

**НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ГЕНЫ-КАНДИДАТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЖЕЛЧНО-КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ****М.С. Лебедева<sup>1,2</sup>, И.Н. Григорьева<sup>1</sup>, Н.П. Татарникова<sup>1</sup>, В.Н. Максимов<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1<sup>2</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный  
открытого акционерного общества «Российские железные дороги»  
630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а

Желчно-каменная болезнь (ЖКБ) и артериальная гипертензия (АГ) имеют много общих факторов риска – возраст, избыточная масса тела, дислипидемия, низкая физическая активность, наличие сахарного диабета. Кроме того, наличие АГ многими авторами рассматривается в качестве фактора риска ЖКБ. Многочисленные исследования посвящены изучению вклада полиморфизма генов-кандидатов в развитие АГ, однако работ, посвященных поиску общих генов-кандидатов для АГ и ЖКБ, немного. В нескольких исследованиях, в том числе в метаанализах, показаны ассоциация ЖКБ и наличие в генотипе аллеля АРОЕ4. В нашем клиническом исследовании у женщин с ЖКБ в сочетании с АГ отмечается наибольшая частота аллеля Е4 (21,2) по сравнению с женщинами с ЖКБ без АГ (8,0) или с женщинами с изолированной АГ (10,6;  $p < 0,05$ ). В исследовании не выявлено значимых различий в частоте генотипов А/А, А/Г и Г/Г полиморфизма А145G гена *ADRB1* у женщин с АГ в сочетании с ЖКБ и у женщин с изолированной АГ. Ранее в эпидемиологическом исследовании не обнаружено ассоциации ЖКБ с полиморфизмом I/D гена ангиотензинпревращающего фермента. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по нахождению общих генов-кандидатов, участвующих в регуляции АД и в развитии холелитогенеза в каждой конкретной популяции, что поможет выявлять больных с наибольшим риском осложнений ЖКБ и АГ.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, АРОЕ, *ADRB1*, АПФ, желчно-каменная болезнь, артериальная гипертензия.

Известно, что дислипидемия, а именно гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия, а также ожирение, низкая физическая активность и сахарный диабет являются общими факторами риска для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и желчно-каменной болезни (ЖКБ) [1–5].

Ввиду доминирующей доли желчных камней холестеринового состава (75–80 %), по сравнению с пигментными и смешанными [6, 7], до сих пор обсуждается роль нарушений липидного обмена в патогенезе холелитиаза [3, 8–10]. Доказано, что формирование желчных конкрементов ассоциировано с повышенной секреторной холестерина (ХС) в желчь и изменениями ее липидного состава [11, 12]. При длительном

**Лебедева Марина Сергеевна** – врач-клинический фармаколог НУЗ ДКБ на ст. Новосибирск-Главный ОАО «РЖД», заочный аспирант ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, e-mail: marina.s.lebedeva@mail.ru

**Григорьева Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог высшей категории, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

**Татарникова Нина Павловна** – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: 211182n@mail.ru

**Максимов Владимир Николаевич** – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

существовании перенасыщения желчи холестерином, последний взаимодействует с белками желчи, в частности с муцином, в результате чего образуются холестериновые кристаллы, а затем и желчные камни [11, 13].

Исследования, посвященные возможной ассоциации ЖКБ и АГ, скудны и неоднозначны: в одних работах подтверждается связь АГ с риском развития ЖКБ [5, 14], в других – опровергается [15]. Согласно данным И.Н. Григорьевой (2001), среди женщин с ЖКБ достоверно чаще встречается АГ (41,6 %) по сравнению с женщинами без ЖКБ (30,1 %) [16]. В своем исследовании N.C. Chavez-Tarìa с соавт. (2012) показал, что АГ ( $p < 0,001$ ), дислипидемия ( $p < 0,004$ ) и СД ( $p < 0,018$ ) являются факторами риска для пациентов с ЖКБ и с перенесенной холецистэктомией по сравнению с группой пациентов без ЖКБ [17].

В ряде работ озвучивается взаимное отягощающее влияние ЖКБ и ССЗ: у больных с ЖКБ повышается риск инсультов, инфарктов миокарда, сердечно-сосудистой смертности [16, 18], а четверть смертельных исходов холецистэктомии обусловлено наличием у пациентов ССЗ [19].

В силу многофакториальности заболевания ЖКБ и АГ для расчета индивидуального прогноза и разработки профилактических и лечебных рекомендаций необходимо учитывать особенности конкретной популяции, что невозможно без изучения полиморфизма генов-кандидатов. Однако надо брать во внимание, что окружение гена и условия жизни популяции влияют на реализацию гена на уровне выполняемых функций кодируемых белков. Генотип, «полезный» в одних условиях, может быть «вредным» в других. Часто подобным образом изменяется функциональное значение генотипов в течение жизни индивидуума. Следовательно, для каждой популяции будет «свой» набор генов-кандидатов по заболеваниям, в том числе для ЖКБ и АГ [20].

Принимая во внимание отсутствие единого мнения о связи ЖКБ и ССЗ, нам представляется актуальным представить литературные и собственные данные по ассоциации полиморфизма некоторых генов-кандидатов с ЖКБ и АГ, в том числе с позиции нарушений липидного обмена.

В ряде работ показан значительный вклад в развитие дислипидемии полиморфизма генов аполипопротеинов (АПО) как белков, участвующих в формировании липопротеиновых частиц различной плотности [21, 22]. При анализе генетического полиморфизма АРОВ, АРОСIII и АРОЕ наиболее изученными являются ассоци-

ации Xba I однонуклеотидного полиморфизма гена АРОВ и Sst I полиморфизма гена АРОСIII с атерогенными изменениями липидного спектра [23]. Существует мнение, что полиморфизм гена АРОСIII необходимо анализировать вместе с таковыми генов АРОА1 и АРОА4, так как они формируют генетический кластер, а изолированные результаты могут быть противоречивыми [22].

Генетический полиморфизм АРОЕ, играющего заметную роль в липидном метаболизме, является в настоящее время наиболее изученным среди других аполипопротеинов [23]. Выявлены прямые ассоциации фенотипа АРОЕ4 с повышенной кишечной абсорбцией ХС [24], с пониженным содержанием дезоксихолевой кислоты в желчи [25], с повышенным содержанием ХС в гепатоцитах и, вследствие этого, увеличенным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови и гиперсекрецией ХС в желчь [24, 26]. Лица с фенотипом АРОЕ2, напротив, имеют сниженную кишечную абсорбцию ХС [24], замедленное усвоение ХС печенью [27] и значительное увеличение синтеза желчных солей [26, 28, 29].

В одних работах демонстрируется положительная связь между ЖКБ и наличием в генотипе аллеля АРОЕ4 [30–34], в других – обратная [35, 36], в третьих – отсутствие такой ассоциации [37–42]. У лиц с аллелем АРОЕ4 отмечается несколько более высокая частота семейной предрасположенности к ЖКБ [43]. Показано, что у пациентов с ЖКБ, имеющих в генотипе аллель АРОЕ4, повышен риск повторного камнеобразования после ударно-волновой литотрипсии [44, 45]. В другом исследовании такой зависимости не выявлено [46]. Эти данные согласуются с противоречивой информацией о времени нуклеации холестериновых кристаллов в зависимости от полиморфизма АРОЕ: одни авторы доказали, что нуклеация кристаллов ХС происходила достоверно быстрее у пациентов с аллелем Е4 по сравнению с Е2 и Е3 ( $p < 0,05$ ) [47], другие отмечают, что скорость образования холестериновых камней не зависела от полиморфизма АРОЕ [48].

Возможное этническое влияние на результаты исследования отражено в работе J.G. Mella (2007): связь АРОЕ4 с высоким содержанием общего ХС и ХС ЛПНП в крови выявлена в группе немецких пациентов с ЖКБ при отсутствии такой ассоциации в группе чилийских больных ЖКБ [41].

Заслуживает внимания метаанализ Р. Хуе с соавт. (2012), который включал 17 популяций разных стран, где было показано незначительное (на 16 %) снижение вероятности развития ЖКБ

при наличии аллеля АРОЕ2 в сравнении с аллелем АРОЕ3 ( $p = 0,31$ ) и существенно повышенный (на 25 %) риск при наличии аллеля АРОЕ4 в сравнении с аллелем АРОЕ3 ( $p = 0,0003$ ). При этом было отмечено, что наиболее значимая ассоциация риска ЖКБ и наличия аллеля АРОЕ4 наблюдалась в группе больных старше 50 лет, женского пола и китайской национальности [49].

Помимо связи с дислипидемией и ЖКБ, в нескольких исследованиях продемонстрирована положительная корреляция наличия в генотипе аллеля АРОЕ4 с риском ССЗ [50, 51], хотя в других работах такую зависимость связывают с наличием аллеля АРОЕ2 [52]. Х. Ли с соавт. (2003) показали ассоциацию полиморфизма гена АРОЕ с АГ в китайской популяции: носители генотипов АРОЕ 3/4 и 4/4 имели значимое повышение систолического АД (САД) по сравнению с носителями генотипов АРОЕ 2/3 и 3/3 [53]. В 2001 г. турецкие исследователи доказали, что носители аллеля Е4 с АГ чаще имеют гипертрофию левого желудочка, расширение левого предсердия, ретинопатию по сравнению с неносителями аллеля Е4 [54]. Гендерная зависимость полиморфизма гена АРОЕ наблюдалась у лиц с повышенным риском развития инфаркта миокарда: у женщин достоверно чаще встречалась аллель АРОЕ4; среди мужчин распределение аллелей АРОЕ4 и АРОЕ2 равнозначно высокое ( $p = 0,01$ ) [50].

В рамках программы ВОЗ MONICA сотрудниками НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН в 1994–1995 гг. (директор программы в НИИ терапии и профилактической медицины СО РАМН академик РАН Ю.П. Никитин, ответственный исполнитель – проф. С.К. Малютина) была обследована репрезентативная выборка из неорганизованной популяции г. Новосибирска [55]. Установлено, что среди женщин с ЖКБ и без нее в возрасте 25–64 лет частоты аллелей и генотипов полиморфизма кодирующей части гена АРОЕ практически не различались: например, частота аллеля АРОЕ4 у них составляла 0,130 и 0,102 соответственно ( $p > 0,05$ ) [55]. В эпидемиологическом исследовании при анализе средних показателей липидов сыворотки крови не выявлено достоверных различий при сравнении уровней общего ХС, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС ЛПНП и триглицеридов (ТГ) между женщинами с ЖКБ при наличии генотипов АРОЕ2/АРОЕ3, АРОЕ3/АРОЕ3 и АРОЕ3/АРОЕ4 [9]. При исследовании группы женщин с ЖКБ в сочетании с метаболическим синдромом (МС) показано, что частоты генотипов и аллелей кодирующей части полиморфизма гена АРОЕ практически не

различались в сравнении с женщинами с ЖКБ без МС (Е4 0,172 и 0,133;  $p > 0,05$ ). При этом у женщин с ЖКБ в сочетании с МС, перенесших холецистэктомию, значительно чаще встречался аллель АРОЕ4 (0,218 и 0,083;  $p < 0,01$ ) и реже – аллель АРОЕ2 по сравнению с женщинами этой же группы с холецистолитиазом (0,064 и 0,179;  $p < 0,05$ ) [56].

В клиническом исследовании у женщин с верифицированной холестериновой ЖКБ выявлено, что наличие генотипов АРОЕ3/Е4 и Е2/Е4 сопровождается значительно более высоким уровнем ХС в желчи ( $8,0 \pm 0,5$  г/л), чем при генотипе Е2/Е3 ( $6,9 \pm 0,6$  г/л;  $p < 0,05$ ) [55, 57, 58].

В исследовании В.Н. Максимова (2007) в популяции мужчин г. Новосибирска обнаружена значимая взаимосвязь генотипа АРОЕ 4/4 с наличием АГ ( $p = 0,022$ ), а также выраженная ассоциация наличия генотипа АРОЕ 4/4 с уровнем САД (160 мм рт. ст. и выше) ( $p = 0,004$ ). У мужчин-носителей аллеля АРОЕ4 в 2,6 раза чаще отмечали САД 160 мм рт. ст. и выше, чем у носителей других аллелей гена АРОЕ ( $p = 0,003$ ) [20].

С целью изучения частоты аллелей гена АРОЕ у женщин с ЖКБ с АГ, без нее и с изолированной АГ в ходе одномоментного клинического исследования по типу «серия случаев» мы определили полиморфизм гена АРОЕ у 149 женщин: ЖКБ в сочетании с АГ – 52 человека (1-я группа), ЖКБ без АГ – 50 человек (2-я группа) и АГ без ЖКБ – 47 человек (3-я группа). В трех группах не было достоверных различий по возрасту ( $51,3 \pm 1,1$ ,  $50,1 \pm 1,2$  и  $52,7 \pm 1,0$  года) и индексу массы тела (ИМТ) ( $32,7 \pm 0,7$ ,  $30,9 \pm 0,6$  и  $31,7 \pm 0,7$ ) ( $p > 0,05$ ). Диагноз АГ соответствовал требованиям ЕОАГ/ЕОК (2007), РМОАГ/ВНОК (2008). Генотипирование АРОЕ проводили по стандартной методике (см. таблицу).

Таким образом, в нашем исследовании у женщин 1-й группы – с ЖКБ в сочетании с АГ – отмечается наибольшая частота аллеля Е4 по сравнению с женщинами с ЖКБ без АГ (2-я группа) или с женщинами с изолированной АГ (3-я группа) ( $p < 0,05$ ).

Известно, что ожирение и быстрое снижение веса после бариатрической операции являются фактором риска холелитиаза. Некоторые авторы рекомендуют определять полиморфизм гена АРОЕ для определения показаний к профилактической холецистэктомии или медикаментозной профилактике образования желчных камней у пациентов после хирургического лечения ожирения. Согласно исследованию Abu Abeid S. и соавт. (2002), генотип Е3/Е4 встречался наиболее часто у пациентов с послеоперационным образованием желчных камней [59].

Частоты аллелей гена *APOE* у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, %

Группа	E2	E3	E4
1-я группа (ЖКБ в сочетании с АГ)	2,9	76,0	21,2
2-я группа (ЖКБ без АГ)	7,0 ( $p_{1-2}>0,05$ )	85,0 ( $p_{1-2}>0,05$ )	8,0 ( $p_{1-2}=0,01$ )
3-я группа (АГ без ЖКБ)	8,5 ( $p_{1-3, 2-3}>0,05$ )	80,9 ( $p_{1-3, 2-3}>0,05$ )	10,6 ( $p_{1-3}=0,04$ ) ( $p_{2-3}>0,05$ )

В нескольких работах изучают полиморфизм других генов, участвующих в развитии нарушений липидного обмена при ЖКБ. Однонуклеотидные полиморфизмы гена *ABCA1* ассоциированы с понижением уровня ХС ЛПВП [60], кроме того, генотип GG rs2230806 этого гена независимо ассоциирован с САД [61]. Наряду с этим NPC1L1/*ABCA1* участвует в регуляции выброса ХС из холангиоцитов, влияет на состав желчи и ассоциирован с холестатическими заболеваниями печени и с ЖКБ [62].

Ген протеина, связывающего жирные кислоты в кишечнике (intestinal fatty acid-binding protein 2 – *IFABP2*) Thr54, отвечает за более выраженную способность транспортировать длинноцепочечные жирные кислоты по сравнению с Ala54 [63]. Наличие аллеля T54 ассоциировано с более высоким содержанием ТГ в крови [64], свободных жирных кислот [65], более высоким постпрандиальным уровнем липидов [66], глюкозы и инсулина [67], а также риском ССЗ и СД 2 типа [50]. В исследовании I. Kato (2011) не выявлено связи этого полиморфизма гена *IFABP2* с риском ЖКБ [50].

Полиморфизм I/D гена ангиотензинпревращающего фермента (*АПФ*) в некоторых работах был ассоциирован с АГ [68, 69], в других работах – нет [70]. В вышеупомянутом эпидемиологическом исследовании в рамках программы ВОЗ МОНИКА нами показано, что ЖКБ ассоциирована с АГ, но не с полиморфизмом I/D гена *АПФ* [71].

В ряде работ показано влияние полиморфизма генов разных типов бета-адренорецептора (*ADRB*) на развитие ССЗ и ожирения [72]. Экспрессия гена бета-1-адренорецептора (*ADRB1*) вызывает положительный инотропный и хронотропный эффект, ускоряет липолиз, регулирует секрецию ренина [73]. Наиболее значимыми в клиническом отношении являются однонуклеотидные полиморфизмы гена *ADRB1* – A145G (Ser49Gly) и C1165G (Arg389Gly) [74]. Частота аллеля 145G составляет около 15 %, без расовых отличий, тогда как аллель 1165G чаще встречается у европеоидов (42 %), чем у представителей негроидной расы (27 %). Аллельный вариант C1165 ассоциирован с повышенной чувствительностью к агонистам

рецептора, в то время как носители аллеля 145G отличаются его пониженной функцией [75]. Дальнейшие исследования показали, что гомозиготы по варианту C1165 имеют повышенные АД и частоту сердечных сокращений покоя [76]. Доказана ассоциация аллеля 145G с ожирением при отсутствии такового в части полиморфизма C1165G, но при комбинации генотипов 145G-1165G отмечается достоверное повышение ИМТ [77]. Согласно исследованию B.I. Estrada-Velasco с соавт. (2013), у гетерозигот C1165G выявлена положительная корреляция с высоким индексом атерогенности ( $p < 0,0001$ ) [78].

По нашим данным, при анализе ассоциаций полиморфизма A145G выявлена тенденция к увеличению показателей САД и пульсового АД (ПД) у гомозигот G/G, уменьшения ЧСС у носителей генотипа G/G, увеличения уровня общего ХС и ТГ в ряду генотипов A/A, A/G, G/G, ИМТ выше у гомозигот G/G по сравнению с гомозиготами A/A ( $p = 0,05$ ), а также достоверно большая частота гипоальфахолестеринемии у носителей генотипа A/A ( $p = 0,046$ ) при более редкой – у носителей генотипа A/G ( $p = 0,036$ ) [20].

Нами изучен полиморфизм A145G гена бета-1-адренорецептора (*ADRB1*) и уровень АД у 84 женщин, страдающих АГ с ЖКБ и без нее, по 47 и 37 человек в 1-й и 2-й группах соответственно, в вышеупомянутом одномерном исследовании «серия случаев». Полиморфизм A145G гена *ADRB1* изучали при помощи полимеразной цепной реакции с полиморфизмом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР с ПДФ). Показатель АД определяли как среднее из двух измерений АД ртутным сфигмоманометром по методу Короткова. В исследуемой группе из 84 женщин с АГ частоты генотипов полиморфизма A145G гена *ADRB1* распределились следующим образом: A/A – 70,2 %, A/G – 26,2 %, G/G – 3,6 %. Определено соотношение генотипов в группах: 72,3, 21,3 и 6,4 % – в 1-й группе, 67,6, 32,4 и 0 – во 2-й группе соответственно. Тенденция роста САД, диастолического АД (ДАД) и пульсового давления (ПД) отмечена в ряду генотипов A/A, A/G и G/G в общей группе женщин (141,6±6, 88,4±1,6, 53,2±2,0 – A/A; 143,0±4,6, 87,6±2,0, 55,3±3,4 – A/G; 159,3±5,8, 96,7±3,3,

62,7±6,4 – G/G;  $p < 0,05$ ). В 1-й и во 2-й группе сохранялась сходная тенденция САД, ДАД, ПД, но статистически незначимая, вероятно, из-за малочисленности групп. Также отмечено некоторое снижение уровня частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ряду генотипов А/А, А/Г и G/G в общей группе женщин (71,0±1,3 – А/А; 69,7±1,8 – А/Г, 63,7±0,9 – G/G;  $p > 0,05$ ) и в 1-й группе (72,2±2,9 – А/А; 69,3±5,1 – А/Г, 63,7±0,9 – G/G,  $p > 0,05$ ).

В семействе рецепторов ADRB также заслуживает внимания  $\alpha 2B$ -адренергический рецептор (ADRA2B), вызывающий сосудистую гипертензию, снижение интенсивности липолиза, секреции ренина и инсулина, а также уменьшение сократимости гладких мышц желудочно-кишечного тракта. Известен полиморфизм I/D гена ADRA2B, обусловленный делецией, которая приводит к исчезновению трех глутаминовых кислот в третьей внеклеточной петле белка, что существенно влияет на функционирование рецептора [79]. В исследовании A. Snarig с соавт. (2003) на финской популяции показана ассоциация полиморфизма I/D гена ADRA2B с АГ [80]. В нашей работе на новосибирской популяции мужчин получены схожие результаты: гетерозиготы имеют повышенный риск развития АГ ОШ = 1,6 (95 % ДИ 1,1–2,4;  $p = 0,034$ ), а гомозиготы по инсерции – пониженный ОШ = 0,62 (95 % ДИ 0,40–0,97;  $p = 0,045$ ), что связано с уровнем ДАД. При анализе липидного спектра выявлено, что с увеличением ХС снижается доля гомозигот по делеции [20]. Однако китайскими учеными получены несколько иные данные: аллель I положительно коррелирует с повышенным АД, а также с частым пульсом, более низкими ИМТ и концентрацией инсулина в крови [81].

По литературным данным отмечается отягощенное течение ЖКБ у больных с ССЗ, в частности АГ: увеличивается частота холецистэктомий [17], интра- и послеоперационных осложнений [82] вплоть до смертельных исходов [19]. Вероятно, это может быть обусловлено нарушением сократительной функции желчного пузыря при АГ, что показано в эксперименте: кратковременное растяжение желчного пузыря приводило к рефлекторному повышению активности ренина плазмы с вовлечением афферентных вагусных путей и эфферентных симпатических механизмов, относящихся к бета-адренорецепторам, способствующих повышению ЧСС и АД, а также к коронарной, мезентериальной вазоконстрикции [83].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования по поиску общих генов-кандидатов, участвующих в регуляции АД и развитии хо-

лелитогенеза в каждой конкретной популяции, что поможет выявлять больных с наибольшим риском осложнений ЖКБ и АГ и предупреждать эти осложнения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко А.А. Желчно-каменная болезнь. М.: Анахарсис, 2004. 2000 с.
2. Григорьева И.Н. Основные факторы риска желчно-каменной болезни // РЖГГК. 2007. № 6. С. 17–21.
3. Григорьева И.Н., Щербакова Л.В. Липидный профиль при желчно-каменной болезни: новые перспективы // Атеросклероз. 2011. № 1. С. 70–75.
4. Григорьева И.Н., Ямлиханова А.Ю. Частота сочетания желчно-каменной болезни и сахарного диабета // Экспер. и клин. гастроэнтерология. 2011. № 4. Р. 99–102.
5. Mendez-Sanchez N., Bahena-Aponte J., Chavez-Tapia N. Strong association between gallstones and cardiovascular disease // Am. J. Gastroenterol. 2005. Vol. 100. P. 827–830.
6. Максимов В.А., Далилович К.К., Чернышев А.Л. и др. Современная терапия заболеваний органов пищеварения. М.: Изд-во «АдамантЪ», 2011. 712 с.
7. Cariati A., Piromali E. Limits and perspective of oral therapy with statins and aspirin for the prevention of symptomatic cholesterol gallstone disease // Expert Opin Pharmacother. 2012. Vol. 13, N 9. P. 1223–1227.
8. Петухов В.А., Кузнецов М.Р., Лисин С.В. Желчно-каменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи // Анн. хирургии. 1998. № 2. С. 14–21.
9. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М.: Медпрактика-М, 2012. 158 с.
10. Yoo E.-H., Lee S.-Y. The prevalence and risk factors for gallstone disease // Clin. Chem. Lab. Med. 2009. Vol. 47, N 7. P. 795–807.
11. Lammert F., Sauerbruch T. Mechanisms of disease: the genetic epidemiology of gallbladder stones // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2005. Vol. 2. P. 423–433.
12. Wang D.Q., Cohen D.E., Carey M.C. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease // J. Lipid Res. 2009. Vol. 50. P. 406–411.
13. Moschetta A., van Berge-Henegouwen G.P., Portincasa P., Palasciano G., van Erpecum K.J. Cholesterol crystallization in model bile: effects of bile salt and phospholipid species composition // J. Lipid Res. 2001. Vol. 42, N 8. P. 1273–1281.
14. Xu Q., Tao L.Y., Wu Q., Gao F., Zhang F.L., Yuan L., He X.D. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population // HPB (Oxford). 2012. Vol. 14, N 6. P. 373–381.
15. Chen C.Y., Lu C.L., Lee P.C. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study // Hepatogastroenterology. 1999. Vol. 46, N 27. P. 1607–1612.
16. Григорьева И.Н., Тихонов А.В., Шахматов С.Г., Малютина С.К. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как факторы риска ЖКБ

- у женщин // Гастро-бюллетень. 2000. № 1-2. С. 49–50.
17. **Chavez-Tapia N.C., Kinney-Novelo I.M., Sifuentes-Renteria S.E.** Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease // *Ann. Hepatology*. 2012. Vol. 11, N 1. P. 85–89.
  18. **Mendez-Sanchez N., Zamora-Valdes D., Flores-Rangel J.A. et al.** Gallstones are associated with carotid atherosclerosis // *Liv. Int.* 2008. Vol. 28. P. 402–406.
  19. **Nilsson E., Fored C.M., Granath F.** Cholecystectomy in Sweden 1987-99: a nationwide study of mortality and preoperative admissions // *Scand. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 40, N 12. P. 1478–1485.
  20. **Максимов В.Н.** Связь наследственной отягощенности и полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в городской популяции Западной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2007. 45 с.
  21. **Григорьева И.Н., Малютина С.К., Воевода М.И.** Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни // *Эксп. и клин. гастроэнтерология*. 2010. Т. 4. С. 64–68.
  22. **Sotos-Prieto M.L., Pecalvo J.L.** Genetic variation of apolipoproteins, diet and other environmental interactions; an updated review // *Nutr. Hosp.* 2013. Vol. 28. P. 999–1009.
  23. **Berkinbayev S., Rysuly M., Mussayev A.** Apolipoprotein Gene Polymorphisms (APOB, APOC111, APOE) in the Development of Coronary Heart Disease in Ethnic Groups of Kazakhstan // *J. Genet. Syndr. Gene Ther.* 2014. Vol. 24, N 5 (2). P. 216.
  24. **Kesaniemi Y.A., Ehnholm C., Miettinen T.A.** Intestinal cholesterol absorption efficiency is related to apolipoprotein E phenotype // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 80. P. 578–581.
  25. **Sama C., LaRusso N.F.** Effect of deoxycholic, chenodeoxycholic and cholic acids on intestinal absorption of cholesterol in humans // *Mayo Clin. Proc.* 1982. Vol. 57. P. 44–50.
  26. **Miettinen T.A.** Impact of Apo E phenotype on the regulation of cholesterol metabolism // *Ann. Med.* 1991. Vol. 23. P. 181–186.
  27. **Weintraub M., Eisenberg S., Breslow J.** Dietary fat clearance in normal subjects is regulated by genetic variation in apolipoprotein E // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 80. P. 1571–1577.
  28. **Angelin B., Holmquist L., Leijd B.** Bile acid metabolism in familial disbetalipoproteinaemia: studies in subjects with the apolipoprotein E 2/2 phenotype // *Eur. J. Clin. Invest.* 1990. Vol. 20. P. 143–149.
  29. **Kervinen K., Savolainen M.J., Salokannel J., Hynninen A., Heikkinen J.** Apolipoprotein E and B polymorphisms—longevity factors assessed in nonagenarians // *Atherosclerosis*. 1994. Vol. 105. P. 89–95.
  30. **Bertomeu A., Ros E., Zambon D.** Apolipoprotein E polymorphism and gallstones // *Gastroenterology*. 1996. Vol. 111. P. 1603–1610.
  31. **Fischer S., Dolu M.H., Zündt B.** Apolipoprotein E polymorphism and lithogenic factors in gallbladder bile // *Eur. J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 31, N 9. P. 789–795.
  32. **Niemi M., Kervinen K., Rantala A.** The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects // *Gut*. 1999. Vol. 44, N 4. P. 557–562.
  33. **Van Erpecum K.J., Portincasa P., Dohlu M.H.** Biliary pronucleating proteins and apolipoprotein E in cholesterol and pigmentstone patients // *J. Hepatology*. 2003. Vol. 39, N 1. P. 7–11.
  34. **Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В., Романова Т.И., Максимов В.Н., Шахтшнейдер Е.В., Малютина С.К., Воевода М.И.** Генетические аспекты заболеваний органов пищеварения. Часть I // *Терапевт. арх.* 2010. № 2. С. 62–66.
  35. **Boland L.L., Folsom A.R., Boerwinkle E.** Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Apolipoprotein E genotype and gallbladder disease risk in a large population-based cohort // *Ann. Epidemiol.* 2006. Vol. 16, N 10. P. 763–769.
  36. **Lin Q.Y., Du J.P., Zhang M.Y.** Effect of apolipoprotein E gene Hha I restricting fragment length polymorphism on serum lipids in cholelithiasis // *World J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 5, N 3. P. 228–230.
  37. **Cynthia C.W.Ko., Beresford S.A.A., Alderman B.** Apolipoprotein E genotype and the risk of gallbladder disease in pregnancy // *Hepatology*. 2000. Vol. 31, N 1. P. 18–23.
  38. **Dixit M., Choudhuri G., Mittal B.** Association of APOE-C1 gene cluster polymorphisms with gallstone disease // *Dig. Liver Disease*. 2006. Vol. 38. N 6. P. 397–403.
  39. **Hasegawa K., Terada S., Kubota K.** Effect of apolipoprotein E polymorphism on bile lipid composition and the formation of cholesterol gallstone // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98, N 7. P. 1605–1609.
  40. **Jiang Z.Y., Han T.Q., Suo G.J.** Polymorphisms at cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease // *World J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 10, N 10. P. 1508–1512.
  41. **Mella J.G., Schirin-Sokhan R., Rigotti A., Pimentel F., Villarreal 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. Vol. 48, N 6. P. 1378–1385.
  42. **Sanchez-Cuen 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. Vol. 16, N 37. P. 4685–4690.
  43. **Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R.** High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients // *Hepatology*. 1995. Vol. 22, N 1. P. 138–141.
  44. **Portincasa P., van Erpecum K.J., van de Meeberg P.C.** Apolipoprotein E genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy // *Hepatology*. 1996. Vol. 24. P. 580–587.
  45. **Venneman N.G., van Berge-Henegouwen G.P., Portincasa P., Stolk M.F., Vos A., Plaisier P.W., van Erpecum K.J.** Absence of apolipoprotein E4 genotype, good gallbladder motility and presence of solitary sto-

- nes delay rather than prevent gallstone recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy // *J. Hepatol.* 2001. Vol. 35. P. 10–16.
46. **Van Erpecum K.J., Portincasa P., Eckhardt E.R.M.** Increased risk of cholesterol gallstone formation in subjects with apolipoprotein E4 genotype: its relation to bile composition and crystallization // *Gastroenterology.* 1998. Vol. 114, N 4. P. A547.
  47. **Juvonen T., Kervinen K., Kairaluoma M.I., Lajunen L.H., Kesäniemi Y.A.** Gallstone cholesterol content is related to apolipoprotein E polymorphism // *Gastroenterology.* 1993. Vol. 104, N 6. P. 1806–1813.
  48. **Van Erpecum K.J., van Berge-henegouwen G.P., Eckhardt E.R., Portincasa P., van De Heijning B.J., Dalvinga-Thie G.M., Groen A.K.** Cholesterol crystallization in human gallbladder bile: relation to gallstone number, bile composition, and apolipoprotein E4 isoform // *Hepatology.* 1998. Vol. 27, N 6. P. 1508–1516.
  49. **Xue P., Niu W.Q., Jiang Z.Y., Zheng M.H., Fei J.** A meta-analysis of apolipoprotein E gene  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  polymorphism for gallbladder stone disease // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 9. P. e45849.
  50. **Kato I., Land S., Barnholtz-Sloan J., Severson R.K.** APOE and FABP2 Polymorphisms and History of Myocardial Infarction, Stroke, Diabetes, and Gallbladder Disease // *Cholesterol.* 2011. Vol. 2011. P. 896360.
  51. **Song Y., Stampfer M.J., Liu S.** Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141, N 2. P. 137–147.
  52. **Bennet A.M., Di A.E., Ye Z.** Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // *J. Am. Med. Association.* 2007. Vol. 298, N 11. P. 1300–1311.
  53. **Li X., Du Y., Du Y.** Association of apolipoprotein E gene polymorphism with essential hypertension and its complications // *Clin. Exp. Med.* 2003. Vol. 2, N 4. P. 175–179.
  54. **Yılmaz H., Isbir T., Ağaçhan B., Aydin M.** Is epsilon4 allele of apolipoprotein E associated with more severe end-organ damage in essential hypertension? // *Cell Biochem. Funct.* 2001. Vol. 19, N 3. P. 191–195.
  55. **Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В., Романова Т.И., Максимов В.Н., Шахтштейнер Е.В., Малютина С.К., Воевода М.И.** Генетические аспекты заболеваний органов пищеварения. Ч. I // *Терапевт. арх.* 2010. № 2. С. 62–66.
  56. **Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Ямлиханова А. Ю., Максимов В.Н., Гришаев М.П.** Полиморфизм генов *APOE*, *IL-1 $\beta$*  и *TNF- $\alpha$*  и клинические особенности течения желчнокаменной болезни у женщин в сочетании с метаболическим синдромом // *Вестн. НГУ.* 2013. Т. 11, № 2. С. 59–65.
  57. **Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Романова Т.И., Шахтштейнер Е.В., Куликов И.В., Потапова Т.А., Ромашенко А.Г., Данильчева Т.В., Иванова М.В., Малютина С.К., Воевода М.И.** Полиморфизм гена аполипротеина E, желчнокаменная болезнь и панкреатит // *Бюл. СО РАМН.* 2006. № 3. С. 80–87.
  58. **Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Шахтштейнер Е.В., Куликов И.В., Воевода М.И.** Полиморфизм гена *APOE* и литогенность желчи у женщин с желчнокаменной болезнью // *Эксперим. клин. гастроэнтерология.* 2009. № 8. С. 56–60.
  59. **Abu Abeid S., Szold A., Gavert N., Goldiner I., Grynberg E., Peretz H., Konikoff F.M.** Apolipoprotein-E genotype and the risk of developing cholelithiasis following bariatric surgery: a clue to prevention of routine prophylactic cholecystectomy // *Obes Surg.* 2002. Vol. 12, N 3. P. 354–357.
  60. **Porchay-Baldérelli I., Péan F., Emery N.** DIABHYCAR Study Group. Relationships between common polymorphisms of adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 and high-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in a population with type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.* 2009. Vol. 58, N 1. P. 74–79.
  61. **Doosti M., Najafi M., Reza J.Z., Nikzamir A.** The role of ATP-binding-cassette-transporter-A1 (ABCA1) gene polymorphism on coronary artery disease risk // *Transl Res.* 2010. Vol. 155, N 4. P. 185–190.
  62. **Xia X., Jung D., Webb P.** Liver X receptor  $\alpha$  and peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  regulate cholesterol transport in murine cholangiocytes // *Hepatology.* 2012. Vol. 56, N 6. P. 2288–2296.
  63. **Baier L.J., Bogardus C., Sacchettini J.C.** A polymorphism in the human intestinal fatty acid binding protein alters fatty acid transport across Caco-2 cells // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271, N 18. P. 10892–10896.
  64. **Georgopoulos A., Aras O., Tsai M.Y.** Codon-54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with elevation of fasting and postprandial triglyceride in type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85, N 9. P. 3155–3160.
  65. **Vidgren H.M., Sipiläinen R.H., Heikkinen S., Laakso M., Uusitupa M.I.J.** Threonine allele in codon 54 of the fatty acid binding protein 2 gene does not modify the fatty acid composition of serum lipids in obese subjects // *Eur. J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 27, N 5. P. 405–408.
  66. **Agren J.J., Vidgren H.M., Valve R.S., Laakso M., Uusitupa M.I.** Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine- or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 73, N 1. P. 31–35.
  67. **Yamada K., Yuan X., Ishiyama S.** Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men // *Diabetologia.* 1997. Vol. 40, N 6. P. 706–710.
  68. **Bagmet A.D., Shestopal N.S.** [I/D-polymorphism of ACE gene, morphofunctional heart condition and blood pressure 24-h profile in young men with arterial hypertension] // *Ter. Arkh.* 2005. Vol. 77, N 9. P. 16–20.
  69. **Chandra S., Narang R., Saluja D., Bhatia J., Srivastava K.** Expression of angiotensin-converting enzyme gene in whole blood in patients with essential hypertension // *Biomarkers.* 2014. Vol. 9. [Epub ahead of print].
  70. **Celentano A., Mancini F.P., Crivaro M., Palmieri V.** [Absence of an association of the D allele of the ACE gene with arterial pressure in mild-moderate essential arterial hypertension] // *Cardiologia.* 1996. Vol. 41, N 10. P. 995–1000.
  71. **Григорьева И.Н., Максимов В.Н., Малютина С.К., Воевода М.И., Никитин Ю.П.** Желчно-каменная болезнь ассоциирована с артериальной гипертен-

- зий, но не с полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента (эпидемиологическое исследование) // РЖГГК. 2008. Т. 5 (Прил. 32). С. 584.
72. **Iwamoto Y., Ohishi M., Yuan M., Tatara Y., Kato N., Takeya Y., Onishi M., Maekawa Y., Kamide K., Rakugi H.**  $\beta$ -Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients // *Hypertens Res.* 2011. Vol. 34, N 5. P. 573–577.
  73. **Kannel W.B., Kannel C., Paffenbarger R.S. Jr., Cupples L.A.** Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study // *Am. Heart J.* 1987. Vol. 113, N 6. P. 1489–1494.
  74. **Леванов А.Н., Игнатъев И.В., Сычев Д.А. и др.** Связь генетического полиморфизма бета-адренорецепторов с эффективностью терапии бета-адреноблокаторами у больных с сердечно-сосудистой патологией // Саратов. науч.-мед. журн. 2009. Т. 5, № 1. С. 41–44.
  75. **Muszkat M.** Pharmacogenetics and response to beta-adrenergic receptor antagonists in heart failure *Clin. Pharmacol // Ther.* 2005. Vol. 77, N 3. P. 123–126.
  76. **Larisa M. Humma, Brian J. Puckett.** Effects of beta1-adrenoreceptor genetic polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia // *Am. J. Cardiol.* 2001. Vol. 88. P. 110.
  77. **Linne Y., Dahlman I., Hoffstedt J.** Beta1-Adrenoceptor gene polymorphism predicts long-term changes in body weight // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2005. Vol. 29, N 5. P. 458–462.
  78. **Estrada-Velasco B.I., Cruz M., Madrid-Marina V.** IRS1, TCF7L2, ADRB1, PPARG, and HHEX polymorphisms associated with atherogenic risk in Mexican population // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 394523.
  79. **Link Richard E., Kavin Desai, Lutz Hein.** Cardiovascular Regulation in Mice Lacking 2-Adrenergic Receptor Subtypes b and c // *Science.* 1996. Vol. 273, Issue 5276. P. 803–805.
  80. **Snapir A., Mikkelsen J., Perola M., Penttila A., Scheinin M., Karhunen P.J.** Variation in the alpha2B-adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41 (2). P. 190–194.
  81. **Zhang H., Li X., Huang J.** Cardiovascular and metabolic phenotypes in relation to the ADRA2B insertion/deletion polymorphism in a Chinese population // *J. Hypertens.* 2005. Vol. 23, N 12. P. 2201–2207.
  82. **Cho J.Y., Han H.S., Yoon Y.S., Ahn K.S.** Risk factors for acute cholecystitis and a complicated clinical course in patients with symptomatic cholelithiasis // *Arch. Surg.* 2010. Vol. 145, N 4. P. 329–333.
  83. **Molinari C., Grossini E., Mary D.A., Vacca G.** Effect of distension of the gallbladder on plasma renin activity in anesthetized pigs // *Circulation.* 2000. Vol. 101, N 21. P. 2539–2545.

#### SOME COMMON CANDIDATE GENES IN ARTERIAL HYPERTENSION AND GALLSTONE DISEASE PATHOGENESIS

M.S. Lebedeva<sup>1,2</sup>, I.N. Grigorieva<sup>1</sup>, N.P. Tatarnikova<sup>1</sup>, V.N. Maksimov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine of SB RAMS  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

<sup>2</sup>«Russian Railways» Open Joint Stock Company Railway Clinical Hospital on the Station Novosibirsk-Glavnyi  
630003, Novosibirsk, Vladimirovskiy spusk, 2a

Gallstone disease (GSD) and arterial hypertension (AH) have many common risk factors – age, overweight, dyslipidemia, low physical activity, diabetes mellitus, in addition, the presence of AH is considered by many authors as a risk factor for GSD. Numerous trials are devoted to the study of the contribution of gene polymorphisms in the development of AH, but researches about common candidate genes for AH and GSD are rare. In several studies, including a meta-analysis, the association of GSD and APOE4 allele genotype is depicted. Our clinical study in women with GSD in combination with AH shows the greatest frequency of allele APOE4 (21.2) compared with women with GSD without AH (8.0) or with women with isolated AH (10.6,  $p < 0.05$ ). Also in this study, we found no significant differences in the frequency of genotypes A/A, A/G and G/G polymorphism A145G *ADRB1* gene in women with AH in combination with GSD and women with isolated AH. Earlier in epidemiological study we did not find any association of GSD with I/D polymorphism of angiotensin converting enzyme gene. Thus, further research is needed to find a common candidate genes involved in the regulation of blood pressure and in the development of GSD in each population that will help identify patients at highest risk of complications of GSD and AH.

**Keywords:** gene polymorphism, APOE, *ADRB1*, ACE, gallstone disease, arterial hypertension.

Статья поступила 3 мая 2014 г.