



ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР RS662 ГЕНА *PON1* АССОЦИИРОВАН С ДОЛГОЛЕТИЕМ У БАШКИР

Эрдман В.В.¹, Насибуллин Т.Р.¹, Туктарова И.А.¹, Тимашева Я.Р.^{1,2}, Викторова Т.В.²

¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, 450054, Уфа, пр. Октября 71, E-mail: danivera@mail.ru

²Башкирский государственный медицинский университет, Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина 3

Резюме

Долголетие – сложный социально-биологический феномен, при котором человек достигает возраста, значительно превышающего средний популяционный показатель. Вероятность достижения долголетия зависит от совокупности экзогенных и эндогенных факторов. На молекулярно-генетическом уровне характер их взаимодействия определяют гены ферментов метаболизма кислорода и ксенобиотиков, выполняющих функцию защиты организма от токсичных действий внешних агентов. Одним из таких генов является ген параоксоназы 1. Аллели полиморфного маркера rs662 (192Q>R) гена *PON1* ассоциированы с активностью фермента и развитием сложно-наследуемых заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни. С целью поиска ассоциаций полиморфного маркера rs662 гена *PON1* с долголетием в этнической группе башкир проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов в разных возрастных группах; в общей группе выполнен поиск возрастной динамики частот генотипов с помощью регрессионного анализа. В этнической группе башкир аллели *PON1**Q, *PON1**R и генотипы *PON1**Q/Q, *PON1**Q/R, *PON1**R/R обнаружены с частотами 69.96, 30.04, 48.7, 42.51, 5.76% соответственно. Полиморфный маркер rs662 гена *PON1* оказался ассоциирован с возрастом: шанс достичь долголетия выше у носителей гетерозиготного генотипа *PON1**Q/R (55-100 лет, OR=1.022, P=0.043).

Ключевые слова: долголетие, параоксоназа 1, ген *PON1*, полиморфный маркер, анализ ассоциаций

Цитирование: Эрдман В.В., Насибуллин Т.Р., Туктарова И.А., Тимашева Я.Р., Викторова Т.В. Полиморфный маркер rs662 гена *PON1* ассоциирован с долголетием у башкир // Биомика. 2020. Т.12(4). С. 435 - 441. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-34

© Авторы

THE *PON1* GENE POLYMORPHIC MARKER RS662 IS ASSOCIATED WITH LONGEVITY IN BASHKIRS

Erdman V.V.¹, Nasibullin T.R.¹, Tuktarova I.A.¹, Timasheva Y.R.^{1,2}, Viktorova T.V.²

¹ Institute of Biochemistry and Genetics - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, 71 Pr. Oktyabrya, 450054, Ufa, Russia, E-mail: danivera@mail.ru

² Bashkir State Medical University, 3 Lenina Str., 450008, Ufa, Russia

Resume

Longevity is the complex socio-biological phenomenon characterized by human achievement the age which significantly exceeds the average population life expectancy. The possibility of achievement of longevity depends on a combination of exogenous and endogenous factors. At the molecular-genetic

level, the way of their interaction is determined by the genes of oxygen and xenobiotics metabolism enzymes, which protect the body from the toxic effects of external agents. One of these genes is the paraoxonase 1 gene. Alleles of the *PON1* gene polymorphic marker rs662 (192Q>R) are associated with enzyme activity and the development of polygenic diseases which limit lifespan. With the aim of the search for associations of the *PON1* gene polymorphic marker rs662 with longevity in the ethnic group of Bashkirs, a comparative analysis of alleles and genotypes frequencies among different age groups was carried out; age dynamics of genotype frequencies was performed using regression analysis in general group. Among Bashkirs, *PON1**Q, *PON1**R alleles and *PON1**Q/Q, *PON1**Q/R, *PON1**R/R genotypes were found with frequencies of 69.96, 30.04, 48.7, 42.51, 5.76%, respectively. The *PON1* gene polymorphic marker rs662 is associated with longevity: the chance to become the long-lived person is higher among carriers of *PON1**Q/R heterozygous genotype (55-100 years, OR=1,022, P=0,043).

Keywords: longevity, paraoxonase 1, PON1 gene, polymorphic marker, association analysis

Citation: Erdman V.V., Nasibullin T.R., Tuktarova I.A., Timasheva Y.R., Viktorova T.V. The *PON1* gene polymorphic marker rs662 is associated with longevity in Bashkirs. *Biomics*. 2020. Vol. 12(4). P. 435-441. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-34 (In Russian)

© The Authors

Введение

Долголетие – сложный социально-биологический феномен, при котором человек достигает возраста, значительно превышающего средний популяционный показатель продолжительности жизни (ПЖ). Нижним порогом долголетия в России принято считать 90 лет [Хрисанфова (Khrisanfova), 1999]. Вероятность достичь долголетия зависит от совокупности внешних условий жизни и внутренних ресурсов организма, а также от того, каким образом осуществляется взаимодействие экзогенных и эндогенных факторов. При этом установлено, что доля наследуемости долгожительства составляет от 20 до 30 % всех возможных факторов, что соответствует показателю наследования полигенного количественного признака [Москалев (Moskalev), 2008].

При изучении молекулярно-генетических основ долголетия необходимо учитывать внешние, экзогенные факторы – экологические условия проживания, образ жизни, особенности питания, так как они оказывают воздействие на эпигенетические механизмы, регулирующие темпы старения и, в конечном счете, влияют на ПЖ. Накладываясь на климатогеографические, экологические условия и социокультурные традиции, возникало, развивалось и закреплялось формирование определенного фенотипа и генотипа той или иной этнической группы земли. В связи с этим актуальной задачей молекулярной генетики человека является дифференциальная оценка этно-генетических особенностей долголетия.

Большее половины всего населения мира проживает в городах, в связи с чем возрастает риск воздействия на организм загрязнителей, неизбежно содержащихся в атмосфере мегаполисов и промышленных районов. Защиту организма от

токсичных действий внешних агентов обеспечивают системы метаболизма кислорода и ксенобиотиков. С возрастом наблюдается возрастзависимое снижение активности ферментов этих систем, в результате происходит существенный сдвиг редокс-баланса в сторону увеличения оксидантов, а также снижение уровня детоксикации организма. Это приводит к развитию патологических процессов, старению и ограничению ПЖ.

Аллели генов ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) и метаболизма ксенобиотиков (МК) определяют индивидуальные особенности людей в отношении баланса редокс-гомеостаза и детоксикации. Градиент распределения частот аллелей многих генов, ассоциированных с вариабельностью в эффективности работы кодируемых ими ферментов, имеет выраженный географический и популяционный характер, что детерминирует этнические морфо-функциональные особенности генов ферментов АОЗ и МК.

Одним из генов, удовлетворяющих все описанные выше аспекты, является ген параоксоназы 1. Он идентифицирован как ген долголетия во многих исследованиях, в том числе при полногеномных скринингах в европейских популяциях [Bonafè et al., 2002; Rea et al., 2004; Lescai et al., 2009; Li et al., 2016]. Параоксоназа 1 относится к одним из универсальных факторов АОЗ [Боровкова и др. (Borovkina et al.), 2017]. Обнаружена межэтническая изменчивость активности фермента [Scacchi R. et al., 2003]. Кроме того, для ряда полиморфных локусов гена показана ассоциация со сложно-наследуемыми заболеваниями, ограничивающими ПЖ [Durrington et al., 2001; López-Mejías et al., 2014; Alam et al., 2014; Seow et al., 2016; Wang et al., 2017].

Параоксоназа 1 (PON1, или арилэстераза, ЕС 3.1.1.2) представляет собой гликопротеид, состоящий из 355 аминокислотных остатков, имеет гидрофобную N-терминальную сигнальную последовательность, необходимую для связывания с мембранами или липопротеидами. PON1 является Ca^{2+} -зависимым ферментом и имеет два металл-связывающих центра, служащих для стабилизации молекулы и для проявления каталитической активности белка. Данный фермент экспрессируется в основном в печени, что определяет его функциональную значимость. Он катализирует расщепление Р-О связи в молекуле высокотоксичного параоксона, необратимо связывающего холинэстеразу путем блокировки ее функциональной активности. Отсюда название фермента – параоксоназа. В целом, PON1 обладает широкой субстратной специфичностью и способна гидролизовать карбоксильные эфиры, карбаматы, органические фосфаты, а также окисленные липиды.

Помимо клеточной мембраносвязанной формы, PON1 циркулирует в плазме крови в составе липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и препятствует окислению липидов в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) путем их гидролиза. ЛНП достаточно малы и беспрепятственно проникают в стенки артерий. Однако окисленные ЛНП задерживаются сосудистым эндотелием, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек, и способствует тромбообразованию. Тем самым, PON1 оказывается вовлеченной в антиатерогенные, противовоспалительные и антиоксидантные процессы.

Ген параоксоназы 1 (*PON1*) локализован на длинном плече хромосомы 7 (7q21.3 – q22.1, 27kb), содержит 9 экзонов. База данных <https://www.genecards.org/> анонсирует более 6,5 тысяч замен в последовательности гена *PON1*. Широко изучен в популяционно-генетических исследованиях полиморфный маркер rs662, обусловленный заменой гуанина (G) на аденин (A) в 6 экзоне. Данная миссенс-мутация приводит к тому, что вместо аргинина (R) в 192 аминокислотной позиции начинает синтезироваться глутамин (Q). Выявлена популяционная изменчивость частот аллелей по полиморфному локусу rs662 гена *PON1*. В европейских популяциях частота мутантного аллеля выше, чем дикого, в связи с чем традиционно принято обозначать данный полиморфный маркер как 192Q>R.

Функциональный эффект полиморфного локуса 192Q>R зависит от субстрата. Аллель *PON1**R ассоциирован с более высокой активностью PON1 при экспозиции к параоксону [Davies et al., 1996]. Исследования, посвященные изучению роли

полиморфного локуса 192Q>R гена *PON1* в антиоксидантной защите липопротеинов плазмы крови, демонстрируют неоднозначные результаты [Mackness et al, 1998; Bhattacharyya et al., 2008, Regieli et al., 2009].

Цель данного исследования заключалась в поиске ассоциаций полиморфного локуса rs662 гена *PON1* с долголетием в этнической группе башкир.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения медико-биологических исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association, 2013). Исследование было одобрено комитетом по биоэтике ИБГ УФИЦ РАН. Все обследуемые лица дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Сформирована группа, состоящая из 501 человека в возрасте от 21 до 100 лет, являющихся этническими башкирами, проживающими на территории Республики Башкортостан. Этническая принадлежность участников исследования определена в соответствии с анкетными данными, включающими сведения о предках в трех поколениях. В исследование включали здоровых лиц без сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных патологий и болезней обмена веществ. В отношении людей старшей возрастной когорты (пожилых, стариков и долгожителей), у которых возрастное изменение функций органов сердечно-сосудистой системы является, за редким исключением, практически нормой, допускалось наличие в анамнезе атеросклероза, кардиосклероза и церебросклероза. В целом вся выборка сформирована из лиц, физически сохранных по сердечно-сосудистой и нервной системе. Общая выборка дифференцирована на отдельные возрастные группы (Таблица 1); в основе деления были положены антропометрические, физиологические и биохимические особенности онтогенеза [Хрисанфова (Khrisanfova), 1999].

Образцы ДНК получены из 8 мл периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Аллели полиморфного локуса rs662 гена *PON1* идентифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей обработкой ампликонов эндонуклеазой рестрикции *BspPI*. Олигонуклеотидные последовательности (F 5'-TATTGTTGCTGTGGGACCTGAG-3' и R 5'-ACGCTAAACCCAAATACATCTC-3') были подобраны с помощью приложения PrimerSelect 5.05 из пакета программы DNASStar Inc. Фрагменты ДНК электрофоретически разделяли в 7%

полиакриламидном геле, окрашивали в 1% растворе этидия бромистого и визуализировали в ультрафиолетовом свете на гель-документирующей системе Mega-Bioprint 1100 (Vilber Lourmat, Франция). Аллель *PON1**Q определяли по отсутствию сайта рестрикции, аллель *PON1**R, соответственно, по его наличию.

Статистический анализ данных проводили в программах Arlequin (V.3.0) и SPSS (V.21.0). Определяли соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди–Вайнберга. Наличие ассоциаций аллельных вариантов гена с возрастом устанавливали путем анализа данных попарного сравнения частот генотипов/аллелей в двух контрастных возрастных группах с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Возрастную динамику частот генотипов изучали с помощью логистического регрессионного анализа, позволяющего оценить вероятность наступления события в зависимости от значений

независимых переменных (в качестве зависимой переменной был выбран признак “наличие – отсутствие генотипа”, в качестве предиктора – возраст). Возрастные интервалы для выполнения логистического регрессионного анализа определяли с использованием ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

Охарактеризовано распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу rs662 гена *PON1* в популяции башкир в общей группе и с учетом возрастной дифференциации (Таблица 1). В целом в популяционной выборке башкир аллели *PON1**Q и *PON1**R представлены с частотами 69.96 и 30.04%, частоты генотипов *PON1**Q/Q, *PON1**Q/R и *PON1**R/R составили 48.7, 42.51 и 5.76% соответственно. Эмпирически наблюдаемое распределение частот генотипов в этнической группе башкир соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ($P=0.832$).

Таблица 1.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs662 гена *PON1* по возрастным группам
Table 1. Alleles and genotypes frequencies distribution of the *PON1* gene polymorphic marker rs662 by the age groups

Возрастная группа / Age group (возрастной диапазон, года / age range, years old)		Аллель / allele ($p \pm s_p, \%$)		Генотип / genotype ($p \pm s_p, \%$)			n
		*Q	*R	*Q/Q	*Q/R	*R/R	
1	Первый зрелый / First maturity (21-35)	73.08±3.89	26.92±3.89	52.31±6.2	41.54±6.11	6.15±2.98	65
2	Второй зрелый / Second maturity (36-55)	68.25±4.15	31.75±4.15	50.79±6.3	34.92±6.01	14.29±4.41	63
3	Пожилой / Elderly (56-74)	69.62±2.85	30.38±2.85	50±4.39	39.23±4.28	10.77±2.72	130
4	Старческий / Old (75-89)	70.85±2.28	29.15±2.28	48.24±3.54	45.23±3.53	6.53±1.75	199
5	Долгожители / Long-livers (90-100)	64.77±5.09	35.23±5.09	38.64±7.34	52.27±7.53	9.09±4.33	44
Общая группа / Total group (21-100)		69.96±1.45	30.04±1.45	48.7±2.23	42.51±2.21	8.78±1.26	501

Примечание: n – объем выборок; p – частота, s_p – ошибка частоты.

Note: n – sample size, p – frequency, s_p – frequency error.

В результате анализа возрастзависимого распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs662 гена *PON1* в этнической группе башкир было установлено, что среди лиц, принадлежащих к группе второго зрелого возраста, частота генотипа *PON1**Q/R статистически

значимо снижена относительно таковой в группе лиц первого зрелого возраста (34.92% против 41.54%, $P=0.038$). С увеличением возраста, наоборот, прослеживается возрастание частоты гетерозиготного генотипа *PON1**Q/R, не достигающее, однако, статистической значимости при ее сравнении с

группой лиц старческого возраста (45.23%) и долгожителями (52.27%). Частота генотипа *PON1**R/R оказалась более чем в два раза снижена в группе лиц старческого возраста, по сравнению с группой лиц второго зрелого возраста (6.53% против 14.29%, $P=0.073$).

Дополнительный статистический анализ с использованием методов ROC-анализа и логистической регрессии позволил установить наличие ассоциации генотипа *PON1**Q/R с долголетием: шансы обнаружения данного генотипа возрастают у лиц пожилого возраста, достигших долголетия (55-100 лет, OR=1.022, $P=0.043$, CI: 1.001-1.043).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что гетерозиготный генотип *PON1**Q/R ассоциирован с долголетием в этнической группе башкир. Можно полагать, что наличие обоих аллелей *PON1**Q и *PON1**R важно для достижения долголетия. В преклонном возрасте наблюдается общее снижение интенсивности метаболических процессов, в связи с чем стареющий организм больше подвержен негативному влиянию токсичных продуктов, образующихся в результате обмена веществ. При этом носительство аллеля *PON1**R, ассоциированного с усилением метаболизма токсичных веществ [Davies et al., 1996], может способствовать лучшей защите организма от неизбежного в пожилом возрасте повышенного воздействия ксенобиотиков, в частности, при приеме лекарственных средств.

Изменение активности параоксоназы 1 рассматривают как один из этиологических факторов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются первыми в ряду причин, ограничивающих ПЖ, и влияющих тем самым на вероятность достижения человеком возраста долголетия [Durrington et al., 2001]. В то же время до сих пор остается открытым вопрос, какой именно аллель – *PON1**Q или *PON1**R – ассоциирован с лучшей способностью подавлять окисление ЛНП и тем самым предотвращать тромбообразование и развитие ССЗ. Вначале предполагалось, что у носителей аллеля *PON1**R такое свойство фермента проявляется в меньшей мере, чем у носителей аллеля *PON1**Q [Mackness et al., 1998]. Согласно результатам мета-анализа, аллель *PON1**R связан с повышенным риском ССЗ, причем в присутствии других триггеров, таких, как сахарный диабет, табакокурение, возраст, показатель относительного риска по этому аллелю возрастает [Durrington et al., 2001]. Однако в некоторых более поздних исследованиях продемонстрировано наличие ассоциаций аллеля *PON1**Q и генотипа *PON1**Q/Q с низкой активностью

фермента и повышенным риском ССЗ [Bhattacharyya et al., 2008, Regieli et al., 2009]. Итоги масштабного анализа вклада генетического полиморфизма (около трех тысяч полиморфных вариантов в 754 генах) в риск развития рака легких показали наличие ассоциации полиморфного маркера rs662 с данным заболеванием [Wang et al., 2017]. С развитием старческой деменции, в том числе с болезнью Альцгеймера, ассоциирован аллель *PON1**R [Alam et al., 2014; Seow et al., 2016]. Также показана роль данного полиморфизма в развитии возрастных патологий, обусловленных воспалением, таких, как ревматоидный артрит [López-Mejías et al., 2014].

Проводится анализ полиморфизма гена *PON1* в связи с ПЖ. Показано, что среди долгожителей повышена частота аллеля *PON1**R [Bonafè et al., 2002, Rea et al., 2004, Lescai et al., 2009]. При исследовании вклада полиморфного маркера rs662 гена *PON1* в долголетие у китайцев было обнаружено снижение частоты генотипа *PON1**R/R среди лиц, достигших столетнего возраста [Li et al., 2016].

Таким образом, анализ литературных данных ассоциативных исследований полиморфного локуса rs662 гена *PON1* показал, что с риском развития сложнаследуемых заболеваний, ограничивающих ПЖ, в популяциях мира могут быть связаны разные аллели. В отношении исследования долголетия также продемонстрированы неоднозначные результаты, что свидетельствует о важности проведения исследований популяционно-генетических особенностей формирования фенотипа долголетия.

Заключение

Впервые в этнической группе башкир, проживающих на территории Республики Башкортостан, установлены возрастные особенности распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному маркеру rs662 гена *PON1*. Выявлено, что шанс достичь долголетия выше у носителей гетерозиготного генотипа *PON1**Q/R. Можно полагать, что наличие обоих аллелей *PON1**Q и *PON1**R важно для достижения долголетия у башкир.

Грантовая поддержка

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ и АНА (Грант № 19-54-40007) и НИР (№ госрегистрации АААА-А16-116020350032-1); образцы ДНК для исследования взяты из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа проведена с использованием оборудования ЦКП "Биомика" и УНУ "КОДИНК" (ИБГ УФИЦ РАН).

Литература

1. Боровкова Е.И., Антипова Н.В., Корнеев Т.В., Шахпаронов М.И., Боровков И.М. «Параоксоназа: универсальный фактор антиоксидантной защиты организма человека». *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017. Т. 72(1). С. 5-10. DOI: 10.15690/vgramn764
2. Москалев А.А. «Старение и гены». М.: Изд-во Наука. 2008. 358 с.
3. Хрисанфова Е.Н. «Основы геронтологии (Антропологические аспекты)». М.: Изд-во Владос. 1999. 151 с.
4. Alam R., Tripathi M., Mansoori N. Parveen S., Luthra K., Lakshmy R., Sharma S., Arulselvi S., Mukhopadhyay A.K. Synergistic epistasis of paraoxonase 1 (rs662 and rs85460) and apolipoprotein E4 genes in pathogenesis of Alzheimer's disease and vascular dementia *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®. 2014. V. 29(8). P. 769-776. DOI: 10.1177/1533317514539541
5. Bhattacharyya T., Nicholls S. J., Topol E. J., Zhang R., Yang X., Schmitt D., Fu X., Shao M., Brennan M.S., Ellis S.G., Brennan M.L., Allayee H., Lusa A.J., Hazen S.L. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk *Jama*. 2008. V. 299(11). P. 1265-1276. doi:10.1001/jama.299.11.1265
6. Bonafè M., Marchegiani F., Cardelli M., Olivieri F., Cavallone L., Giovagnetti S., Pieri C., Marra M., Antonicelli R., Troiano L., Guerresi P., Passeri G., Berardelli M., Paolisso G., Barbieri M., Tesi S., Lisa R., De Benedictis G., Franceschi C. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. *European Journal of Human Genetics*. 2002. V. 10(5). P. 292-296. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200806
7. Davies H., Richter R., Keifer M., Broomfield C.A., Sowalla J., Furlong C.E. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet*. 1996. 14(3). P. 334-336. DOI: 10.1038/ng1196-334
8. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. Paraoxonase and atherosclerosis *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001. V. 21(4). P. 473-480. DOI: 10.1161/01.atv.21.4.473
9. Lescai F., Marchegiani F., Franceschi C. PON1 is a longevity gene: results of a meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2009. V. 8(4). P. 277-284. doi: 10.1016/j.arr.2009.04.001
10. Li Y., Liang G., Shi L., Liang X., Long B., Qin J., Zhang Z. Paraoxonase-1 (PON1) rs662 polymorphism and its association with serum lipid levels and longevity in the Bama Zhuang population *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016. V. 22. P. 51-54. DOI: 10.12659/MSM.898231
11. López-Mejías R., Genre F., Corrales A., González-Juanatey C., Ubilla B., Llorca J., Miranda-Filloo J.A., Pina T., Blanco R., Castañeda S., Martín J., González-Gay M.A. Investigation of a PON1 gene polymorphism (rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. V. 73(9). P. 1749-1750. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205543
12. Mackness B., Mackness M., Arrol S., Turkie W., Durrington P.N. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification *FEBS Lett*. 1998. V. 423. P. 57-60. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00064-7)
13. Rea I.M., McKeown P.P., McMaster D., Yang I.S., Patterson C., Savage M.J., Belton C., Marchegiani F., Olivieri F., Bonafè M., Franceschi C. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. *Experimental gerontology*. 2004. V. 39(4). P. 629-635. DOI: 10.1016/j.exger.2003.11.019
14. Regieli J.J., Jukema J.W., Doevendans P.A., Zwinderman A.H., Kastelein J.J., Grobbee D.E., van der Graaf Y. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. V. 54(14). P. 1238-1245. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.061>
15. Scacchi R., Corbo R.M., Rickards O., De Stefano G.F. New Data on the World Distribution of Paraoxonase (PON1 Gln192-Arg) Gene Frequencies *Human Biology*. 2003. V. 75. P. 365-373. doi: 10.1353/hub.2003.0049
16. Seow D.C.C., Gao Q., Yap P., Gan J.M., Chionh H.L., Lim S.C., Feng L., Ng T.P. Profile of the Paraoxonase 1 (PON1) Gene 192Q/R Polymorphism and Clinical Associations among Older Singaporean Chinese with Alzheimer's and Mixed Dementia *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2016. V. 6(1). P. 43-54. DOI: 10.1159/000442382
17. Wang J., Liu Q., Yuan S., Xie W., Liu Y., Xiang Y., Wu N., Wu L., Ma X., Cai T., Zhang Y., Sun Z., Li Y. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies *Scientific reports*. 2017. V. 7(1). P. 8371-8384. DOI: 10.1038/s41598-017-07737-0

References

1. Alam R., Tripathi M., Mansoori N. Parveen S., Luthra K., Lakshmy R., Sharma S., Arulselvi S., Mukhopadhyay A.K. Synergistic epistasis of paraoxonase 1 (rs662 and rs85460) and apolipoprotein E4 genes in pathogenesis of

- Alzheimer's disease and vascular dementia *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®. 2014. V. 29(8). P. 769-776. DOI: 10.1177/1533317514539541
2. Bhattacharyya T., Nicholls, S. J., Topol, E. J., Zhang, R., Yang, X., Schmitt, D., Fu X., Shao M., Brennan M.S., Ellis S.G., Brennan M.L., Allayee H., Lusic A.J., Hazen S.L. Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk *Jama*. 2008. V. 299(11). P. 1265-1276. doi:10.1001/jama.299.11.1265
 3. Bonafè M., Marchegiani F., Cardelli M., Olivieri F., Cavallone L., Giovagnetti S., Pieri C., Marra M., Antonicelli R., Troiano L., Guerresi P., Passeri G., Berardelli M., Paolisso G., Barbieri M., Tesi S., Lisa R., De Benedictis G., Franceschi C. Genetic analysis of Paraoxonase (PON1) locus reveals an increased frequency of Arg192 allele in centenarians. *European Journal of Human Genetics*. 2002. V. 10(5). P. 292-296. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200806
 4. Borovkova E.I., Antipova N.V., Korneenko T.V., Shakhparonov M.I., Borovkov I.M. Paraoxonase: The Universal Factor of Antioxidant Defense in Human Body. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017. V. 72(1). S. 5-10. doi: 10.15690/vramn764
 5. Davies H., Richter R., Keifer M., Broomfield C.A., Sowalla J., Furlong C.E. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet*. 1996. 14(3). P. 334-336. DOI: 10.1038/ng1196-334
 6. Durrington P.N., Mackness B., Mackness M.I. Paraoxonase and atherosclerosis *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001. V. 21(4). P. 473-480. DOI: 10.1161/01.atv.21.4.473
 7. Khrisanfova E.N. Osnovy gerontologii (Antropologicheskiye aspekty). M.: Izd-vo Vlados. 1999. 151 s. [The basics of gerontology (Anthropological aspects)] (In Russian)
 8. Lescai F., Marchegiani F., Franceschi C. PON1 is a longevity gene: results of a meta-analysis. *Ageing research reviews*. 2009. V. 8(4). P. 277-284. doi: 10.1016/j.arr.2009.04.001
 9. Li Y., Liang G., Shi L., Liang X., Long B., Qin J., Zhang Z. Paraoxonase-1 (PON1) rs662 polymorphism and its association with serum lipid levels and longevity in the Bama Zhuang population *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016. V. 22. P. 51-54. DOI: 10.12659/MSM.898231
 10. López-Mejías R., Genre F., Corrales A., González-Juanatey C., Ubilla B., Llorca J., Miranda-Filloo J.A., Pina T., Blanco R., Castañeda S., Martín J., González-Gay M.A. Investigation of a PON1 gene polymorphism (rs662 polymorphism) as predictor of subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. V. 73(9). P. 1749-1750. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205543
 11. Mackness B., Mackness M., Arrol S., Turkie W., Durrington P.N. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification *FEBS Lett*. 1998. V. 423. P. 57-60. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00064-7)
 12. Moskalev A.A. Stareniye i geny. M.: Izd-vo Nauka. 2008. 358 s. [Aging and genes] (In Russian)
 13. Rea I.M., McKeown P.P., McMaster D., Yang I.S., Patterson C., Savage M.J., Belton C., Marchegiani F., Olivieri F., Bonafè M., Franceschi C. Paraoxonase polymorphisms PON1 192 and 55 and longevity in Italian centenarians and Irish nonagenarians. A pooled analysis. *Experimental gerontology*. 2004. V. 39(4). P. 629-635. DOI: 10.1016/j.exger.2003.11.019
 14. Regieli J.J., Jukema J.W., Doevendans P.A., Zwinderman A.H., Kastelein J.J., Grobbee D.E., van der Graaf Y. Paraoxonase variants relate to 10-year risk in coronary artery disease: impact of a high-density lipoprotein-bound antioxidant in secondary prevention *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. V. 54(14). P. 1238-1245. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.061>
 15. Scacchi R., Corbo R.M., Rickards O., De Stefano G.F. New Data on the World Distribution of Paraoxonase (PON1 Gln192-Arg) Gene Frequencies *Human Biology*. 2003. V. 75. P. 365-373. doi: 10.1353/hub.2003.0049
 16. Seow D.C.C., Gao Q., Yap P., Gan J.M., Chionh H.L., Lim S.C., Feng L., Ng T.P. Profile of the Paraoxonase 1 (PON1) Gene 192Q/R Polymorphism and Clinical Associations among Older Singaporean Chinese with Alzheimer's and Mixed Dementia *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2016. V. 6(1). P. 43-54. DOI: 10.1159/000442382
 17. Wang J., Liu Q., Yuan S., Xie W., Liu Y., Xiang Y., Wu N., Wu L., Ma X., Cai T., Zhang Y., Sun Z., Li Y. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies *Scientific reports*. 2017. V. 7(1). P. 8371-8384. DOI: 10.1038/s41598-017-07737-0