуляцію ядерного ферменту полі(АДФ-рибоза) полімерази 1. Надмірна активація останнього ферменту порушує кілька клітинних метаболічних шляхів і сприяє експресії медіаторів запалення, спричиняючи розвиток субклінічного запального стану, який значно сприяє серцевому ремоделюванню та СН [34].

Для протидії ОС провідне значення має АОС завдяки наявності речовин, які виробляються природно і спільно діють на вільні радикали з метою протистояння їх пошкоджуючим ефектам [10; 12]. Завдяки своїй багатоступінчастій структурі, ферментативному та неферментативному забезпеченню АОС контролює не тільки фізіологічний генетично зумовлений апоптоз, але і його переорієнтацію на патологічний контроль [12; 35].

Одним із факторів АОС є фермент параксоназа (PON), активність якої пов'язана з мітохондріями та мітохондріально-асоційованими мембранами [36], зумовлена як генетичними факторами, так і токсичними впливами навколишнього середовища [5; 37]. Мітохондрії є основним джерелом ОС, пов'язаного з вільними радикалами; домінуюча локалізація PON у мітохондріях підтримує роль цього ферменту в захисті клітин від окисного пошкодження [38]. Надмірна експресія PON захищає мітохондрії від подальшої мітохондріальної дисфункції. Отже, протизапальні ефекти PON можуть бути опосередковані, принаймні частково, їхньою захисною роллю в мітохондріях і пов'язаній з ними функції органел [16; 36].

PON – це родина ферментів, що мають широку специфічність і каталітичну універсальність [5; 39]. PON регулює клітинні процеси за рахунок впливу на рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами – ядерними рецепторами, здатними регулювати клітинне диференціювання та обмін речовин [40; 41]. Фізіологічна роль PON пов'язана з її здатністю інгібувати окиснення ЛПНЩ та стимулювати видалення холестеролу з макрофагів. Саме за рахунок активності PON знижується поглинання макрофагами ЛПНЩ і попереджаються їх цитотоксичні дії на клітини [40; 41; 42]. Встановлена здатність PON-вмісних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) модулювати секрецію моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) з ендотеліальних клітин і пригнічувати прозапальну відповідь макрофагів [40].

Сімейство PON людини включає три кальційзалежні естерази: PON1, PON2 і PON3 [5; 37]. Параксоназа 1 (PON1) як фермент, виявлений у тканинах ссавців, здатний гідролізувати фосфорорганічні пес-

тициди, є найбільш вивченим представником групи PON [43]. PON1 (раніше називалася сироватковою параксоназою/арилестеразою) локалізована у клітинах Клара (бронхіолярні або клубні клітини), ендотеліальних клітинах і клітинах I типу альвеолярного епітелію, здатних здійснювати метаболізм і детоксикацію ксенобіотиків та інших токсичних сполук, брати участь у процесі регенерації бронхіолярного епітелію [21]. Після синтезу в печінці PON1 виділяється в плазму, де циркулює у зв'язаному з ЛПВЩ стані, транспортується до деяких тканин, де взаємодіє з клітинними мембранами та запобігає ПОЛ [5; 43].

PON1 разом із супероксиддисмутазою й каталазою руйнує до 25% перекису водню [39], гідролізує до 19% пероксидів ліпідів і 90% гідропероксидів холестерину в ox-LDL [44]. Вільна PON1 має меншу ферментативну активність, ніж зв'язана з ЛПВЩ [16]. Останні дослідження показали, що PON1 виявляє протизапальні, антиоксидантні, антиатерогенні та детоксикаційні властивості [24; 45]. Крім того, PON1 захищає від постпрандіального ОС, детоксикує гомоцистеїн-тіолактон, стимулює зворотний транспорт холестерину [44], пригнічує його біосинтез у макрофагах, модулюючи метаболізм ліпідів у жировій тканині [17]. Зокрема, важливою функцією PON1 є захист від атеросклеротичних серцево-судинних захворювань шляхом метаболізму ox-LDL у ліпопротеїнових комплексах крові [6; 16]. Гідролізуючи пероксиди ліпідів в ox-LDL, PON1 захищає як ЛПВЩ, так і ЛПНЩ від окислення [21], пригнічує ПОЛ і підтримує антиоксидантний потенціал ЛПВЩ [44], що свідчить про ключову атеропротекторну дію за рахунок кліренсу перексиду ЛПНЩ, таким чином, зменшуючи ризик розвитку та прогресування ушкоджень судинної стінки [34; 44]. Саме PON1 перешкоджає диференціюванню моноцитів у макрофаги, захопленню ними ox-LDL і перетворенню останніх на пінисті клітини [17; 40; 46; 47]. Також відомо, що PON1 є протизапальним білком гострої фази [5; 17; 21]. Уповільнюючи запальні процеси, його концентрація знижується під час запалення [17; 21], а дисбаланс між оксидантами та антиоксидантами грає важливу роль у патогенезі ХОЗЛ [21], тоді як зростання активності цього ферменту асоціюється зі зниженням ризику розвитку ОС та загрози розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань [48]. PON1 у легенях може відігравати роль захисту від ОС шляхом руйнування специфічних холестеринових ефірів та фосfolіпідів, що містяться в ox-LDL [5; 44]. PON1 також може захищати організм від утворення бактеріальної біоплівки завдяки своїй лактоназній активності, запобігаючи зараженню грамнегативними бактеріями, такими як *Pseudomonas* [16; 17; 49].

PON2 є внутрішньоклітинним ферментом лактоназою, не виявляється в плазмі [5; 37], а локалізується на внутрішній мітохондріальній мембрані [50], ендоплазматичному ретикулумі [37] та плазматичній мембрані, у яких запобігає розвитку ОС [5]. PON2 виявлена в багатьох тканинах організму, включаючи печінку, легені, нирки, серце, підшлункову залозу, тонкий кишечник, м'язи, сім'яники, ендотеліальні клітини [51]. Слід зазначити, що PON2 є єдиним ферментом, що експресується

в нервових тканинах, а високі рівні PON2 у мозку захищають нейрони від ПОЛ і токсичності ОС [5]. Найвищі концентрації PON2 виявлені в дофамінергічних нейронах та астроцитах. Відсутність або зниження рівня PON2 значно підвищує сприйнятливості тканин до дії АФК. PON2 є антагоністом ОС в ендотеліальних клітинах, клітинах карциноми легень, епітеліальних клітинах кишечника та макрофагах [50]. В ендотеліальних клітинах PON2 запобігає системній коагуляції та запаленню, регулюючи активність тканинних факторів за допомогою окисно-відновного механізму [50; 51]. Ці антиоксидантні ефекти PON2 відіграють значну роль у попередженні атеросклеротичного процесу та СН [52]. У ряді клітин PON2 зв'язана з коензимом Q10 і запобігає утворенню мітохондріального супероксиду [5], перешкоджає розвитку мітохондріальної дисфункції [50]. PON2 секвеструє нестабільний коензим Q під час циклу Q і перешкоджає йому передавати електрони до молекул кисню замість цитохрому С [5; 50]. Нижча активність PON2 пов'язана з вищим ризиком інфаркту міокарда, цукрового діабету та хвороби Альцгеймера [5]. Окрім того, дефіцит PON2 призводить до підвищеної схильності до ожиріння [53], порушення транспорту глюкози [54].

PON3 – остання з відкритих параоксоназ, синтезується головним чином у клітинах печінки [37] і меншою мірою у нирках [5]; циркулює у крові з ЛПВЩ, але також присутня у мітохондріях [5; 37]. PON3 виявлена в клітинах шкіри, слинних залозах, залозистому епітелії шлунка та кишечника, ендометрії, гепатоцитах, клітинах підшлункової залози, серці, жировій тканині та легеневому епітелії [5; 55]. Натепер доведено антиоксидантну, протизапальну та протимікробну дію PON3, що здійснюється за рахунок блокування кворум-залежних систем бактерій [17; 50]. PON3 має більш виражену антиоксидантну активність, ніж PON1 [37]. Експресія PON3 зменшує утворення атеросклеротичних бляшок і перешкоджає розвитку ожиріння [5]. Надмірне утворення PON3 відбувається у разі пухлинної трансформації клітин, що забезпечує їх стійкість до ОС та знижує апоптоз атипичних клітин [5; 56]. Також PON3 взаємодіє з коензимом Q10 і захищає від опосередкованої мітохондріальною ОС смерті клітин [5].

У різних дослідженнях ідеться про вищу або нижчу активність PON у разі різних захворювань. Однак досі неясно, чи підвищений рівень PON викликає захворювання, або ж є захисним механізмом, пов'язаним із їхніми антиоксидантними властивостями. Активність PON1 знижується під дією негенетичних (паління, вживання алкоголю, дієта) та генетичних факторів (поліморфізм гена). Виявлено кореляційну залежність частоти розвитку атеросклерозу та ІХС з курінням, а також із вживанням жирної їжі за рахунок зниження концентрації та активності PON1 [5].

Вважається, що ХОЗЛ викликає хронічний ОС, сприяє як катаболізму, так й інактивації молекул PON1. У дослідженні 105 пацієнтів із ХОЗЛ визначали арилерастразну (ARE) активність PON1 залежно від тяжкості захворювання та тривалості куріння. Встановлено достовірне зниження ARE PON1, а також концентрації відновлених тіолових груп у хворих на ХОЗЛ уже на стадії GOLD 2 порівняно з контролем. Автори припус-

кають, що сульфгідрильні групи PON1 окислюються у разі ХОЗЛ, що призводить до зниження активності PON та ARE PON1, а також до зниження їх антиоксидантної функції [21].

В іншому дослідженні ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості було пов'язане з нижчою активністю PON1, натомість важке ХОЗЛ – із дещо вищою активністю [57]. Пошук причин, чому активність PON1 відрізнялася залежно від тяжкості ХОЗЛ, призвів до визначення вищого рівня альвеолярної інфільтрації макрофагами та поліморфно-ядерними лейкоцитами на ранніх стадіях та встановлення ролі мієлопероксидази (МРО) як критичного інактиватора PON1 [47]. На пізніх стадіях ХОЗЛ, коли більша частина паренхіми зруйнована, спостерігається менший контакт PON1 з МРО, а значить і менша інактивація [47; 57]. Недавні дослідження показали, що існує специфічна взаємодія МРО з білками-лігандами (апопротеїни I – apoAI) – apoAI-PON1 на поверхні ЛПВЩ, яка має відношення до атерогенезу. МРО спеціально пригнічує PON1, а PON1 пом'якшує ефекти МРО [58].

Призначення пацієнтам із тяжким ХОЗЛ кисневої й антиоксидантної терапії може запобігти посиленню катаболізму та інактивації PON1 [47]. Оскільки смертність зростає разом із прогресуванням захворювання, пацієнти з тяжким перебігом ХОЗЛ, які мають відносно вищу активність PON1, мають кращий рівень виживання (так звану «зворотну причинність») [59].

Дослідження I.M. Medina-Díaz et al. показали, що низька активність PON1 пов'язана зі старінням, а підвищення вікового ОС може частково пояснити зниження активності PON1 у людей похилого віку [16]. Крім того, зниження активності ARE PON1 у людей літнього віку демонструє кореляцію зі сприйнятливостю до окислення ЛПНЩ. Тому зниження активності PON1 може негативно вплинути на швидкість процесу старіння та перебіг захворювань, пов'язаних із віком [60].

Встановлена кардіопротекторна роль PON2 як у разі експериментальної СН, так і у разі СН людини, що може бути пов'язано зі здатністю PON2 покращувати функцію мітохондрій і зменшувати утворення АФК [52]. Було зазначено, що в умовах гіпоксії-ішемії завдяки своїй антиоксидантній здатності PON2 захищає кровоносні судини та пригнічує вивільнення ендотеліального фактора [61]. Показано, що PON2 опосередковано, але специфічно знижується в ендотеліальних клітинах людини супероксидом із внутрішньої мембрани мітохондрій, не впливаючи на рівні інших вільних радикалів, таких як перекис водню і пероксинітрил. Експресія ендотеліального фактора додатково посилює та підтримує кровоносні судини, включаючи прокоагулянти та прозапальну передачу сигналів [38]. Зазначено, що серед жінок зі стенокардією низька концентрація PON1 асоціюється з високим плазматичним рівнем МРО, що, своєю чергою, може визначати нестабільність атеросклеротичної бляшки [61]. Тоді як у хворих на ІХС активність PON1 у плазмі пов'язана з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій [25]. При цьому генетичний поліморфізм PON1 розглядається як головна детермінанта міжіндивідуальної мінливості активності цього ферменту [62].

На підставі проведеного аналізу літератури встановлено важливу роль ОС у формуванні й прогресуванні ХОЗЛ, особливо за наявності коморбідності із серцево-судинною патологією. Разом із тим патогенетичною ланкою дестабілізації клінічного перебігу коморбідних захворювань і виникнення ускладнень є дисбаланс співвідношення між компонентами позаклітинної та мітохондріальної антиоксидантної системи, що призводить до втрати захисних властивостей та формування прооксидантної спрямованості процесів. Для оцінювання оптимальної захисної спроможності організму необхідно комплексно вивчати компоненти АОС з огляду на їх можливість діяти у взаємодії або протистояти один одному, підсилюючи ефекти захисту або пошкодження клітин залежно від конкретних патологічних станів.

Всі три PON модулюють ОС і запалення. Незважаючи на те, що всі представники сімейства PON мають однакове походження та дуже подібні амінокислотні послідовності, вони виконують різні функції та знаходяться в різних місцях [5; 21; 37]. Огляд літератури

показав, що рівень параоксоназ, зокрема PON1, PON2 і PON3, у крові може служити маркерами оцінки антиоксидантного захисту з метою прогнозу та контролю ХОЗЛ у поєднанні із серцево-судинними захворюваннями.

**Висновок.** Патологічні зміни, що виникають як у разі ХОЗЛ, так і у разі серцево-судинної патології, є підґрунтям для розвитку вираженого оксидантного стресу. PON1 є ферментом з антиоксидантними та антиатерогенними властивостями і вимірювання його активності може стати корисним біомаркером для оцінки тягаря дисбалансу оксидантно-антиоксидантного стресу у разі ХОЗЛ за коморбідності із серцево-судинними захворюваннями.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у необхідності ранньої, планомірної й комплексної оцінки змін оксидантно-антиоксидантної системи у разі ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань та пошуку шляхів їх корекції.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2022 Report. Available from: [https://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://staging.goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](https://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://staging.goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf).
2. Feshchenko YI, Gavrysyuk VK, Dziublyk AY et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease. *Ukr. Pulmonol. J.* 2020; 3: 5–36. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36 (in Ukrainian).
3. Cho WK, Lee CG, Kim LK. COPD as a Disease of Immunosenescence. *Yonsei Med J.* 2019; 60(5): 407–413. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.5.407>.
4. Peiser C. COPD and Inflammation [Internet]. A Compendium of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IntechOpen*; 2023. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.107863>.
5. Taler-Verčič A, Goličnik M, Bavec A. The Structure and Function of Paraoxonase-1 and Its Comparison to Paraoxonase-2 and -3. *Molecules.* 2020; 25(24): 5980. doi: 10.3390/molecules25245980.
6. Buklioska Ilijevska D., Minov J, Bushev J, Kochovska Kamchevska N. Low-grade systemic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratio Medical Journal.* 2019; 9 (1–2): 70–76. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.12188/18434>.
7. Lemko OI, Haysak MO, Reshetar DV. Comorbid conditions at chronic obstructive pulmonary disease: the questions under investigation and discussion. Part I. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal.* 2021; 1: 85–92. doi: <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-85> (in Ukrainian).
8. Ivchuk VV, Kovalchuk TA. Oxidant and antioxidant system in chronic obstructive pulmonary disease occupational etiology. *Medychna ta klinichna khimiia.* 2019. 21(2): 61–67. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10295 (in Ukrainian).
9. Mahmood T, Singh RK, Kant S et al. Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society.* 2017, 34 (2), 122. doi: 10.4103/0970-2113.201298.
10. Lisetska IS, Rozhko MM. Biochemical indicators of oral fluid as markers for assessing the state of antioxidant-prooxidant systems in teenagers and young adults who smoke. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2023; 1(93): 51–56. doi: 10.15574/PP.2023.93.51 (in Ukrainian).
11. Bila I, Dzydzan O, Brodyak I, Sybirna N. Agmatine prevents oxidative-nitrative stress in blood leukocytes under streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Open Life Sciences.* 2019; 14: 299–310. doi: 10.1515/biol-2019-0033.
12. Kovalyova OM, Pasiieshvili TM. Biological and medical value of antioxidant protection system of the human body. *MEDYTSYNA SOHODNI I ZAVTRA.* 2021. 90(1): 21–32. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.01.03> (in Ukrainian).
13. Bilyayeva OO, Osadchaya OI, Kryzhevskiy YeYe, Bitinsh AR. Substantiation of the use of antioxidant therapy in the complex conservative treatment of diabetic foot syndrome. *UKR. MED. ChASOPYS.* 2022. 1 (147) – I/II 1–5. doi: 10.32471/umj.1680-3051.147.225667 (in Ukrainian).
14. Korzhov VI, Zhadan VM, Poliaska MO et al. Oxidant and antioxidant systems of the blood in experimental pulmonary emphysema. *Asthma and allergy.* 2022; 4: 38–44. doi: 10.31655/2307-3373-2022-4-38-44 (in Ukrainian).
15. Lorey MB, Örmü K, Kovanen PT. Modified Lipoproteins Induce Arterial Wall Inflammation During Atherogenesis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 841545. doi: 10.3389/fcvm.2022.841545.
16. Medina-Díaz IM, Ponce-Ruiz N, Rojas-García AE, et al. The Relationship between Cancer and Paraoxonase 1. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(4): 697. doi: 10.3390/antiox11040697.
17. Khalil A, Fulop T, Berrougui H. Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34(3): 191–200. doi: 10.1089/ars.2019.7998.
18. Dziublyk OYa, Gumenyuk NI, Mhitaryan LS et al. Qualitative composition of blood lipoproteids in patients with inflammation of lower respiratory tract as a risk factor of atherosclerosis. *Ukr. Pulmonol. J.* 2017; 3: 21–24 (in Ukrainian).

19. Thompson EW, Demissei BG, Smith AM. et al. Paraoxonase-1 Activity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin with or Without Trastuzumab. *JACC Basic Translational Science*. 2022; 7(1): 1–10. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.10.010.
20. Lytvynets LY, Lytvynets-Golutiak UY, Lytvynets VY. Oksydatyvnyi stres i komponenty antyoksydantnoho zakhystu v mekhanizmax formuvannya bronkhialnoi astmy u ditei. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna»*. 2022; 2(66), 106–110. doi: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.20> (in Ukrainian).
21. Watanabe J, Kotani K, Gugliucci A. Paraoxonase 1 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(12): 1891. doi: 10.3390/antiox10121891.
22. Zinellu E, Zinellu A, Pau MC et al. Paraoxonase-1 in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Respiratory Medicine*. 2022; 61(3): 138–145. <https://doi.org/10.23736/S2784-8477.22.01999-4>.
23. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(3): 279–288. doi: 10.1177/2047487318806658.
24. Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc Health Risk Manag*. 2018; 14: 137–143. doi: 10.2147/VHRM.S165173.
25. Zhou WC, Qu J, Xie SY, Sun Y, Yao HW. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 5188306. doi: 10.1155/2021/5188306.
26. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ. et al. Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study. *Circulation*. 2018; 137(24): 2572–2582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912.
27. Albregues J, Shields MA, Ng D. et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018; 361(6409): 4227. doi: 10.1126/science.aao4227.
28. Min J, Yang D, Kim M. et al. Publisher Correction: Inflammation induces two types of inflammatory dendritic cells in inflamed lymph nodes. *Exp Mol Med*. 2018; 50(4): 1. doi: <https://doi.org/10.1038/emm.2017.292>.
29. Stasenko AA. Mistsevyi imunitet: textbook. NNTs «Instytut biologii ta medytsyny». Kyiv. 2021. 153 p. (in Ukrainian).
30. Lee PL, Lee KY, Cheng TM. et al. Relationships of Haptoglobin Phenotypes with Systemic Inflammation and the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 189. doi: 10.1038/s41598-018-37406-9.
31. Hu Y, Li J, Lou B. et al. The Role of Reactive Oxygen Species in Arsenic Toxicity. *Biomolecules*. 2020; 10(2): 240. <https://doi.org/10.3390/biom10020240>.
32. Kryghna SI, Kievvskaia YiO, Kozar VV. The state of immunologic resistance in terms of experimental bacterial rhinitis and its pharmacological correction. *Visnyk problem biologii i medycyny*. 2018; 2(143): 137–140 (in Ukrainian).
33. Albar Z, Albakri M, Hajjari J, et al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure with Reduced to Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2022; 167: 68–75. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.045.
34. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(5): 494b510. doi: 10.1177/2047487319870344.
35. Pasiyeshvili LM, Zhelezniakova NM, Pasiyeshvili TM. Antioxidant system: norm and pathology. *Skhidnoevropeiskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*. 2021; 1: 40–46. doi: 10.15407/internalmed2021.01.040 (in Russian).
36. Camps J, García-Heredia A, Hernández-Aguilera A, Joven J. Paraoxonases, mitochondrial dysfunction and non-communicable diseases. *Chemico-Biological Interactions*. 2016; 259(B): 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.005>.
37. Cavallero A, Puccini P, Aprile V et al. Presence, enzymatic activity, and subcellular localization of paraoxonases 1, 2, and 3 in human lung tissues. *Life Sciences*. Volume 311, Part A, 2022. 121147. ISSN 0024-3205. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121147>.
38. Xu JH, Lu SJ, Wu P, et al. Molecular mechanism whereby paraoxonase-2 regulates coagulation activation through endothelial tissue factor in rat haemorrhagic shock model. *Int. Wound J*. 2020; 17: 735–741. <https://doi.org/10.1111/iwj.13329>.
39. Belovol AN, Topchii II, Kirienko OM, Denisenko VP, Kirienko DA. Determination state of oxidative stress, pon1 activity and lipid spectrum in patients with diabetic nephropathies and hypertension disease. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2018; 79 (2–3): 71–78. Available from: <https://ecm.knmu.edu.ua/article/view/403> (in Ukrainian).
40. Zhao XJ, Liu LC, Guo C. et al. Hepatic paraoxonase 1 ameliorates dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis in scavenger receptor class B type I deficient mice. *Ann Transl Med* 2021; 9(13): 1063. doi: 10.21037/atm-21-682.
41. Durrington PN, Bashir B, Soran H. Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023; 10: 1065967. doi: 10.3389/fcvm.2023.1065967.
42. Yemchenko Ya. The role of PPAR in the pathogenesis of psoriasis and obesity. *VISNYK Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia*. 2019; 2(66): 224–229. doi: 10.31718/2077-1096.19.2.224 (in Ukrainian).
43. Vatashchuk M, Hurza V, Bayliak M. Adapting of Spectrophotometric Assay of Paraoxonase Activity with 4-Nitrophenylacetate for Murine Plasma and Liver. *Journal of Vasyl Stefanyk Precarpathian National University*. 2023; 9(4): 6–14. doi: <https://doi.org/10.15330/jpnu.9.4.6-14>.
44. Vavlukis M, Vavlukis A, Krsteva K, Topuzovska S. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development. *Front Genet*. 2022; 13: 966413. doi: 10.3389/fgene.2022.966413.
45. Kunachowicz D, Ścisalska M, Kepinska M. Modulatory Effect of Lifestyle-Related, Environmental and Genetic Factors on Paraoxonase-1 Activity: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(4): 2813. doi: 10.3390/ijerph20042813.
46. Mackness M, Sozmen EY. A critical review on human serum Paraoxonase-1 in the literature: truths and misconceptions. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2021; 46(1): 3–8. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0186>.
47. Bacchetti T, Ferretti G, Carbone F, Ministrini S. Dysfunctional high-density lipoprotein: The role of myeloperoxidase and paraoxonase-1. *Curr. Med. Chem*. 2021; 28: 2842–2850. doi: 10.2174/0929867327999200716112353.
48. Lipkan NG, Kuchmenko OB, Mkhitaryan LS. Inductive No-synthase activity and citrulline content in blood serum as markers of immuno-inflammatory activation and oxidative stress under chronic heart failure. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2021; 4(10): 46–52. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12492 (in Ukrainian)

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

49. Soomro S. Oxidative Stress and Inflammation. *Open Journal of Immunology*. 2019; 9(1): 1–20. doi: 10.4236/oji.2019.91001.
50. Parween F, Gupta RD. Insights into the role of paraoxonase 2 in human pathophysiology. *J Biosci*. 2022; 47: 4. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00234-7>.
51. Manco G, Porzio E, Carusone TM. Human Paraoxonase-2 (PON2): Protein Functions and Modulation. *Antioxidants*. 2021; 10(2):256. <https://doi.org/10.3390/antiox10020256>.
52. Li W, Kennedy D, Shao Z et al. Paraoxonase 2 prevents the development of heart failure. *Free Radic. Biol. Med*. 2018; 121: 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.583>.
53. Shih DM, Meng Y, Sallam T et al. PON2 Deficiency Leads to Increased Susceptibility to Diet-Induced Obesity. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(1): 19. <https://doi.org/10.3390/antiox8010019>.
54. Nagarajan A, Dogra SK, Sun L. et al. Paraoxonase 2 Facilitates Pancreatic Cancer Growth and Metastasis by Stimulating GLUT1-Mediated Glucose Transport. *Mol Cell*. 2017; 67(4): 685–701. doi: 10.1016/j.molcel.2017.07.014.
55. Ritta MC, Baldez AM, Oliveira IO et al. Paraoxonase 1 serum activity in women: the effects of menopause, the C(-107)T polymorphism and food intake. *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63(3): 272–279. doi: 10.20945/2359-3997000000130.
56. Yang X, Yang C, Friesel RE, Liaw L. Sprouty1 has a protective role in atherogenesis and modifies the migratory and inflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2023; 373: 17–28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.007.
57. Mahrooz A, Mackness M. Epigenetics of paraoxonases. *Curr. Opin. Lipidol*. 2020; 31: 200–205. doi: 10.1097/MOL.0000000000000687.
58. Djekic S, Vekic J, Zeljkovic A. et al. HDL Subclasses and the Distribution of Paraoxonase-1 Activity in Patients with ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(11): 9384. doi: 10.3390/ijms24119384.
59. Sansbury LB, Rothnie KJ, Bains C, Compton C, Anley G, Ismaila AS. Healthcare, Medication Utilization and Outcomes of Patients with COPD by GOLD Classification in England. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 16: 2591–2604.
60. Mehvari F, Imanparast F, Mohaghegh P, Alimoradian A. et al. Protective effects of paraoxonase-1, vitamin E and selenium, and oxidative stress index on the susceptibility of lowdensity lipoprotein to oxidation in diabetic patients with/without coronary artery disease. *Eur J Med Res*. 2023; 28(1): 300. doi: 10.1186/s40001-023-01254-9.
61. Varadhan S, Venkatachalam R, Perumal SM, Ayyamkulamkara SS. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients. *Arch Razi Inst*. 2022; 77(2): 853–859. doi: 10.22092/ARI.2022.357069.1965.
62. Kotani K, Sakane N, Gugliucci A. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2023; 8: 11–12. doi: 10.5114/amsad/160952.

Надійшла до редакції 01.03.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування [tasikoj@i.ua](mailto:tasikoj@i.ua)