

© Н.Д. Разгильдина¹,
В.В. Мирошникова¹,
А.В. Фомичев³, Е.В. Малышева³,
А.А. Пантелеева^{1,2}, С.Н. Пчелина^{1,2}

¹ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова, НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина;

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург;

³ Военно-медицинская академия» им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург

Фермент печени параоксоназа 1 (PON1) играет важную роль в защите организма от токсического действия фосфорорганических соединений (ФОС) посредством их гидролиза. Активность PON1 определяется полиморфными локусами гена *PON1*. В данной работе методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом было произведено типирование полиморфных локусов Q191R, L54M, C(-108)T гена *PON1*, была измерена активность PON1 у 68 мужчин, работников предприятий, длительно контактирующих с ФОС, и в контрольной группе ($N = 37$). Активность PON1 у работников предприятий относительно субстрата параоксон была повышена по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Показано, что увеличение активности PON1 у работников предприятий, длительно контактирующих с ФОС, модулируется генотипами гена *PON1*.

✿ **Ключевые слова:** параоксоназа 1 (PON1), фосфорорганические соединения (ФОС), ген *PON1*, полиморфные локусы Q191R, L54M, C(-108)T; ИФА.

Поступила в редакцию 04.10.2016
Принята к публикации 07.03.2017

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПАРАОКСОНАЗЫ 1 У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ, ДЛИТЕЛЬНО КОНТАКТИРУЮЩИХ С ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Принятые сокращения: PON1 — параоксоназа 1, ФОС — фосфорорганические соединения.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время целый ряд ФОС нашел широкое применение в ряде отраслей науки и техники и производится крупнотоннажно. Это антипирены, присадки к смазочным маслам, высокоэффективные комплексоны, лиганды для получения металлокомплексных катализаторов, материалы для микроэлектроники, когерентной и нелинейной оптики, экстрагенты редкоземельных и трансураниевых элементов, флотореагенты, эмульгаторы, биологически активные препараты сельского хозяйства, химическое оружие, лекарственные препараты [1]. В связи с широким распространением ФОС в повседневной жизни актуальным является исследование воздействия данных соединений на организм человека при их производстве, хранении и утилизации, а также разработка новых методов идентификации воздействия ФОС на организм человека и его количественная оценка. Известно, что у лиц, имеющих длительный контакт с ФОС, может происходить увеличение частоты развития различных патологий. Так, среди лиц, имеющих длительный контакт с ФОС, отмечалось повышение частоты патологий пищеварительной системы [2].

В организме человека существует ряд ферментов, защищающих организм от токсичного действия ФОС. Ключевую роль в детоксикации ФОС играет фермент печени параоксоназа 1 (PON1), которая обладает способностью гидролизовать большинство ФОС [3, 4]. PON1 представляет собой Ca^{2+} -зависимый гликопротеин с молекулярной массой 46 кДа, состоящий из 354 аминокислотных остатков. PON1 синтезируется преимущественно клетками печени и выделяется в кровотоки, где ассоциирована исключительно с фракцией липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [5]. Способность фермента к обезвреживанию ФОС напрямую связана с активностью PON1 и ее концентрацией в сыворотке крови. Однако в основном вариации активности объясняются наличием нескольких полиморфизмов в кодирующей и промоторной областях гена *PON1*. Так, было показано, что полиморфизм Q191R в кодирующей области гена *PON1* ассоциирован с активностью фермента в зависимости от субстрата, подвергшегося гидролизу. Некоторые субстраты, такие как параоксон, гидролизуются быстрее при наличии аллеля 191R, тогда как диазоксон — при наличии аллеля 191Q [5]. В гене *PON1* описаны и другие полиморфные локусы, ассоциированные с изменением активности фермента. Так L-аллель полиморфизма L54M в кодирующей области гена *PON1* определяет более высокую активность PON1 по сравнению с M-аллелем [6]. В промоторной области гена *PON1* описан полиморфный локус C(-108)T, ассоциированный с изменением экспрессии гена и, как следствие, концентрации фермента в плазме крови. Индивидумы с аллелем-(108)C имеют высокую концентрацию фермента по сравнению с -(108)T [7].

Было показано, что острое отравление ФОС приводит к снижению активности PON1 [8]. Однако влияние долговременной работы на предприятиях,

Таблица 1

Генотипирование полиморфных локусов гена *PON1*
Genotyping of the *PON1* gene polymorphic loci

Полиморфный локус	Праймеры (температура отжига)	Эндонуклеаза	Длина фрагментов, п. н.
Q191R	5'TATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3' 5'CACGCTAAACCCAAATACATCTC-3' (68 °C)	MboI	Аллель Q: 40 и 59 Аллель R: 40, 28, 31
L54M	5'-TGACAAGTCTGTGCAATTGGA-3' 5'-GGCTTAAACTCAGCCACACC-3' (52 °C)	NcoI	Аллель L: 128 Аллель M: 99, 29
C(-108)T	5'CGCCTTCTGTGCACCTGGTCGGCCC-3' 5'GGCAGCGCCGATTGGCCCGCCGC-3' (67 °C)	Hin6I	Аллель C: 53, 24 Аллель T: 77

обеспечивающих хранение и утилизацию ФОС, то есть хронической интоксикации, на активность фермента практически не изучено. Мы предположили, что активность *PON1* может модулироваться взаимодействием с высокотоксичными ФОС в разной степени в зависимости от полиморфных локусов гена *PON1*. Полиморфные локусы этого гена потенциально могут служить маркерами для определения индивидуальной чувствительности работников специализированных предприятий по утилизации ФОС к комплексу вредных факторов, сопутствующих производству. Необходимо отметить, что поиск маркеров чувствительности к повреждающим агентам ряда промышленных объектов является актуальной задачей [9].

Цель данной работы заключалась в изучении влияния долговременной работы на предприятии, обеспечивающем хранение и утилизацию ФОС, на активность фермента *PON1* в зависимости от полиморфных локусов Q191R, L54M, C(-108)T гена *PON1*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Забор венозной крови лиц, включенных в исследование, осуществляли на базе Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия). Проведение данной работы одобрено этическим комитетом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Первую группу составили 68 мужчин (38 ± 5 лет), более трех лет проработавших при непосредственном контакте с ФОС на предприятии, обеспечивающем хранение и утилизацию ФОС. Во вторую группу вошли 37 мужчин (38 ± 7 лет), не имевших контакта с ФОС (контрольная группа). Все обследуемые отрицали злоупотребление алкоголем в обыденной жизни и не употребляли его накануне исследования.

Забор крови проводили в пробирки с активатором свертывания и разделяющим гелем. Сыворотку получали центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин.

Активность *PON1* в сыворотке крови измеряли кинетическим методом с параоксоном в качестве субстрата на спектрофотометре Smart Spec-Plus (BioRad, США), используя одноразовые кюветы с длиной оптического

пути 1 см. Конечная концентрация параоксона в рабочем буфере (100 ммоль/л TrisHClpH = 8,0; 2 ммоль/л CaCl₂) была 1,2 ммоль/л. Измерение оптической плотности проводили в течение 4 мин с шагом 30 с при длине волны 412 нм при комнатной температуре (25 °C), наблюдали нарастание оптической плотности во времени вследствие гидролиза параоксона и накопления продукта реакции — *p*-нитрофенола. За единицу активности фермента принимали 1 нмоль *p*-нитрофенола, образующегося в минуту на 1 мл сыворотки крови. Расчет активности фермента проводили по формуле

$$A = (\Delta \cdot K) / e,$$

где Δ — изменение оптической плотности за 1 минуту, K — коэффициент разведения, равный 50 (20 мкл сыворотки на 1000 мкл), $e = 0,017$ мл/(нМ · см) — коэффициент молярной экстинкции.

ДНК выделяли фенол-хлороформным методом. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом методами, описанными ранее (табл. 1) [10–12].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS17.0. Распределение исходных данных отлично от нормального, поэтому показатели, полученные в различных группах, сравнивали с помощью непараметрического метода *U*-теста Манна — Уитни ($p < 0,05$ принимали за значимый уровень достоверности).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частоты встречаемости генотипов полиморфизмов Q191R, C(-108)T, L54M в исследованных группах представлены в табл. 2.

Распределение генотипов полиморфных локусов Q191R, L54M и C(-108)T гена *PON1* в группе работников, обеспечивающих хранение и утилизацию ФОС, достоверно не отличалось от распределения в контрольной группе.

Наше исследование показало, что у группы лиц, более трех лет проработавших на предприятии, обеспечивающем хранение и утилизацию ФОС, наблюдается повышение ферментативной активности *PON1* в сыворотке крови по сравнению с индивидуумами, кото-

Таблица 2

Частоты полиморфных локусов гена *PON1* в группе работников предприятий, обеспечивающих хранение и утилизацию фосфорорганических соединений, и в контрольной группе
The frequencies of *PON1* gene variants in the group of workers of the plants, who have long-term contact with OPs, and in the control group

Полиморфный локус	Контрольная группа		Работники предприятий		Достоверность, <i>p</i>	
	количество, <i>n</i>	частота, %	количество, <i>n</i>	частота, %		
Q191R	QQ	26	70,3	37	55,9	> 0,05
	QR	10	27,0	23	33,8	
	RR	1	2,7	8	10,3	
L54M	LL	19	51,4	29	42,7	> 0,05
	LM	17	45,9	30	44,1	
	MM	1	2,7	9	13,2	
C(-108)T	CC	11	31,4	18	26,4	> 0,05
	CT	11	31,4	31	45,5	
	TT	13	37,2	19	27,9	

рые не имели контакта с данным классом соединений ($p = 0,027$, рис. 1).

Однако, в соответствии с нашими данными, повышение активности фермента наблюдается не у всех индивидуумов, а зависит от аллеля гена *PON1*. Показано статистически значимое увеличение активности фермента ($p = 0,001$) у работников предприятий, обеспечивающих хранение и утилизацию ФОС, с генотипом LL локуса L54M гена *PON1* по сравнению с индивидуумами с данным генотипом в контрольной группе (рис. 2).

Статистически значимое увеличение активности *PON1* было продемонстрировано для работников предприятий по утилизации ФОС с наличием варианта С полиморфизма C(-108)T гена *PON1* ($p = 0,002$) по сравнению с представителями контрольной группы с данным аллелем (рис. 3).

Достоверного изменения активности *PON1* между группами в зависимости от генотипов полиморфного локуса Q191R не наблюдалось.

Мы также оценили взаимосвязь генотипов гена *PON1* с активностью параоксоназы в зависимости от исследованных генотипов внутри каждой группы. Как мно-

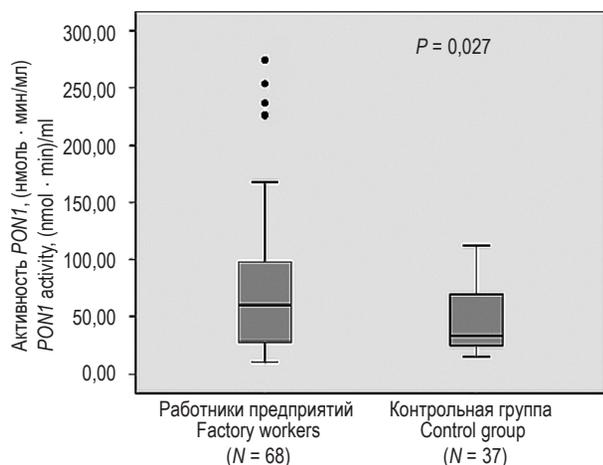


Рис. 1. Уровень активности *PON1* у работников предприятий, длительно контактирующих с ФОС, и лиц контрольной группы. Ось абсцисс — исследуемые группы; ось ординат — активность *PON1* (нмоль · мин/мл)

Fig. 1. Serum *PON1* activity levels in the group of workers at the plant providing storage and disposal OPs and in the control group. The x-axis — study groups; y-axis — the *PON1* activity (nmol · min) / mL

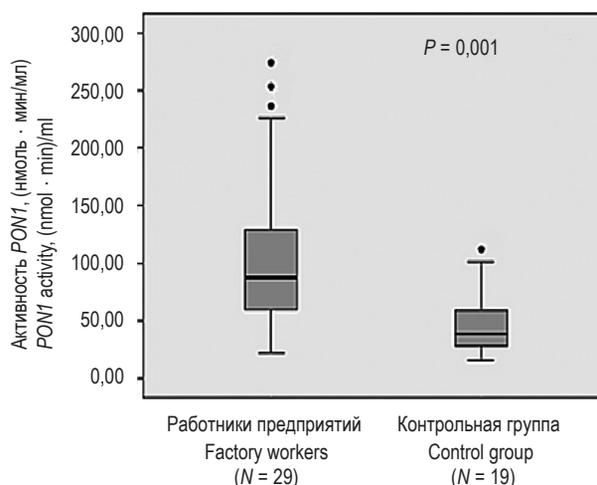


Рис. 2. Уровень активности *PON1* у лиц с генотипом LL полиморфного локуса L54M гена *PON1*. Ось абсцисс — исследуемые группы; ось ординат — активность *PON1* (нмоль · мин/мл)

Fig. 2. Serum *PON1* activity levels among carriers of LL genotype (L54M) of *PON1* gene. The x-axis — study groups; y-axis — the *PON1* activity (nmol · min) / mL

гократно было показано ранее [5, 6], нами выявлено повышение активности фермента относительно субстрата параоксона у лиц с аллелем R191 гена *PON1* по сравнению с индивидуумами с генотипом QQ191 ($p < 0,0001$). В группе лиц, более трех лет проработавших на предприятии, обеспечивающем хранение и утилизацию ФОС, влияние исследуемых локусов гена *PON1* на активность фермента сохранялось. Наблюдали увеличение активности *PON1* у лиц с наличием аллеля R полиморфного локуса Q191R ($p < 0,0001$) по сравнению с лицами с генотипом QQ191 и аллеля L полиморфизма L54M ($p < 0,001$) по сравнению с индивидуумами с генотипом MM54.

ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологическая функция *PON1* в организме человека остается неизвестной. Предполагается, что данный фермент участвует в защите липопротеинов от окисления, препятствуя их аккумуляции и развитию атеросклероза. Однако показано, что *PON1* участвует в метаболизме некоторых ФОС. Существует предположение, что низкий уровень фермента в сыворотке крови сопровождается пониженной способностью *PON1* метаболизировать ФОС [13]. Известно, что полиморфные локусы гена *PON1* в кодирующей и промоторной областях ассоциированы с активностью фермента и его концентрацией в сыворотке крови [14–16]. Это нашло подтверждение также в настоящем исследовании: активность определяется генотипами полиморфных локусов Q191R, L54M по гену *PON1*, что согласуется с результатами предыдущих исследований [6, 17]. Необходимо отметить, что с активностью фермента, кроме наличия определенных генотипов, может быть взаимосвязан ряд факторов, диета, потребление алкоголя, прием лекарственных препаратов, наличие заболеваний, курение. Кроме этого все обследуемые отрицали злоупотребление алкоголем в обыденной жизни и не употребляли его накануне исследования.

Нами показано повышение активности *PON1* относительно субстрата параоксона у лиц, участвующих в утилизации ФОС и имевших контакт с ФОС не менее трех лет по сравнению с контрольной группой. Наши данные согласуются с данными, полученными Lacasana et al., которые показали сезонную активацию *PON1* у работников фермерских хозяйств, распыляющих ФОС-содержащие пестициды [18]. В этом исследовании была показана активация фермента в период дождей, когда контакт с ФОС максимален. В этот же период фиксировался максимальный уровень метаболитов ФОС в моче. Нами впервые было показано, что при длительном контакте индивидуумов с ФОС активность *PON1* изменяется по сравнению с лицами, не имевшими контакта с ФОС, лишь при наличии определенных генотипов полиморфизмов гена *PON1*, а именно у индивидуумов с генотипом LL локуса L54M

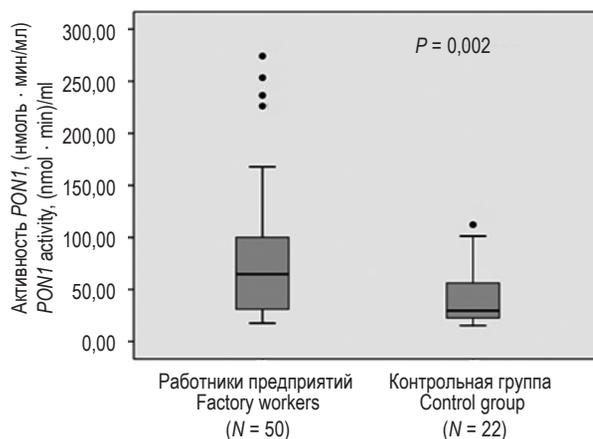


Рис. 3. Уровень активности *PON1* у лиц с аллелем С полиморфного локуса C(-108)T гена *PON1*. Ось абсцисс — исследуемые группы; ось ординат — активность *PON1* (нмоль · мин/мл)

Fig. 3. Serum *PON1* activity levels among carriers of C allele (C(-108)T) of *PON1* gene. The x-axis — study groups; y-axis — the *PON1* activity (nmol · min) / mL

и индивидуумов с аллелем С локуса C(-108)T. Необходимо отметить, что ассоциация полиморфизма L45M с активностью фермента внутри группы лиц, имеющих длительный контакт с ФОС, сохраняется. Указанные генетические полиморфизмы в нашем исследовании и ранее были ассоциированы с более высокой активностью фермента и, таким образом, потенциально могут защищать от токсического действия ФОС. Ранее с высокой активностью фермента относительно параоксона ассоциирован генотип LL локуса L54M [6, 17], а также наличие аллеля С полиморфного локуса C(-108)T, которое обеспечивает увеличение уровня экспрессии гена *PON1* по сравнению с наличием генотипа TT, что объясняет повышение активности фермента [7].

Ряд аналогичных исследований, в которых рабочие подвергались действию ФОС, показывает, что лица с наличием генотипов по гену *PON1*, связанных с низкой активностью *PON1* (Q / M), имели более высокую частоту проявлений интоксикации ФОС, что способствовало развитию различных патологий, связанных с потенциальным действием токсинов [18–21]. Ранее нами было выдвинуто предположение, что генотипы полиморфных локусов гена *PON1*, ассоциированные со снижением активности фермента, могут способствовать накоплению нейротоксинов и повышать риск развития такого нейродегенеративного заболевания, как болезнь Паркинсона [11]. Впоследствии было подтверждено существенное увеличение риска развития болезни Паркинсона при длительном контакте с ФОС у лиц с генотипом MM локуса L54M по сравнению с лицами с аллелем L [22]. Интересно отметить, что ассоциация аллельных вариантов с риском развития болезни Паркинсона неочевидна

при проведении популяционных исследований без учета контактов с ФОС [23]. Изменение активности PON1 обнаруживается при других нейродегенеративных заболеваниях [24]. Кроме того, среди ветеранов, которые во время войны в Персидском заливе получили отравление ФОС (боевые отравляющие вещества, такие как зарин и зоман), низкая активность PON1 была ассоциирована с различными неврологическими симптомами [25]. При изучении влияния полиморфизмов гена *PON1* на развитие сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что у пациентов старше 60 лет с генотипом СС локуса С(-108)Т наблюдалось снижение риска развития ишемической болезни сердца [7, 13].

Ранее было установлено, что существует неравновесие по сцеплению между аллелями в позициях (-108) и 54. Также было выявлено, что неравновесие по сцеплению между аллелями в позициях (-108) и 191 гена *PON1* является популяционно-специфичным и для отечественной популяции ранее не выявлено [13]. В нашей работе сравнение активности PON1 при наличии различных гаплотипов гена *PON1* не проводилось в связи с малочисленностью исследуемых групп.

Таким образом, мы показали преимущественную активацию фермента у носителей «благоприятных» генотипов, что дает основание предполагать, что генотип LL полиморфного локуса L54M и наличие аллеля С локуса С(-108)Т, вероятно, может способствовать снижению риска возникновения соматических заболеваний у лиц, имеющих длительный контакт с токсичными ФОС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование дает возможность предположить, что при длительном контакте с ФОС увеличение активности PON1 ассоциировано с наличием определенных генотипов: генотипа LL полиморфизма L54M и аллеля С полиморфизма С(-108)Т гена *PON1*, что может влиять на риск развития заболеваний в данной группе. Полученные данные делают актуальными проведение исследований по сопоставлению частоты развития различных патологий среди лиц, длительно контактирующих с ФОС, в зависимости от генотипов полиморфных локусов гена *PON1*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кабачник М.И. Химия фосфорорганических соединений. Избранные труды: В 3 т. — М.: Наука, 2008. [Kabachnik MI. Chemistry of organophosphorus compounds. Selected works. In 3 vol. Moscow: Science; 2008. (In Russ.)]
2. Голофеевский В.Ю., Фомичев А.В., Халимов Ю.Ш., и др. Эндоскопические и морфологические особенности патологии желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц, занятых на работах с фосфорорганическими со-

единениями // Профилактическая медицина. — 2014. — Т. 15. — С. 605–619. [Golofeevsky VY, Fomichev AV, Khalimov YuSh, et al. Endoscopic and morphological features of pathology of the stomach and duodenum at the persons which were involved in works with organophosphorus compounds. *Profilakticheskaya Medicina*. 2014;15:605-619. (In Russ.)]

3. Mazur A. An enzyme in the animal organism capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J Biol Chem*. 1946;164:271-289.
4. Rajkovic MG, Rumora L, Barisic K. The paraoxanase 1, 2 and 3 in humans. *Biochem Ved*. 2011;21:122-130. doi: 10.11613/BM.2011.020.
5. Deakin S, Leviev I, Gomataschi M, et al. Enzymatically active paraoxanase-1 is located at the external membrane of producing cells and released by a high affinity, saturable, desorption mechanism. *J Biol Chem*. 2002;277:4301-4308. doi: 10.1074/jbc.M107440200.
6. Leviev I, Negro F, James RW. Two alleles of the human paraoxonase gene produce different amounts of mRNA. An explanation for differences in serum concentrations of paraoxonase associated with the (Leu-Met54) polymorphism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2935-2939. doi: 10.1161/01.ATV.17.11.2935.
7. Leviev I, James RW. Promoter polymorphisms of human paraoxonase PON1 gene and serum paraoxonase activities and concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:516-521. doi: 10.1161/01.ATV.20.2.516.
8. Hotopf M, Mackness MI, Nikolau V, et al. Paraoxonase in Gulf War veterans. *J Occup Environ Med*. 2003;5:668-675. doi: 10.1097/01.jom.0000071506.96740.39.
9. Синицкий М.Ю., Волобаев В.П., Асанов М.А. Частота микроядер в лимфоцитах шахтеров с различными полиморфными вариантами генов репарации двойных разрывов ДНК // Экологическая генетика. — 2015. — Т. 13. — № 4. — С. 30–33. [Sinitckiy MY, Volobuev VP, Asanov MA. The frequency of micronuclei in lymphocytes miners with different polymorphic variants of gene repair of double breaks of DNA. *Ekologicheskaja genetika*. 2015;13(3):30-33. (In Russ.)]
10. Akhmedova (Pchelina) S, Anisimov S, Yakimovsky A, Schwartz E. Gln-Arg 191 polymorphism of paraoxonase and Parkinson's disease. *Human Heredity*. 1999;49:178-180. doi: 10.1159/000022868.
11. Akhmedova (Pchelina) S, Yakimovsky A, Schwartz E. Paraoxonase 1 Polymorphism Met-Leu 54 Is Associated with Parkinson's Disease. *Journal of Neurological Sciences*. 2001;184:179-182. doi: 10.1016/S0022-510X(01)00439-7.
12. Пчелина С.Н., Кудинов С.В., Беркович О.А., и др. Ассоциация структурных полиморфизмов промоторной области и кодирующей части гена параоксоназы с развитием инфаркта миокарда у мужчин до 45 лет // Медицинский академический журнал. — 2003. — Т. 2. — № 3. — С. 58–64. [Pchelina SN,

- Kudinov SV, Berkovic OA, et al. Association of structural polymorphisms in the promoter region and in the coding portion of the paraoxonase gene with development of myocardial infarction in men under 45 years. *Medicinsky Akademicheskyy Journal*. 2003;2(3):58-64. (In Russ.)]
13. Geldmacher-von Mallinckrodt M, Diepgen TL. The human serum paraoxonase — polymorphism and specificity. *Toxicol Environ Chem*. 1988;18:179-196. doi: 10.1080/02772248809357310.
 14. Davies H, Richter RJ, Kiefer M, et al. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet*. 1996;14:334-6. doi: 10.1038/ng1196-334.
 15. Suheiro T, Nakamura T, Inoue M, et al. A polymorphism upstream from the human paraoxonase (PON1) gene and its association with PON1 expression. *Atherosclerosis*. 2000;150:295-298. doi: 10.1016/S0021-9150(99)00379-2.
 16. Brophy VH, Jampsa RL, Clendenning JB, et al. Effects of 5' regulatory-region polymorphisms on paraoxonase-gene (PON1) expression. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1428-1436. doi: 10.1086/320600.
 17. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol*. 1998a;31:329-336. doi: 10.1016/S0306-3623(98)00028-7.
 18. Lacasana M, Lopez-Flores I, Rodriguez-Barranco M, et al. Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;249:16-24. doi: 10.1016/j.taap.2010.07.024.
 19. da Silva J, Moraes CR, Heuser SR, et al. Evaluation of genetic damage in a Brazilian population occupationally exposed to pesticides and its correlation with polymorphisms in metabolising genes. *Mutagenesis*. 2008;23:415-422. doi: 10.1093/mutage/gen031.
 20. Lee BW, London L, Poulaskis J, et al. Association between human paraoxonase gene polymorphism and chronic symptoms in pesticide exposed workers. *J Occup Environ Med*. 2003;45:118-122. doi: 10.1097/01.jom.0000052953.59271.e1.
 21. Hernández AF, Mackness B, Rodrigom L, et al. Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in greenhouse workers with long term pesticide exposure. *Hum Exp Toxicol*. 2003;22:565-574. doi: 10.1191/0960327103ht400oa.
 22. Lee PC, Rhodes SL, Sinsheimer JS, et al. Functional paraoxonase 1 variants modify the risk of Parkinson's disease due to organophosphate exposure. *Environ Int*. 2013;56:42-47. doi: 10.1016/j.envint.2013.03.004.
 23. Alonso-Navarro H, Himenez-Jimenez FJ, Garcia-Martin E, et al. Genomic and pharmacogenomic biomarkers of Parkinson's disease. *Curr Drug Metab*. 2014;15:129-81. doi: 10.2174/138920021502140327175404.
 24. Menini T, Gugliucci A. Paraoxonase 1 in neurological disorders. *Redox Rep*. 2010;19:49-58. doi: 10.1179/1351000213Y.0000000071.
 25. Haley RW, Billecke S, La Du BN. Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2000;157:227-33. doi: 10.1006/taap.1999.8703.

INVESTIGATION OF PARAOXONASE 1 ACTIVITY OF THE WORKERS AT THE PLANT, WHO HAVE LONG-TERM CONTACT WITH ORGANOPHOSPHORUS COMPOUNDS

N.D. Razgildina, V.V. Miroshnikova, A.V. Fomichev, E.V. Malysheva, A.A. Panteleeva, S.N. Pchelina

For citation: Ecological genetics. 2017;15(1):57-63

✿ **SUMMARY: Background.** Liver enzyme paraoxonase 1 (PON1) plays an important role in protection the organism from toxic effects of organophosphorus compounds (OPs) via their hydrolysis whose rate and efficiency depend on PON1 serum level activity. PON1 activity is largely determined by the polymorphic variants of the *PON1* gene. Effect of long-term work with exposure to the toxic OPs on the PON1 activity is almost unknown. The aim of the present work was to study the effect of long-term work with exposure to the toxic OPs on PON1 serum enzymatic activity depending on polymorphisms Q191R, L54M, C(-108)T *PON1* gene. **Materials and methods.** PON1 serum enzymatic activity and PON1 polymorphisms were determined in men, who were categorized in 2 groups: workers of companies providing storage and disposal of the OPs (68) and control group (37). The PON1 191, PON1 55 and PON1 108 polymorphisms were studied by polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism. PON1 serum enzymatic activity was measured by a spectrophotometric method using paraoxon. **Results.** PON1 activity in workers with exposure to the toxic OPs relative was increased compared to the control group ($p = 0,027$). Differences in serum PON1 activity was shown for the carriers of certain genotypes of the *PON1* gene: PON1 serum activity was higher in workers compared to controls only for LL genotype (L54M polymorphism) and C allele (C(-108)T polymorphism) carriers ($p < 0,001$ and $p = 0,002$, correspondently). **Conclusion.** We suggest that the increase in serum PON1 activity in workers providing storage and disposal of OPs could be modulated with the polymorphic variants of the *PON1* gene.

✿ **KEYWORDS:** paraoxonase 1 (PON1); organophosphorus compounds (OPs); paraoxonase-1 gene; polymorphisms.

✿ Информация об авторах

Наталья Дмитриевна Разгильдина — старший лаборант, лаборатория молекулярной генетики человека. ФБГУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова». E-mail: razgnata@mail.ru.

✿ Information about the authors

Natalia D. Razgildina — Senior laboratory, Molecular and Radiation Biophysics Department. B.P. Konstantinov Nuclear Physics Institute in Saint Petersburg, Gatchina, Russia. E-mail: razgnata@mail.ru.

✿ Информация об авторах

Валентина Вадимовна Мирошникова — научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека. ФБГУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова». E-mail: mutantropol@mail.ru.

Алексей Вячеславович Фомичев — старший преподаватель, кафедра военно-полевой терапии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: fomichoff74@mail.ru.

Екатерина Викторовна Малышева — врач-интерн, кафедра военно-полевой терапии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: katerinamalisheva@mail.ru.

Александра Андреевна Пантелеева — стажер-исследователь, лаборатория молекулярной генетики человека. ФБГУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова». E-mail: aleksandra9122@mail.ru.

Софья Николаевна Пчелина — заведующая лабораторией, лаборатория молекулярной генетики человека. ФБГУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова». E-mail: sopchelina@hotmail.com.

✿ Information about the authors

Valentina V. Miroshnikova — Researcher, Molecular and Radiation Biophysics Department. B.P. Konstantinov Nuclear Physics Institute in Saint Petersburg, Gatchina, Russia. E-mail: mutantropol@mail.ru.

Aleksey V. Fomichev — Senior lecturer, Department of military field therapy. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: fomichoff74@mail.ru.

Ekaterina V. Malisheva — Intern doctor, Department of military field therapy. S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: katerinamalisheva@mail.ru.

Alexandra A. Panteleeva — Trainee researcher, Molecular and Radiation Biophysics Department. B.P. Konstantinov Nuclear Physics Institute in Saint Petersburg, Gatchina, Russia. E-mail: aleksandra9122@mail.ru.

Sofia N. Pchelina — Head of the laboratory, Molecular and Radiation Biophysics Department. B.P. Konstantinov Nuclear Physics Institute in Saint Petersburg, Gatchina, Russia. E-mail: sopchelina@hotmail.com.