

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-421-429

Полиморфизм гена *APOE*, липиды крови и клинико-биохимические показатели у пациенток с желчнокаменной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

И.Н. Григорьева¹, Т.Е. Нотова², Н.Л. Тов³

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Аннотация

Цель исследования. Изучить клинико-биохимические показатели, полиморфизм гена *APOE* среди пациенток с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) при наличии/отсутствии сахарного диабета 2 типа (СД2). **Материал и методы.** В открытом одномоментном одноцентровом наблюдательном кросс-секционном неконтролируемом исследовании по типу «серия случаев» обследовано 137 пациенток с ЖКБ: 71 пациентка с ЖКБ и СД2 (группа 1) и 66 пациенток с ЖКБ без СД2 (группа 2) сопоставимого возраста и ИМТ. Обследование включало клинический осмотр, биохимические анализы крови, в том числе липидограмму, определение полиморфизма кодирующей части гена *APOE* методом ПЦР. **Результаты.** Пациентки группы 1 чаще, чем пациентки группы 2, испытывали болевой синдром в правом подреберье (97,2 и 86,4 %), в левом подреберье (42,3 и 22,7 %), отрыжку (88,7 и 59,1 %), изжогу (78,9 и 50,0 %), горечь во рту (87,3 и 57,6 %), нарушение стула (83,1 и 48,5 %, $p < 0,05$ во всех случаях). В группе 1 значительно выше, чем в группе 2, содержание триглицеридов (ТГ) (1,9 [1,5; 2,6] и 1,4 [1,0; 2,0] ммоль/л) и коэффициент атерогенности (3,9 [3,1; 4,5] и 3,4 [2,5; 4,4] ед.), а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – значительно ниже (1,1 [1,0; 1,3] и 1,2 [1,1; 1,6] ммоль/л). В группе 1 существенно чаще отмечали гипоХС ЛПВП (69,0 и 45,5 %) и гиперТГ (66,2 и 36,4 %). САД (140,0 [130,0; 150,0] и 130,0 [120,0; 130,0] мм рт. ст., $p < 0,001$), ДАД (90,0 [80,0; 90,0] и 80,0 [80,0; 90,0] мм рт. ст., $p < 0,001$) в группе 1 выше, чем в группе 2. Частота аллелей гена *APOE* в группе 1 сопоставима с таковой в группе 2 ($p > 0,05$). Различий в липидограмме у носительниц различных аллелей гена *APOE* в группе 1 не выявлено. **Выводы.** Наличие ЖКБ и СД2 у пациенток группы 1, как с холецистолитиазом, так и после ХЭ, ассоциировано с более выраженной гастроэнтерологической симптоматикой, нарушениями липидного обмена, повышением САД, ДАД по сравнению с группой 2. Различия как в частоте аллелей гена *APOE* в группах 1 и 2, так и в липидограмме у носительниц различных аллелей гена *APOE* в группе 1 отсутствовали.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, гастроэнтерологические симптомы, сахарный диабет 2 типа, липиды крови, ген аполипопротеина Е, полиморфизм.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней

диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Автор для переписки: Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Тов Н.Л. Полиморфизм гена *APOE*, липиды крови и клинико-биохимические показатели у пациенток с желчнокаменной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Атеросклероз*, 2024; 20 (4): 421–429. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-421-429

Apolipoprotein E gene polymorphism, blood lipids and clinical-biochemical values in gallstone disease with T2DM women

I.N. Grigor'eva¹, T.E. Notova², N.L. Tov³

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

² Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
130, Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, 630087, Russia

³ Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation
10, Academician Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Aim. To study the clinical-biochemical parameters, *APOE* gene polymorphism in women with gallstone disease (GSD) with/without type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods.** In the open, single-stage, single-center, observational, cross-sectional, uncontrolled case-series study, 137 women with GSD were examined, including 71 patients with GSD and T2DM (Group 1), 66 patients – GSD without T2DM (Group 2) comparable age and BMI. The inspection included clinical examination, biochemical blood tests, including lipid profile, *APOE* gene polymorphism identification by PCR. **Results.** In group 1 met more often than in group 2 pain in the right hypochondrium (97.2 % vs. 86.4 %), in the left hypochondrium (42.3 % vs. 22.7 %), belching (88.7 % vs. 59.1 %), heartburn (78.9 % vs. 50.0 %), bitterness in the mouth (87.3 % vs. 57.6 %), stool disorders (83.1 % vs. 48.5 %, $p < 0.05$ in all cases). In group 1 were significantly higher than in group 2, TG (1.9 [1.5; 2.6] vs. 1.4 [1.0; 2.0] mmol/l), atherogenic coefficient (AC) (3.9 [3.1; 4.5] vs. 3.4 [2.5; 4.4] units), HDL-C – significantly lower (1.1 [1.0; 1.3] vs. 1.2 [1.1; 1.6] mmol/l). HypoHDL-C (69.0 % vs. 45.5 %) and hyperTG (66.2 % vs. 36.4 %) significantly more often observed in group 1. Systolic (140,0 [130,0; 150,0] and 130,0 [120,0; 130,0] mmHg, $p < 0,001$), diastolic blood pressure (SBP, DBP) (90,0 [80,0; 90,0] and 80,0 [80,0; 90,0] mmHg, $p < 0,001$), in group 1 higher than in group 2. *APOE* gene alleles frequency in group 1 and 2 is similar. There were no differences in the lipidogram in carriers of different alleles of the *APOE* gene in group 1. **Conclusions.** The presence of GSD and T2DM in group 1, both with cholecystolithiasis and after cholecystectomy, is associated with more conspicuous gastroenterological symptoms, lipid metabolism disorders, SBP, DBP increase, compared to group 2. There were no differences in the frequency of the alleles of the *APOE* in groups 1 and 2, as well as in the lipidogram of carriers of different alleles of the *APOE* in group 1.

Keywords: gallstone disease, gastrointestinal symptoms, type 2 diabetes mellitus, blood lipids, apolipoprotein E gene polymorphism.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Correspondence: Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Tov N.L. Apolipoprotein E gene polymorphism, blood lipids and clinical-biochemical values in gallstone disease with T2DM women. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (4): 421–429. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-421-429

Введение

Атеросклероз как мультифокальное, иммуновоспалительное заболевание развивается в результате многоэтапного процесса, в конечном итоге приводящего к сердечно-сосудистым, метаболическим заболеваниям, связанным с высокой смертностью. Изменение липидного обмена является фактором риска и характерной чертой атеросклероза. Практически на каждом этапе атерогенного процесса с патогенезом атеросклероза тесно связаны гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия, воспаление и другие изменения, присутствующие при сахарном диабете 2 типа (СД2). Повышенный риск развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) показан в исследованиях пациентов с атеросклерозом. Среди факторов, объясняющих такую ассоциацию, предложены дислипидемия с повышенным уровнем атерогенных липопротеинов, окислительный стресс, активация воспаления и накопление холестерина (ХС) в слизистой оболочке и гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря, а также гиперхолестеринемия [1].

ЖКБ является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения и значительно чаще встречается у женщин [1]. Факторами риска ЖКБ являются возраст, женский пол, избыточный вес, дислипидемия и некоторые заболевания – СД2, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, артериальная гипертензия), цирроз печени и др. [2]. Важную роль в появлении и развитии ЖКБ играют генетические факторы, детерминирующие метаболизм липидов, в частности полиморфизм гена апо-липопротеина Е (*APOE*) [3]. Основная функция *APOE* заключается в опосредовании связывания липопротеинов или липидных комплексов в плазме со специфическими рецепторами (В-, Е-рецепторами) клеточной поверхности; далее эти рецепторы интернализуют липопротеиновые частицы, содержащие *APOE*; таким образом, *APOE* участвует в распределении/перераспределении липидов между различными тканями и клетками организма. Белок *APOE* участвует в транспорте липидов, способствует выведению липопротеинов, богатых триглицеридами (ТГ) и ХС, из плазмы [3]. Полиморфные варианты гена *APOE* (19q13.32) rs429358 и rs7412 образуют три аллеля – ε2, ε3 и ε4. Исследования генотипов и аллелей, кодирующих белок *APOE*, при ЖКБ проводятся на протяжении многих лет, учитывая неоднородные результаты ассоциации аллеля ε4 с ЖКБ [4–7]. Аллель ε4 ассоциирован с повышенной скоростью кристаллизации ХС в желчи и увеличением его содержания в желчных камнях [4, 5], хотя в других исследованиях

подобной связи не обнаружено [6, 7]. В некоторых исследованиях выявлена положительная связь аллеля ε4 с наличием ЖКБ за счет повышения уровня липидов, по сравнению с аллелями ε2 и ε3 [1, 8], в других исследованиях подобной связи не обнаружено [9]. В метаанализе установлен повышенный риск развития СД2 у лиц с наличием аллеля ε4 [10], в другой работе множественный логистический регрессионный анализ показал, что полиморфизм гена *APOE* не связан с СД2 [11].

Коморбидность ЖКБ и СД2 – явление не редкое, что, вероятно, обусловлено общностью патогенетических механизмов: инсулинорезистентностью, дислипидемией и, возможно, генетическими причинами [1, 12]. Однако другие крупные исследования не подтвердили связи между СД2 и риском развития ЖКБ и последующей холецистэктомией (ХЭ) (OR = 0,88, 95 % ДИ 78–1,00, $p = 0,05$) [13]. Нами не обнаружено исследований, посвященных изучению особенностей клинической симптоматики, оценки биохимических показателей, а также изучению общих генов-кандидатов у больных с ЖКБ в сочетании с СД2. Это обуславливает актуальность изучения клинической картины и вышеперечисленных факторов у пациенток с ЖКБ в сочетании с СД2.

Цель исследования – изучить клинико-биохимические показатели и полиморфизм гена *APOE* среди пациенток с ЖКБ при наличии или отсутствии СД2.

Материал и методы

В рамках открытого одномоментного одноцентрового наблюдательного кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» обследовано 137 пациенток с ЖКБ: группу 1 составила 71 пациентка с ЖКБ и СД2, группу 2 – 66 пациенток с ЖКБ без СД2. Пациентки не различались по возрасту (61,4 [60,0; 65,0] и 59,2 [53,0; 65,0] года, $p > 0,05$) и по ИМТ (32,0 [29,3; 35,0] и 30,9 [26,3; 34,2] кг/м², $p > 0,05$). Все пациентки подписали информационное согласие на участие в исследовании, проведенном в терапевтическом и гастроэнтерологическом отделениях Государственной Новосибирской областной клинической больницы (ГНОКБ) с 2022 по 2024 г. Получено одобрение на проведение исследования этических комитетов ГНОКБ (протокол № 4 от 13.12.2022) и НИИ терапии и профилактической медицины (протокол № 42 от 25.10.2022). Всем пациенткам выполнено стандартное клиническое обследование: осмотр, включавший выявление болевого синдрома, диспептических симптомов (отрыж-

ку, изжогу, горечь во рту, тошноту), их частоту, интенсивность, длительность, нарушения стула, холецистэктомия (ХЭ) в анамнезе, измерение артериального давления (АД), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ). В биохимический анализ крови входило определение активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержания общего билирубина, общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС, не входящего в состав ЛПВП (нелПВП). Коэффициент атерогенности (КА) вычисляли по общепринятым формулам. Гиперхолестеринемией (ГХС) считали повышение уровня ОХС более 5,0 ммоль/л, пониженным уровнем ХС ЛПВП (гипоХС ЛПВП) – понижение уровня ХС ЛПВП менее 1,2 ммоль/л, гипертриглицеридемией (ГТГ) – повышение уровня ТГ выше 1,7 ммоль/л, повышенным уровнем ХС ЛПНП (гиперХС ЛПНП) – повышение уровня ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, гиперлипидемией (ГЛП) – повышение ХС ЛПНП и/или ТГ и дислипидемией (ДЛП) – изменение нормальных концентраций липидов и липопротеинов [14]. Для анализа полиморфизма кодирующей части гена *APOE* геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции, затем ее амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в стандартной реакционной смеси и далее гидролизвали рестриктазой *AspLE I* с сайтом распознавания GCGC с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Генотипирование гена *APOE* проводили с определением аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$.

Статистическая обработка данных исследования выполнена с использованием пакета SPSS (версия 13.0). Поскольку распределение показателей по данным теста Колмогорова – Смирнова оказалось отличным от нормального, количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Для непараметрических количественных показателей использовали U-критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Для оценки качественных показателей при межгрупповом сравнении использовали точный критерий Фишера. Многофакторный анализ связей признаков проводили с использованием множественной логистической регрессии. Зависимой переменной являлось наличие ЖКБ в сочетании с СД2, независимыми переменными были: уровни трансаминаз, ЩФ, ГГТП, липидов крови, возраст, ИМТ, антропометрические показатели, наличие болевого синдрома, диспептиче-

ских симптомов, аллели гена *APOE*. Уровнем значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

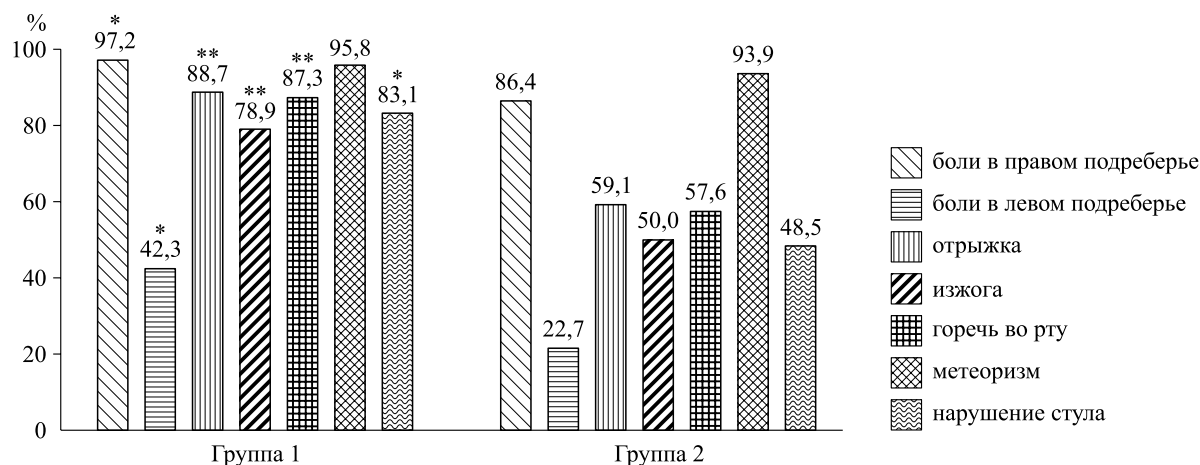
В группе 1 болевой синдром в правом подреберье отмечен чаще, чем в группе 2 (97,2 и 86,4 %, $p < 0,05$), с сопоставимой средней продолжительностью 5,1 [1,0; 6,0] и 6,5 [1,0; 6,0] часа (в группах 1 и 2, $p > 0,05$). Болевой синдром в левом подреберье в 1,9 раза чаще беспокоил пациенток группы 1 (42,3 %), чем пациенток группы 2 (22,7 %, $p < 0,05$), продолжительность этого болевого синдрома также не различалась (2,2 [0,0; 3,0] и 2,5 [0; 0,7] часа, $p > 0,05$).

Частота симптомов диспепсии выше среди пациенток группы 1: они чаще жаловались на отрыжку, изжогу, горечь во рту по сравнению с пациентками группы 2 (рисунок). Пациентки группы 1 в 3 раза реже отмечали нормальный стул, а запор, напротив, в 1,9 раза чаще по сравнению с пациентками группы 2.

В группах 1 и 2 не различалась частота болевого синдрома в правом подреберье слабой (2,8 и 12,1 %) и умеренной интенсивности (18,8 и 27,3 % соответственно, $p > 0,05$ в обоих случаях), а интенсивный болевой синдром отмечали чаще пациентки группы 1, чем группы 2 (см. рисунок).

Логистический регрессионный многофакторный анализ (метод Enter) показал, что среди групп 1 и 2 пациенток с ЖКБ с болевым синдромом в правом подреберье значимо увеличивался шанс обнаружить пациенток с СД2 $\text{Exp}(B) = 8,80$ (95 % ДИ 1,67–46,45, $p = 0,01$) по сравнению с пациентками без болевого синдрома. Соответствующий шанс для болевого синдрома в левом подреберье в этих же группах составлял $\text{Exp}(B) = 2,69$ (95 % ДИ 1,22–5,95, $p = 0,015$).

При оценке диспептической симптоматики пациентки группы 1 чаще предъявляли жалобы на ежедневную отрыжку (42,3 и 4,5 %, $p < 0,05$), изжогу (31,0 и 3 %, $p < 0,05$) и чувство горечи (45,1 и 9,1 %, $p < 0,05$), чем пациентки группы 2. И значительно реже сообщали об отсутствующей или редкой отрыжке и горечи во рту (во всех случаях $p < 0,05$), изжоги (7,0 и 30 %, $p < 0,05$), чем в группе 2. В литературе сведения о клинических проявлениях ЖКБ немногочисленны, и авторы зачастую описывают только боль в животе, боль в желудке, запор [15]. В исследовании двух групп пациентов с ЖКБ и после ХЭ не оценивали отдельные симптомы диспепсии, а только средние показатели опросника по диспепсии, которые оказались значительно



Частота гастроэнтерологических симптомов у пациенток в группах 1 и 2, %. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$
 The frequency of gastroenterological symptoms in patients in groups 1 and 2, %. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.001$

выше по сравнению с контрольной группой лиц без ЖКБ ($14,9 \pm 1,3$, $15,2 \pm 2,0$ и $5,6 \pm 0,3$ балла, $p < 0,05$), но не различались между двумя группами пациентов с ЖКБ [16]. Данных о гастроэнтерологической симптоматике у пациенток с ЖКБ в сочетании с СД2 в литературе не найдено.

Среди пациенток групп 1 и 2, разделенных на подгруппы по наличию ХЭ по поводу ЖКБ, оценили соответствующие гастроэнтерологические симптомы. В подгруппу 1а с ХЭ вошли 28 пациенток с ЖКБ и СД2, в подгруппу 2а – 22 пациентки с ЖКБ без СД2 (частота ХЭ в обеих группах не различалась, $p > 0,05$). Жалобы на боли в правом подреберье предъявляли 96,4 % пациенток в подгруппе 1а и 90,9 % пациенток в подгруппе 2а ($p > 0,05$) и в левом подреберье – 46,4 и 31,8 % соответственно ($p > 0,05$). В подгруппе 1а пациентки чаще жаловались на отрыжку, горечь во рту и нарушения стула, чем в подгруппе 2а ($p < 0,05$ во всех случаях). Следовательно, частота болевого синдрома практически не различались у пациенток подгрупп 1а и 2а, но в подгруппе 1а пациентки чаще жаловались на диспептические симптомы.

Среди пациенток групп 1 и 2 выделили две подгруппы с холецистолитиазом (подгруппа 1б, $n = 43$ чел., подгруппа 2б, $n = 44$ чел.). Жалобы на болевой синдром в правом подреберье или в левом подреберье чаще отмечали в подгруппе 1б (97,7 и 39,5 %), чем в подгруппе 2б (84,1 и 18,2 % соответственно, $p < 0,05$). Пациентки подгруппы 1б также чаще отмечали отрыжку (86,0 %), изжогу (76,7 %), горечь во рту (86,0 %), нарушения стула (83,7 %) по сравнению с пациентками подгруппы 2б, сре-

ди которых отрыжка отмечена в 63,6 % случаев ($p < 0,05$), изжога – в 43,2 % ($p < 0,001$), горечь во рту – в 61,4 % ($p < 0,01$), нарушение стула – в 45,5 % ($p < 0,01$). Таким образом, болевой и диспептический синдромы чаще отмечали пациентки с холецистолитиазом подгруппы 1б по сравнению с подгруппой 2б.

При оценке гастроэнтерологической симптоматики среди пациенток группы 1 с ЖКБ с СД2, разделенных на две подгруппы – с холецистолитиазом и после ХЭ, – значимых различий в частоте (97,7 и 96,4 % соответственно) и интенсивности болевого синдрома в правом подреберье, отрыжки (86,0 и 92,9 %), изжоги (76,7 и 82,1 %), горечи во рту (86,0 и 89,3 %), метеоризма (95,3 и 96,4 %) и нарушений стула (83,7 и 82,1 %) не выявлено ($p > 0,05$).

В обзоре [15] продемонстрировано, что постоянная боль в животе после холецистэктомии присутствует у 40 % пациентов. Мы не обнаружили в литературе сведений об абдоминальном болевом синдроме после ХЭ у женщин с ЖКБ в сочетании с СД2.

При оценке антропометрических данных у пациенток группы 1 обнаружены большие показатели ОТ и ОБ, чем в группе 2 (ОТ = $108,0 [98,0; 118,0]$ и $100,0 [93,0; 112,0]$ см, $p < 0,05$; ОБ = $112,0 [106,0; 121,0]$ и $106,0 [100,0; 116,0]$ см в группах 1 и 2 соответственно, $p < 0,05$). По данным биохимического анализа крови в группах 1 и 2 показатели активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП, содержания общего билирубина не превышали свои референсные значения. При анализе показателей АД (систолического – САД, диастолического – ДАД и пульсового АД – ПАД) выявлено их существенное увеличение в

группе 1 по сравнению с группой 2 (табл. 1). Концентрация ХС ЛПВП у пациенток группы 1 меньше, чем в группе 2, ТГ – больше, при этом КА – больше, чем в группе 2. По концентрации ОХС, ХС ЛПНП, ХС нЛПВП группы не различались. Частота гипоХС ЛПВП и ГТГ выше в группе 1, чем в группе 2, различий в частоте ГХС, ГиперХС ЛПНП, ГЛП и ДЛП не выявлено (табл. 2).

Данные литературы о связи ЖКБ и СД2 с нарушениями липидного обмена неоднородны: одни свидетельствуют об ассоциации гипоХС ЛПВП как с СД2 [17], так и с ЖКБ [1, 18], а также и ГТГ с СД2 [19] и с ЖКБ [1] соответственно, другие – подтверждают отсутствие зависимости ЖКБ от уровней ТГ и ХС ЛПВП [20, 21]. Нами не найдены результаты оценки липидного спектра у пациенток с ЖКБ (с холестолитиазом и после ХЭ) в сочетании с СД2.

Частота генотипов и аллелей по полиморфизму кодирующей части гена *APOE* в группах 1 и 2 представлены в табл. 3. Различий в частоте аллелей гена *APOE* между двумя группами пациенток не установлено (см. табл. 3). В популяционной выборке женщин г. Новосибирска [22] частота аллеля $\epsilon 4$ составляла 12,2 %, генотипов $\epsilon 3/\epsilon 4$ – 23,3 %, $\epsilon 4/\epsilon 4$ – 0,6 %, но сравнение данных настоящего исследования с приведенными данными [22] некорректно, поскольку средний возраст женщин в популяционной выборке составлял 44 года, а в группе 1 – 61,4 [60,0; 65,0], в группе 2 – 59,2 [53,0; 65,0] года.

Среди пациенток группы 1 с перенесенной ХЭ или с камнями в желчном пузыре не обнаружено различий в распределении аллелей и генотипов *APOE*. Данных о распределении аллелей и генотипов *APOE* среди женщин, страдаю-

щих ЖКБ в сочетании с СД2, нами не обнаружено. В различных популяциях мира наиболее распространен аллель $\epsilon 3$: его частота составляет от 0,67 до 0,83 [23]. Аллель $\epsilon 4$ реже встречается в популяции Северного Китая (0,06) и чаще – у коренных жителей Сибири, Северной Америки (до 0,31), а аллель $\epsilon 2$ встречается с частотой от 0,02 в популяции Японии до 0,13 в популяции Франции [23]. Несколько бо́льшая частота аллеля $\epsilon 4$ и генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$ в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p > 0,05$) может косвенно подтверждать тот факт, что при наличии аллеля $\epsilon 4$ повышается риск развития не только ЖКБ, но и ИБС, дислипидемии, сахарного диабета [1, 4, 5].

При изучении связи аллелей гена *APOE* с показателями липидограммы у пациенток в группе 1 различий в средних показателях ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС нЛПВП у носительниц различных аллелей гена *APOE* в группе 1 не выявлено, несмотря на то, что по данным литературы более высокие концентрации ТГ в сыворотке крови и более низкие – общего ХС и ХС ЛПНП ассоциированы с аллелем $\epsilon 2$ по сравнению с $\epsilon 3$, а носители аллеля $\epsilon 4$, напротив, демонстрируют повышенную концентрацию ОХС и ХС ЛПНП [3], а также повышенный риск ГХС, ГТГ [24, 25]. Обнаружены работы с разноречивыми данными, где аллель $\epsilon 4$ связан с повышенным уровнем ОХС и ХС ЛПНП в крови у пациентов с ЖКБ в Германии [7], и напротив, у пациентов из Чили [26] или Японии [27] аллель $\epsilon 4$ не был связан с нарушениями липидного обмена.

В связи с высокой медико-социальной значимостью ЖКБ и СД2 необходимы дальнейшие клиничко-генетические исследования с целью

Таблица 1
Средние показатели САД, ДАД, ПАД и уровни липидов сыворотки крови у пациенток групп 1 и 2

Table 1

Average SBP, DBP, PBP and serum lipid levels in patients of groups 1 and 2

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 71)	Группа 2 / Group 2 (n = 66)	p
САД, мм рт. ст.	140,0 [130,0; 150,0]	130,0 [120,0; 130,0]	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	90,0 [80,0; 90,0]	80,0 [80,0; 90,0]	< 0,001
ПАД, мм рт. ст.	50,0 [50,0; 60,0]	47,5 [40,0; 50,0]	< 0,001
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,7; 6,1]	5,8 [4,9; 6,8]	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,6]	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,9 [1,5; 2,6]	1,4 [1,0; 2,0]	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 [2,7; 3,9]	3,6 [2,8; 4,3]	> 0,05
ХС нЛПВП, ммоль/л	4,3 [3,5; 4,9]	4,6 [3,5; 5,3]	> 0,05
КА, ЕД	3,9 [3,1; 4,5]	3,4 [2,5; 4,4]	< 0,05

Таблица 2

Частота отклонений от оптимальных значений уровней липидов в сыворотке крови у пациенток групп 1 и 2, %

Table 2

Frequency of deviations from the optimal values of serum lipid levels in patients of groups 1 and 2, %

Показатель / Parameter	Группа 1 / Group 1 (n = 71)		Группа 2 / Group 2 (n = 66)		p
	n	%	n	%	
ГХС	46	64,8	46	69,7	> 0,05
ГипоХС ЛПВП	49	69,0	30	45,5	< 0,01
ГТГ	47	66,2	24	36,4	< 0,001
ГиперХС ЛПНП	48	64,8	46	72,7	> 0,05
ГЛП	64	90,1	53	80,3	> 0,05
ДЛП	70	98,6	63	95,5	> 0,05

оптимизации лечения и профилактики этих заболеваний.

Выводы

1. Пациентки группы 1 с ЖКБ и СД2 чаще отмечали болевой синдром в правом подреберье, в левом подреберье, нарушения стула, а также симптомы диспепсии (отрыжку, изжогу, чувство горечи во рту), чем пациентки группы 2 с ЖКБ без СД2. Наличие болевого синдрома в правом или в левом подреберье значимо увеличивало шанс обнаружить пациенток с СД2 среди всех пациенток с ЖКБ в многофакторном логистическом регрессионном анализе.

2. Антропометрические (ОТ, ОБ, САД, ДАД и ПАД) и биохимические (концентрация ТГ и КА) показатели у пациенток группы 1 превышали, а уровень ХС ЛПВП был ниже таковых

в группе 2. Среди пациенток группы 1 ГТГ и гипоХС ЛПВП наблюдали чаще, чем в группе 2.

3. Частота аллелей и генотипов *APOE* в группе 1 сопоставима с таковой в группе 2. Различий в липидограмме у носителей различных аллелей *APOE* в группе 1 не выявлено

Список литературы / References

- Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Шахтштейн Е.В., Рябиков А.Н., Веревкин Е.Г., Воевода М.И. Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (Ч. 1. Эпидемиология, липиды крови и желчи, полиморфизм аполипопротеина Е). *Дневник Казанской медицинской школы*, 2016; 2 (12): 18–23. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Shakhshneider E.V., Ryabikov A.N., Verevkin E.G., Voevoda M.I. Gallstone disease: results of our 20-year studies (P. 1: Epidemiology, lipids of blood serum and bile, apolipoprotein E polymorphism). *Diary of the Kazan Medical School*, 2016; 2 (12): 18–23. (In Russ.)].
- Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Чикинев Ю.В., Толстых Г.Н., Непомнящих Д.Л., Тов Н.Л., Романова Т.И. Характеристики артериальной гипертензии у больных желчнокаменной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Атеросклероз*, 2023; 19 (3): 203–205. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-203-205. [Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Chikinev Yu.V., Tolstykh G.N., Nepomnyashchikh D.L., Tov N.L., Romanova T.I. Characteristics of arterial hypertension in patients with cholelithiasis combined with type 2 diabetes mellitus. *Ateroskleroz*, 2023; 19 (3): 203–205. (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-3-203-205
- Kockx M., Traini M., Kritharides L. Cell-specific production, secretion, and function of apolipoprotein E. *J. Mol. Med. (Berl)*, 2018; 96 (5): 361–371. doi: 10.1007/s00109-018-1632-y
- Bertomeu A., Ros E., Zambyn D., Vela M., Pérez-Ayuso R.M., Targarona E., Trías M., Sanllehy C., Casals E., Ribó J.M. Apolipoprotein E polymorphism and gallstones. *Gastroenterology*, 1996; 111 (6): 1603–1610. doi: 10.1016/s0016-5085(96)70023-9

Таблица 3

Распределение аллелей и генотипов *APOE* у пациенток групп 1 и 2, %

Table 3

Distribution of *APOE* alleles and genotypes in patients of groups 1 and 2, %

Аллель <i>APOE</i>	Частота / Frequency, %		p_{1-2}
	Группа 1 / Group 1 (n = 71)	Группа 2 / Group 2 (n = 66)	
ε2	10,6	6,1	> 0,05
ε3	79,6	85,2	> 0,05
ε4	9,8	8,7	> 0,05
ε2/ε2	1,4	0	—
ε2/ε3	18,3	12,3	> 0,05
ε2/ε4	0	0	—
ε3/ε3	66,2	73,7	> 0,05
ε3/ε4	8,5	10,5	> 0,05
ε4/ε4	5,6	3,5	> 0,05

5. Juvonen T., Kervinen K., Kairaluoma M.I., Lajunen L.H., Kesäniemi Y.A. Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism. *Gastroenterology*, 1993; 104 (6): 1806–1813. doi: 10.1016/0016-5085(93)90662-v
6. van Erpecum K.J., van Berge-henegouwen G.P., Eckhardt E.R., Portincasa P., van de Heijning B.J., Dallinga-Thie G.M., Groen A.K. Cholesterol crystallization in human gallbladder bile: relation to gallstone number, bile composition, and apolipoprotein E4 isoform. *Hepatology*, 1998; 27 (6): 1508–1516. doi: 10.1002/hep.510270607
7. Fischer S., Dolu M.H., Zündt B., Meyer G., Geisler S., Jüngst D. Apolipoprotein E polymorphism and lithogenic factors in gallbladder bile. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2001; 31 (9): 789–795. doi: 10.1046/j.1365-2362.2001.00874.x
8. Martinez-Lopez E., Curiel-Lopez F., Hernandez-Nazara A., Moreno-Luna L.E., Ramos-Marquez M.E., Roman S., Panduro A. Influence of ApoE and FABP2 polymorphisms and environmental factors in the susceptibility to gallstone disease. *Ann. Hepatol.*, 2015; 14 (4): 515–523.
9. Sánchez-Cuén J., Aguilar-Medina M., Arámbula-Meraz E., Romero-Navarro J., Granados J., Sicairos-Medina L., Ramos-Payán R. *ApoB-100*, *ApoE* and *CYP7A1* gene polymorphisms in Mexican patients with cholesterol gallstone disease. *World J. Gastroenterol.*, 2010; 16 (37): 4685–4690. doi: 10.3748/wjg.v16.i37.4685
10. Chen D.W., Shi J.K., Li Y., Yang Y., Ren S.P. Association between ApoE Polymorphism and Type 2 diabetes: a meta-analysis of 59 studies. *Biomed. Environ. Sci.*, 2019; 32 (11): 823–838. doi: 10.3967/bes2019.104
11. Sirojnopkun C., Kietrungwilaikul K., Boonsong K., Thongpoonkaew J., Jeenduang N. Association of APOE and CETP TaqIB Polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus. *Arch. Med. Res.*, 2018; 49 (7): 479–485. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.02.005
12. Ratheesh R., Ulrich M.T., Ghosy S., Al-Jaboori M., Nayak S.S. The association between diabetes and gallstones: a nationwide population-based cohort study. *Prz. Gastroenterol.*, 2023; 18 (3): 292–299. doi: 10.5114/pg.2023.131395
13. Bodmer M., Brauchli Y.B., Jick S.S., Meier C.R. Diabetes mellitus and the risk of cholecystectomy. *Dig. Liver Dis.*, 2011; 43 (9): 742–747. doi: 10.1016/j.dld.2011.04.014
14. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М. Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Ткачева О.Н., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Tkacheva O.N., Filippov A.E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*, 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
15. Latenstein C.S.S., de Reuver P.R. Tailoring diagnosis and treatment in symptomatic gallstone disease. *Br. J. Surg.*, 2022; 109 (9): 832–838. doi: 10.1093/bjs/znac154
16. di Ciaula A., Molina-Molina E., Bonfrate L., Wang D.Q., Dumitrascu D.L., Portincasa P. Gastrointestinal defects in gallstone and cholecystectomized patients. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2019; 49 (3): e13066. doi: 10.1111/eci.13066
17. Agoons D.D., Musani S.K., Correa A., Golden S.H., Bertoni A.G., Echouffo-Tcheugui J.B. High-density lipoprotein-cholesterol and incident type 2 diabetes mellitus among African Americans: The Jackson Heart Study. *Diabet Med.*, 2022; 39 (8): e14895. doi: 10.1111/dme.14895
18. Zhang M., Mao M., Zhang C., Hu F., Cui P., Li G., Shi J., Wang X., Shan X. Blood lipid metabolism and the risk of gallstone disease: a multi-center study and meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2022; 21 (1): 26. doi: 10.1186/s12944-022-01635-9
19. Charoensri S., Turnsaket S., Pongchaiyakul C. Hypertriglyceridemia as an Independent Predictor for Ten-Year Incidence of Diabetes in Thais. *Vasc. Health. Risk. Manag.*, 2021; 17: 519–525. doi: 10.2147/VHRM.S326500
20. The epidemiology of gallstone disease in Rome, Italy. Part II. Factors associated with the disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Hepatology*, 1988; 8 (4): 907–913.
21. Shabanzadeh D.M., Sørensen L.T., Jørgensen T. Determinants for gallstone formation – a new data cohort study and a systematic review with meta-analysis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2016; 51 (10): 1239–1248. doi: 10.1080/00365521.2016.1182583
22. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Романова Т.И., Осипенко М.Ф., Егошина М.А., Седи-

- нина Е.В., Венжина Ю.Ю., Шахтшнейдер Е.В., Куликов И.В., Максимов В.Н., Усов С.А., Мироненко Т.В., Данильчева Т.В., Иванова М.В., Потапова Т.А., Ромашенко А.Г., Малютина С.К., Воевода М.И. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь и панкреатит. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2006; 26 (4): 80–87. [Grigor'eva I.N., Nikitenko T.M., Romanova T.I., Osipenko M.F., Egoshina M.A., Sedinina E.V., Venzhina Yu.Yu., Shakhtshneider E.V., Kulikov I.V., Maksimov V.N., Usov S.A., Mironenko T.V., Danilcheva T.V., Ivanova M.V., Potapova T.A., Romashchenko A.G., Malyutina S.K., Voevoda M.I. Apolipoprotein e polymorphism, gallstone disease and pancreatitis. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*, 2006; 26 (4): 80–87. (In Russ.)].
23. Шахтшнейдер Е.В., Воевода М.И., Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Поликутина О.М., Казачек Я.В., Баум В.А., Юдин Н.С., Кобзев В.Ф., Ромашенко А.Г. Полиморфизм гена аполипопротеина Е в популяции коренных жителей Горной Шории и его ассоциация с параметрами углеводного обмена. *Атеросклероз*, 2009; 5 (1): 28–32. [Shakhtshneider E.V., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu., Barbarash O.L., Polikutina O.M., Kazachek Ya.V., Baum V.A., Yudin N.S., Kobzev V.F., Romashchenko A.G. Apolipoprotein E gene polymorphism in the population of indigenous inhabitants of Gornaya Shoria and its association with parameters of carbohydrate metabolism. *Atherosclerosis*, 2009; 5 (1): 28–32. (In Russ.)].
 24. Yang L.G., March Z.M., Stephenson R.A., Narayan P.S. Apolipoprotein E in lipid metabolism and neurodegenerative disease. *Trends Endocrinol Metab.*, 2023; 34 (8): 430–445. doi: 10.1016/j.tem.2023.05.002
 25. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 479–488. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56 [Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Ateroskleroz*, 2023; 19 (1): 479–488. (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56
 26. Mella J.G., Schirin-Sokhan R., Rigotti A., Pimentel F., Villarroel L., Wasmuth H.E., Sauerbruch T., Nervi F., Lammert F., Miquel J.F. Genetic evidence that apolipoprotein E4 is not a relevant susceptibility factor for cholelithiasis in two high-risk populations. *J. Lipid. Res.*, 2007; 48(6): 1378–1385. doi: 10.1194/jlr.M700059-JLR200
 27. Hasegawa K., Terada S., Kubota K., Itakura H., Imamura H., Ohnishi S., Aoki T., Ijichi M., Saiura A., Makuuchi M. Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstone. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003; 98 (7): 1605–1609. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07527

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Татьяна Евгеньевна Нотова, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Никита Львович Тов, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой внутренних болезней им. акад. Л.Д. Сидоровой лечебного факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com

Information about authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Tatiana E. Notova, therapist, gastroenterologist, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Nikita L. Tov, doctor of medical sciences, professor, head of the department of internal medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-9734-1826, e-mail: nikita.tov@gmail.com

Статья поступила 08.11.2024

После доработки 22.11.2024

Принята к печати 02.12.2024

Received 08.11.2024

Revision received 22.11.2024

Accepted 02.12.2024

