

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56

Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена**И.Н. Григорьева¹, Т.Е. Нотова²**

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»
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Аннотация

Цель исследования – проанализировать ассоциацию полиморфизма гена аполипопротеина Е (*APOE*) с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) и его роль в липидном обмене. Носители аллеля *APOE4* имеют самый высокий уровень холестерина в плазме и желчи и наименьшее содержание желчных кислот в желчи, чем носители других аллелей. При ЖКБ обнаружена более высокая частота носителей аллеля *APOE4* (в 2,6 раза по сравнению с контролем). Риск ЖКБ снижался на 12 % у носителей аллеля *APOE2* по сравнению с носителями *APOE3/3*. Наши 20-летние исследования подтверждают связь полиморфизма гена *APOE* и ЖКБ. Частота генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$ больше у лиц 18–35 лет с семейным анамнезом ЖКБ (5,8 %) по сравнению с популяцией Новосибирска (1,8 %, $p < 0,05$). Желчь более литогенна у носителей аллеля *APOE4* с ЖКБ: уровень холестерина в их желчи $8,0 \pm 0,5$ г/л, при генотипе $\epsilon 2/\epsilon 3$ – $6,9 \pm 0,6$ г/л. Холестохолестериновый коэффициент у носителей аллеля *APOE4* с семейным анамнезом ЖКБ составляет $6,4 \pm 0,7$, в его отсутствие – $12,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). У женщин с артериальной гипертензией наличие ЖКБ ассоциировано с содержанием холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,5$ ммоль/л и носительством аллеля *APOE3*. СД2 является признанным фактором риска ЖКБ. Наиболее распространено мнение, что аллель $\epsilon 4$ представляет собой независимый фактор риска СД2, некоторые авторы считают таковым аллель *APOE3*. Кроме того, у больных СД2 с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 4$ отмечалось повышение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина, не ассоциированного с липопротеинами высокой плотности, по сравнению с лицами с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$. Другие исследования не обнаружили связи между полиморфизмом гена *APOE* и ЖКБ или СД2. Противоречивость данных можно объяснить неоднородностью включенных групп и методов генотипирования *APOE*, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: аполипопротеин Е, полиморфизм, метаболизм липопротеинов, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа, риск, ассоциации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению», рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Нотова Т.Е., e-mail: notovivan007@mail.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз*, 2023; 19 (1): 47–56. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56

Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders

I.N. Grigor'eva¹, T.E. Notova²

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

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

Abstract

Aim of the study was to explore the impact of apolipoprotein E (*APOE*) gene polymorphisms (GP) on gallstone disease (GSD) and type 2 diabetes mellitus (DM2) and its role in lipid metabolism. *APOE4* allele carriers had the highest levels of plasma and bile cholesterol and the lowest levels of bile acids in bile than other alleles. In GSD a higher frequency of *APOE4* carriers (2.6 times compared to control) was found. GSD risk was reduced by 12 % in *APOE2* carriers compared to *APOE3/3*. Our 20-year research confirms the association of *APOE* GP and GSD. The frequency of $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype is higher in people aged 18–35 years with a family history of GSD (5.8 %) compared to population of Novosibirsk (1.8 %, $p < 0.05$). The bile was more lithogenic in *APOE4* carriers with GSD: the bile cholesterol level is 8.0 ± 0.5 versus 6.9 ± 0.6 g/l in $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype. *APOE4* carriers with a family history of GSD had cholate-cholesterol ratio of 6.4 ± 0.7 versus 12.9 ± 0.2 ($p < 0.05$) in the absence of *APOE4*. In women with hypertension, the presence of GSD was associated with a combination of low density cholesterol (LDL-C) > 3.5 mmol/l and the *APOE4* carriage. DM2 is a recognized risk factor for GSD. The most common opinion is that the $\epsilon 4$ allele is an independent risk of DM2, some authors consider the allele *APOE2*. Moreover, DM2 patients with the $\epsilon 3/\epsilon 4$ genotype have an increase in total cholesterol, LDL-C and non-high-density lipoprotein cholesterol compared to $\epsilon 3/\epsilon 3$. Other studies have not found any associations between *APOE* GP and GSD or DM2. The inconsistency of the data can be explained by the heterogeneity of the included groups and methods of *APOE* genotyping, which requires further research.

Keywords: apolipoprotein E, polymorphism, lipoprotein metabolism, gallstone disease, type 2 diabetes, risk, association.

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 “Epidemiological monitoring of the health status of the population and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment”, reg. No. 122031700094-5.

Correspondence: Notova T.E., e-mail: notovivan007@mail.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (1): 47–56. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-47-56

Введение

Ген аполипопротеина E (*APOE*) [1], расположенный в 19-й человеческой хромосоме (локус 19q13.2) [2], играет важную роль в регуляции гомеостаза холестерина. Белок апо E, впервые описанный Shore et al. 50 лет назад [3], происходит в основном из гепатоцитов, на долю которых приходится около 75 % его продукции в организме [3], но синтезируется также во многих внепеченочных тканях (гладкомышечные клетки сосудов, почки, надпочечники, жировая ткань, иммунные клетки адипоциты и головной мозг) и выполняет множество функций в орга-

низме [4]. И все же наиболее важной является функция апо E, связанная с транспортом липопротеинов плазмы крови, в том числе с переносом холестерина из периферических тканей в печень. Белок апо E необходим для образования различных липопротеинов плазмы, включая хиломикроны, липопротеины низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности [5], и опосредует их клиренс, будучи лигандом для рецептора ЛПНП. Этот процесс инициируется взаимодействием основных аминокислотных остатков в рецептор-связывающем домене апо E с отрицательно заряженными остатками в лиганд-связывающих доменах этих

рецепторов с последующим эндоцитозом и внутриклеточной деградацией липопротеинов в лизосомах [5]. Таким образом, апо Е способствует поддержанию нормального уровня липидов в крови путем утилизации их избытка [6].

Ген *APOE* имеет три полиморфных аллеля: $\epsilon 2$ (cys112, cys158), $\epsilon 3$ (cys112, arg158) и $\epsilon 4$ (arg112, arg158), в свою очередь их комбинация дает шесть генотипов ($\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$) [3]. Аллель $\epsilon 3$ является наиболее распространенным — 70–80 % во всем мире, в то время как 8 % населения являются носителями аллеля $\epsilon 2$ и 14 % — аллеля $\epsilon 4$ [5]. В Европе (Копенгагенское общее популяционное исследование) частоты генотипов *APOE* составляют 0,7, 12,4, 2,9, 55,8, 25,4 и 2,9 % для $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$ соответственно [7].

Аллели $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ различаются аминокислотной последовательностью кодируемых белков, что обуславливает особенности апо Е: продукт аллеля $\epsilon 4$ апо Е4 имеет более высокое сродство к рецептору ЛПНП, сильнее с ним связывается, чем апо Е2 и апо Е3 [3]. Это приводит к ранней «оккупации рецепторов», и полученное в результате большое количество липопротеинов может подавлять рецептор ЛПНП, что приводит к снижению клиренса липопротеинов, увеличению уровня ЛПНП в плазме и риска атеросклероза [8, 9]. Таким образом, вполне вероятно, что эффекты изоформы апо Е4 обусловлены перепроизводством ЛПНП или меньшим количеством рецепторов ЛПНП [3]. Отток холестерина из клеток, экспрессирующих апо Е4, таких как макрофаги и нейроны, менее эффективен, чем из клеток, содержащих другие изоформы апо Е [10]. Конформационные различия апо Е4 обуславливают их преимущественное размещение в богатых триглицеридами ЛПОНП и остатках хиломикронов, тогда как апо Е2 и апо Е3 локализуются главным образом в ЛПВП. Обогащение ЛПОНП белком апо Е4 ускоряет их клиренс из плазмы за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза в печени; в результате рецепторы ЛПНП подавляются, а уровень ЛПНП в плазме увеличивается, что способствует гиперлипидемии [3].

У нормолипидемических субъектов концентрация апо Е в плазме крови составляет 4–8 мг/дл [3]. Аллель $\epsilon 2$ связан с увеличением содержания апо Е в плазме, снижением уровня холестерина ЛПНП и риска ишемической болезни сердца (ИБС) [11], в то время как $\epsilon 4$ ассоциирован с более низким уровнем апо Е в плазме, повышенным уровнем общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и риском ИБС по сравнению с гомозиготами $\epsilon 3$ [8]. Например, у носителей аллеля $\epsilon 4$ в 1,7 раза больше риск развития ИБС [11]. Кроме того, эти особенности обеспечивают

участие апо Е4 в формировании инсулинорезистентности и ожирения [12]. Экспрессия молекул, участвующих в передаче сигналов инсулина, изменена в мозге мышей-носителей $\epsilon 4$ [13] и у человека-носителя $\epsilon 4$ [14, 15].

Обычно носительство аллеля $\epsilon 2$ благоприятно для сердечно-сосудистого здоровья, но при метаболическом стрессе гомозиготность по $\epsilon 2$ может сопровождаться дисбеталипопротеинемией у взрослых из-за нарушения связывания остаточных липопротеинов с рецептором ЛПНП и родственными белками, а также с протеогликанами гепарансульфата [3]. Это расстройство возникает только тогда, когда другое состояние — диабет, ожирение, гипотиреоз или дефицит эстрогена — приводит к избыточной продукции ЛПОНП или меньшему количеству рецепторов ЛПНП, подавляя участие апо Е2 в клиренсе богатых триглицеридами и холестерином ЛПОНП [3]. Поэтому, согласно метаанализу, сердечно-сосудистая роль апо Е2 не ясна из-за его способности повышать уровень триглицеридов [16].

Связанную с апо Е4 патологию можно предотвратить с помощью низкомолекулярных корректоров структуры (таких как РУ-101), которые блокируют взаимодействие доменов путем преобразования апо Е4 в молекулу, схожую с апо Е3 как структурно, так и функционально, что может уменьшить вклад апо Е в развитие метаболических расстройств (сердечно-сосудистые (ССЗ) и нейродегенеративные заболевания, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), сахарный диабет 2 типа (СД2) [3]. Пока такие агенты, включая антисмысловые олигонуклеотиды к мРНК апо Е4, моноклональные антитела против апо Е4, корректоры структуры апо Е4 и ингибиторы взаимодействия апо Е и β -амилоида, с положительным эффектом применяются в экспериментальных моделях для лечения болезни Альцгеймера [17].

ЖКБ и СД2 являются весьма распространенными метаболическими заболеваниями в современном мире, кроме того, СД2 считается общепризнанным фактором риска ЖКБ [18–21]. Цель настоящей работы — проанализировать ассоциацию полиморфизма гена *APOE* с развитием ЖКБ и СД2 и его роль в липидном обмене. Мы извлекли, проанализировали и оценили исследования по разделам «структура апо-липопротеина Е», «функции апо-липопротеина Е», «полиморфизм гена апо-липопротеина Е при сахарном диабете 2 типа», «полиморфизм гена апо-липопротеина Е при желчнокаменной болезни», опубликованные в базах данных PubMed, PubMed Central (PMC), Google Scholar и РИНЦ с 1990 по 2023 г.

Полиморфизм гена *APOE* и ЖКБ

В настоящее время ЖКБ является неинфекционной эпидемией, занимающей одно из лидирующих мест в мире по распространенности (10–20 % [22–34]) и медико-социальной значимости наряду с ССЗ и СД2. В связи с этим проведено немало исследований, изучающих факторы риска ЖКБ, которые непосредственно приводят к заболеванию либо создают неблагоприятный фон для реализации механизмов, повышающих восприимчивость к заболеванию. Помимо наиболее изученных как модифицируемых (избыточная масса тела, дислипидемия, гиподинамия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и т.д.), так и не модифицируемых факторов риска ЖКБ (женский пол, возраст) [22], в настоящее время активно изучают вклад генетических факторов в формирование желчных камней [22–48].

Холелитогенез обычно связан с усилением секреции холестерина в желчь и изменением липидного состава желчи, а длительное взаимодействие перенасыщенной холестерином желчи с белками желчи, такими как муцины, модулирует кристаллизацию холестерина и образование желчных камней. Учитывая тот факт, что большинство желчных камней по составу является холестериновым, а апо Е играет важную роль в липидном обмене и метаболизм холестерина различается у людей с разными изоформами апо Е, наличие зависимости между ними весьма вероятно. Кроме того, апо Е связан не только с метаболизмом холестерина, но и с синтезом желчных кислот: выделение фекальных желчных кислот было самым низким у лиц с аллелем $\epsilon 4$, самым высоким — у лиц с $\epsilon 2$ и промежуточным — у лиц с гомозиготами $\epsilon 3$ [28].

Основные исследования, посвященные роли апо Е при ЖКБ, выполнены на рубеже XX–XXI вв.: обнаружена положительная ассоциация между носительством аллеля $\epsilon 4$ и количеством кристаллов холестерина в желчи, временем нуклеации холестерина в пузырной желчи и более высоким содержанием холестерина в желчных камнях [27, 30]. Тем не менее другие исследования не подтвердили эти сведения [23, 25]. Более того, было обнаружено, что наличие аллеля $\epsilon 4$ является независимым фактором, повышающим клиренс желчных камней у пациентов, перенесших экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию, но все же у носителей $\epsilon 4$ наблюдалась более высокая частота рецидивов после данной терапии [26].

В европейских исследованиях, проведенных в Германии [25], Испании [27], Финляндии [28], связь между наличием аллеля $\epsilon 4$ и ЖКБ

была положительной. Martinez-Lopez et al. также обнаружили большую частоту генотипа $\epsilon 3/\epsilon 4$ и аллеля $\epsilon 4$ среди мексиканских пациентов с ЖКБ в сравнении с контрольной группой (соответственно 32 и 12,0 %, 22 и 8,4 %, $p < 0,01$) [31]. У пациентов с аллелем $\epsilon 4$ наблюдалась тенденция к повышению уровня общего холестерина по сравнению с носителями аллелей $\epsilon 3$ и $\epsilon 2$ (соответственно 186 ± 30 , 143 ± 37 и 129 ± 34 мг/дл), что также свидетельствует о значении аллеля $\epsilon 4$ в предрасположенности к развитию ЖКБ [31]. Однако в другом мексиканском исследовании не выявлено ассоциации между ЖКБ и носительством $\epsilon 4$: его частота составляла 9,90 % у больных ЖКБ и 15,84 % у здоровых лиц [32]. Возможным объяснением отсутствия такой связи среди мексиканцев метисов и коренных жителей Синалоа служит потребление региональных мексиканских блюд с высоким содержанием жиров, что может вызывать вторичные дислипидемии [31]. В некоторых популяциях, в том числе в мексиканской, факторы окружающей среды, вероятно, вносят более заметный вклад в развитие ЖКБ, чем генетический компонент. Ранее показано, что генетические факторы ответственны по крайней мере за 30 % симптоматической ЖКБ [33].

Согласно результатам метаанализа, включавшего 1773 больных ЖКБ и 2751 лицо без ЖКБ, по сравнению с носительством $\epsilon 3$ риск ЖКБ снижается на 12 % при наличии аллеля $\epsilon 2$, но возрастает на 25 % у носителей $\epsilon 4$ [34]. Авторы пришли к выводу, что аллель $\epsilon 4$ является фактором риска развития ЖКБ, особенно у лиц старше 50 лет [34]. Изоформа апо Е2 также реже обнаруживалась у финских женщин с камнями в желчном пузыре, чем в контрольной группе [35]. Считается, что аллель *APOE2* может обеспечивать защиту от ЖКБ, поскольку его носители демонстрируют низкую абсорбцию холестерина и высокую скорость синтеза желчных солей как солюбилизаторов холестерина [35].

Другие исследования не выявили положительных ассоциаций полиморфизма гена *APOE* и ЖКБ [25, 36–41], хотя отмечали, что связь между камнями в желчном пузыре и апо Е может быть обусловлена более интенсивной абсорбцией холестерина в кишечнике [25]. Hasegawa et al. при обследовании японских больных после холецистэктомии по поводу ЖКБ пришли к выводу, что аллель $\epsilon 4$ не является фактором, способствующим образованию холестериновых желчных камней, по крайней мере, у японцев, не получив различий в частоте аллеля $\epsilon 4$, липидном составе желчи и индексе насыщения желчи холестерином по сравнению со здоровыми лицами [41]. В исследовании чилийской и

немецкой популяций с высокой частотой ЖКБ (17–31 %) Mella et al. [24] также не выявили связи между ЖКБ и апо Е: наличие изоформы апо Е4 не было связано с увеличением частоты ЖКБ ни в одной из популяций, не было корреляции между апо Е4 и временем образования кристаллов холестерина или его содержанием в желчи [24]. В метаанализе, проведенном Li et al., включавшем 1632 пациента с ЖКБ и 5001 контрольное лицо, не обнаружено значимой связи между носительством $\epsilon 4$ и риском ЖКБ (отношение шансов (ОШ) 1,23, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,89–1,68, $p = 0,2$) [29]. При анализе подгрупп по полу и возрасту также не наблюдалось значительных ассоциаций, однако недостатком метаанализа была высокая гетерогенность включенных исследований ($I^2 = 75,1$ %, $p < 0,0001$).

Более 20 лет мы исследовали ассоциации полиморфизма гена *APOE* и ЖКБ. В эпидемиологическом исследовании женской неорганизованной взрослой выборки г. Новосибирска в возрасте 25–64 лет установлена частота аллелей $\epsilon 2$ (6,8 %), $\epsilon 3$ (81,3 %) и $\epsilon 4$ (11,9 %), при этом у женщин с ЖКБ соответствующие величины составляли 12,7, 77,1 и 10,2 % (различия не были значимыми по сравнению как с женщинами без ЖКБ, так и с женской популяцией в целом) [42]. Ассоциации полиморфизма гена *APOE* с липидным профилем у женщин с ЖКБ не обнаружено.

В наших дальнейших клинических исследованиях обнаружено повышение частоты носительства аллеля $\epsilon 4$ у пациенток с ЖКБ в возрасте 30–60 лет с артериальной гипертензией (21,1 %) по сравнению с женщинами с ЖКБ без артериальной гипертензии (8,0 %), с артериальной гипертензией без ЖКБ (10,6 %) и с женщинами неорганизованной взрослой популяции г. Новосибирска (11,9 %, $p < 0,05$ во всех случаях) [43]. Среди лиц 18–35 лет с семейным анамнезом ЖКБ чаще встречались гомозиготы $\epsilon 4$ (5,8 %), чем в неорганизованной популяции (1,8 %, $p < 0,05$) [44]. У женщин с ЖКБ показана ассоциация носительства аллеля $\epsilon 4$ с увеличением литогенности желчи (уровень холестерина желчи $8,0 \pm 0,5$ г/л, при генотипе $\epsilon 2/\epsilon 3 - 6,9 \pm 0,6$ г/л) [45]. У лиц с семейным анамнезом ЖКБ желчь также была более литогенной: у носителей аллеля $\epsilon 4$ холато-холестериновый коэффициент составлял $6,4 \pm 0,7$, у лиц с отсутствием аллеля $\epsilon 4 - 12,9 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) [44].

При ЖКБ в сочетании с метаболическим синдромом носительницам аллеля $\epsilon 4$ холецистэктомии проводили чаще, а аллеля $\epsilon 2$ — реже, чем носительницам аллеля $\epsilon 3$ (ОШ 2,3,

95 % ДИ 1,03–5,14, $p < 0,05$ и ОШ 0,27, 95 % ДИ 0,1–0,73, $p < 0,01$ соответственно) [46, 47]. У пациенток с артериальной гипертензией наличие ЖКБ ассоциировано с комбинацией двух признаков: уровнем холестерина ЛПНП $> 3,5$ ммоль/л и наличием аллеля $\epsilon 4$ [48].

Полученные результаты свидетельствуют о значимом и многообразном вкладе полиморфизма гена *APOE* в развитие ЖКБ, несмотря на то что различия в частоте аллеля $\epsilon 4$ между лицами с ЖКБ и без нее зачастую отсутствовали.

Полиморфизм гена *APOE* и СД2

Результаты исследования связи полиморфизма гена *APOE* и СД2 неоднородны. Большинство исследователей подтверждают ее наличие [49–54], в других работах такой ассоциации не находят [55]. Аллель $\epsilon 4$ был независимым фактором риска для СД2 (ОШ 2,2, $p = 0,04$) с 5,9-кратным увеличением риска развития ССЗ у больных СД2 ($p = 0,019$), причем у пациентов с СД2 с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 4$ отмечено повышение содержания общего холестерина, холестерина ЛПНП и холестерина, не ассоциированного с липопротеинами высокой плотности, по сравнению с гомозиготами $\epsilon 3$ [56]. У больных СД2 по сравнению со здоровыми лицами были выше частоты генотипа $\epsilon 3/\epsilon 4$ (соответственно 20,8 и 11,7 %, $p = 0,04$) и аллеля $\epsilon 4$ (соответственно 14,3 и 8,3 %, $p = 0,03$) [53]. В исследовании «случай — контроль» установлено, что генотипы, содержащие аллель $\epsilon 4$, являются предикторами СД2 (скорректированное ОШ 2,04, 95 % ДИ 1,07–3,86, $p = 0,029$), причем носители $\epsilon 4$ имели более низкий уровень холестерина ЛПВП и более высокое содержание холестерина ЛПОНП и триглицеридов [51]. В развитии инсулинорезистентности и СД2 большое значение имеют окислительный стресс при гипергликемии и снижение клиренса липидов, связанные с полиморфизмом гена *APOE* [51]. Изоформа апо Е4 обладает меньшей способностью защищать клетки от окислительного стресса по сравнению с апо Е3 [12]. Кроме того, антиатерогенные свойства ЛПВП могут быть связаны с гипергликемией: гликирование уменьшает антиокислительные свойства ЛПВП, усиливает активность процессов перекисного окисления входящих в их состав липидов, инактивирует параоксоназу-1 (фермент, на который приходится большая часть антиоксидантного действия ЛПВП) [57].

Доказана ассоциация между полиморфизмом гена *APOE* и СД2 [54] — аллель $\epsilon 4$ и генотипы $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ ассоциированы с повышенным риском развития СД2 и могут быть факто-

рами риска этого заболевания [54]. В метаанализ включили 59 исследований (6872 больных СД2 и 8250 здоровых людей). При сравнении между аллелями $\epsilon 4$ и $\epsilon 3$ объединенное ОШ составило 1,18 (95 % ДИ 1,09–1,28, $p < 0,001$). Использование модели с фиксированными эффектами показало возможную ассоциацию с СД2 генотипов $\epsilon 2/\epsilon 2$ (ОШ 1,46, 95 % ДИ 1,11–1,93, $p = 0,007$), $\epsilon 3/\epsilon 4$ (ОШ 1,11, 95 % ДИ 1,01–1,22, $p = 0,039$) и $\epsilon 4/\epsilon 4$ (ОШ 1,71, 95 % ДИ 1,33–2,19, $p < 0,001$) по сравнению с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ [54]. Результаты метаанализа Yin et al., включавшего 4615 больных СД2 и 2867 здоровых лиц, показали, что для носителей аллелей $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ по сравнению с носителями аллеля $\epsilon 3$ повышен риск СД2 (ОШ 1,28, 95 % ДИ 1,08–1,52, $p = 0,01$ и ОШ 1,43, 95 % ДИ 1,22–1,68, $p < 0,01$ соответственно), при этом генотип $\epsilon 2/\epsilon 2$ не ассоциирован с увеличением риска СД2 [52]. Несовпадение с метаанализом Chen et al. [54] может быть вызвано тем, что Yin et al. включали в исследование только китайских ханьцев.

По сравнению с субъектами с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ у носителей аллеля $\epsilon 4$ содержание общего холестерина в плазме крови больше, а у лиц с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 4$ уровень холестерина ЛПВП значительно ниже [16]; у людей с генотипом $\epsilon 2/\epsilon 2$ концентрация ЛПНП на 31 % меньше, чем у лиц с генотипом $\epsilon 4/\epsilon 4$ [58]. Известно, что резистентность к инсулину тесно связана с метаболической дислипидемией и что липидные профили коррелируют с диабетическими фенотипами [51, 53, 56, 59]. Таким образом, аллель $\epsilon 4$ и генотипы $\epsilon 3/\epsilon 4$ и $\epsilon 4/\epsilon 4$ связаны с повышенным риском развития СД2, в том числе и за счет влияния на липидный обмен.

Метаанализ Anthopoulos et al. показал, что носители аллеля $\epsilon 2$ имеют повышенный риск развития СД2 (ОШ 1,18, 95 % ДИ 1,02–1,35, $p = 0,023$) по сравнению с носителями $\epsilon 3/\epsilon 3$ [50]. По мнению авторов, риск, связанный с аллелем $\epsilon 2$, опосредован изменением уровня липидов в сыворотке — общего холестерина, липопротеинов промежуточной плотности и ЛПВП [50]. У американских пациентов генотипы, содержащие $\epsilon 4$, связаны со снижением риска СД2 (после корректировки всех ковариант ОШ 0,26, 95 % ДИ 0,09–0,73, $p = 0,011$) по сравнению с $\epsilon 3$, а генотипы, содержащие $\epsilon 2$, — с повышенным риском СД2 [60]. В другом исследовании также подтверждено, что у больных СД2 носители аллеля $\epsilon 2$ встречались чаще, чем в контроле [49]. В эксперименте показано, что апо Е2 способствует гиперинсулинемии: у мышей, содержащихся на высокожировой диете, носительство человеческого гена *APOE2* повышало выраженность воспаления и ускоряло раз-

витие гиперинсулинемии и, в конечном счете, СД2 [61].

У больных СД2 с аллелем $\epsilon 4$ выявлена гиперхолестеринемия, а у больных СД2 с $\epsilon 2$ — гипертриглицеридемия, что предполагает замедленный катаболизм ЛПОНП по сравнению с его продукцией [60]. В Балтиморском проспективном исследовании старения продемонстрирована ассоциация носительства $\epsilon 4$ как с более высоким уровнем, так и с ускоренной динамикой содержания глюкозы натощак [62]. Показано, что носители аллеля $\epsilon 4$ мужского пола имели значительно более высокую концентрацию инсулина и глюкозы в плазме натощак при наличии ожирения [63]. Повышенная чувствительность к инсулину и защита от вызванного диетой ожирения у мышей с дефицитом апо Е объясняются ухудшением доставки липидов в чувствительные к инсулину ткани, включая печень, мышцы и жировую ткань [64].

Множественный логистический регрессионный анализ показал, что полиморфизмы *APOE* и *SETP TaqIB* не связаны с СД2 [55]. Несовпадение результатов исследований связи полиморфизма *APOE* и заболеваний может быть следствием различия включенной популяции, размера выборки и методов генотипирования *APOE*: ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, ПЦР с использованием аллель-специфических олигонуклеотидов, амплификация рефракторной мутационной системы, мультиплексная амплификация рефракторной мутационной системы, иммуноблоттинг и ПЦР, изоэлектрическая фокусировка на полиакриламидном геле, TaqMap ПЦР. Поскольку многие исследования [50, 52, 54] проведены по дизайну «случай — контроль», их результаты не могут установить причинно-следственную связь между полиморфизмом гена *APOE* и СД2, например, с учетом состояния кишечной микрофлоры [65], а позволяют лишь показать наличие такой зависимости.

Результаты исследований, опровергающих ассоциацию апо Е с ЖКБ, СД2, ССЗ, нейродегенеративными заболеваниями, частично можно объяснить тем, что эффекты генотипов *APOE* значительно более выражены у женщин, чем у мужчин (в частности, более сильный эффект аллеля $\epsilon 4$) [66].

Заключение

Полувековая история исследования полиморфизма гена *APOE* доказала его значение в качестве фактора риска развития различных заболеваний, несмотря на неоднородность литературных данных. В первую очередь боль-

шой интерес представляет изучение липидных и нелипидных механизмов вклада носительства аллеля $\epsilon 4$ в развитие ЖКБ, СД2, ССЗ, нейродегенеративных заболеваний, а также хронической болезни почек, псориаза, ревматоидного артрита, вирусного гепатита С, ВИЧ и т.д. Во-вторых, желательно выявить факторы окружающей среды, модулирующие эффект апо Е при ЖКБ и при СД2, например, диета, состояние кишечной микробиоты, старение, роль ядерных рецепторов и др. В-третьих, назрела необходимость новой концепции генетических механизмов предрасположенности к холелитогенезу у людей. Полученные в итоге результаты обеспечивают новые стратегии лечения этого очень распространенного гепатобилиарного заболевания во всем мире. И, наконец, целесообразно интенсифицировать исследования препаратов против апо Е не только в неврологии, но и при ЖКБ, СД2 и ССЗ.

Мультицентровые проспективные популяционные исследования, проводимые по сопоставимым стандартным методикам с учетом важных сопутствующих факторов, позволят выяснить механизмы ассоциации полиморфизма гена *APOE* с риском развития ЖКБ, СД2 и целого ряда других заболеваний.

Список литературы / References

1. Dolgin E. The most popular genes in the human genome. *Nature*, 2017; 551 (7681): 427–431. doi: 10.1038/d41586-017-07291-9
2. Das H.K., McPherson J., Bruns G.A., Karathanasis S.K., Breslow J.L. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *J. Biol. Chem.*, 1985; 260 (10): 6240–6247.
3. Mahley R.W. Apolipoprotein E: From Cardiovascular Disease to Neurodegenerative Disorders. *J. Mol. Med.*, 2016; 94 (7): 739–746. doi: 10.1007/s00109-016-1427-y
4. 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
5. Alagarsamy J., Jaeschke A., Hui D.Y. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (17): 9892. doi:10.3390/ijms23179892
6. Li H., Dhanasekaran P., Alexander E.T., Rader D.J., Phillips M.C., Lund-Katz S. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of apoE3 and apoE4 on plasma lipoprotein-cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013; 33 (4): 687–693. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.301193
7. Rasmussen K.L., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G., Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. *Ann. Neurol.*, 2015; 77 (2): 301–311. doi: 10.1002/ana.24326
8. Knouff C., Hinsdale M.E., Mezdoor H., Altenburg M.K., Watanabe M., Quarfordt S.H., Sullivan P.M., Maeda N. Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice. *J. Clin. Invest.*, 1999; 103 (11): 1579–1586. doi:10.1172/JCI6172
9. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E: Structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J. Lipid Res.*, 2009; 50: S183–S188. doi: 10.1194/jlr.R800069-JLR200
10. Lucic D., Huang Z.H., Gu D.S., Altenburg M.K., Maeda N., Mazzone T. Regulation of macrophage apoE secretion and sterol efflux by the LDL receptor. *J. Lipid Res.*, 2007; 48 (2): 366–372. doi: 10.1194/jlr.M600259-JLR200
11. Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 141 (2): 137–147. doi: 10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00013
12. Arbones-Mainar J.M., Johnson L.A., Altenburg M.K., Maeda N. Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2008; 32 (10): 1595–1605. doi: 10.1038/ijo.2008.143
13. Ong Q.R., Chan E.S., Lim M.L., Cole G.M., Wong B.S. Reduced phosphorylation of brain insulin receptor substrate and Akt proteins in apolipoprotein-E4 targeted replacement mice. *Sci. Rep.*, 2014; 4: 3754. doi: 10.1038/srep03754
14. Perkins M., Wolf A.B., Chavira B., Shonebarger D., Meckel J.P., Leung L., Ballina L., Ly S., Saini A., Jones T.B., Vallejo J., Jentarra G., Valla J. Altered Energy Metabolism Pathways in the Posterior Cingulate in Young Adult Apolipoprotein E $\epsilon 4$ Carriers. *J. Alzheimers Dis.*, 2016; 53 (1): 95–106. doi: 10.3233/JAD-151205
15. Johnson L.A., Torres E.R., Impey S., Stevens J.F., Raber J. Apolipoprotein E4 and Insulin Resistance Interact to Impair Cognition and Alter the Epigenome and Metabolome. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 43701. doi: 10.1038/srep43701
16. Dallongeville J., Lussier-Cacan S., Davignon J. Modulation of plasma triglyceride levels by apoE phenotype: a meta-analysis. *J. Lipid Res.*, 1992; 33 (4): 447–454.
17. Lozupone M., Imbimbo B.P., Balducci C. et al. Does the imbalance in the apolipoprotein E isoforms underlie the pathophysiological process of sporadic Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement.*, 2023; 19 (1): 353–368. doi: 10.1002/alz.12728
18. Григорьева И.Н., Ямлиханова А.Ю. Частота сочетания желчнокаменной болезни и сахарного диабета. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2011; 4: 99–102. [Grigor'eva I.N., Yamlihanova A.Yu. The incidence of gallstone disease and diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2011; 4: 99–102. (In Russ.)]
19. Aune D., Vatten L.J. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J. Diabetes Complicat.*, 2016; 30 (2): 368–373. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.012
20. Yuan S., Gill D., Giovannucci E.L., Larsson S.C. Obesity, Type 2 Diabetes, Lifestyle Factors, and

- Risk of Gallstone Disease: A Mendelian Randomization Investigation. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022; 20 (3): e529–e537. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.034
21. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Частота гипергликемии и полиморфизм генов *TNF* и *TP53* у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы. *Сахарный диабет*, 2021; 24 (6): 511–520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12439> [Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Gurajeva A.A., Maximov V.N. Frequency of hyperglycemia and polymorphism of *TNF* and *TP53* genes in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer. *Diabetes Mellitus*, 2021; 24 (6): 511–520. (In Russ.)].
22. di Ciaula A., Wang D.Q., Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2018; 34 (2): 71–80. doi: 10.1097/MOG.0000000000000423
23. van Erpecum K.J., van Berge-henegouwen G.P., Eckhardt E.R. et al. Cholesterol crystallization in human gallbladder bile: relation to gallstone number, bile composition, and apolipoprotein E4 isoform. *Hepatology*, 1998; 27: 1508–1516. doi: 10.1002/hep.510270607
24. 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
25. 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
26. Portincasa P., van Erpecum K.J., van de Meerberg P.C., Dallinga-Thie G.M., de Bruin T.W., van Berge-Henegouwen G.P. Apolipoprotein E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Hepatology*, 1996; 24 (3): 580–587. doi: 10.1002/hep.510240320
27. Bertomeu A., Ros E., Zambón 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
28. Miettinen T.A. Impact of apo E phenotype on the regulation of cholesterol metabolism. *Ann. Med.*, 1991; 23 (2): 181–186. doi: 10.3109/07853899109148045
29. Li L., Qiao X., Wang X., Liu D., Xue Q., Han L., Dai F., Ma G., Yang Z., Zhang T., Yang S., Cai S., Gao M., Yang J. The association between apolipoprotein E and gallstone disease: an updated meta-analysis. *BMC Med. Genet.*, 2019; 20 (1): 109. doi: 10.1186/s12881-019-0843-6
30. 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
31. 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.
32. Sánchez-Cuén J., Aguilar-Medina M., Arámbula-Meraz E. et al. *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
33. Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., Pitt H.A. Gallstones: genetics versus environment. *Ann. Surg.*, 2002; 235 (6): 842–849. doi: 10.1097/00000658-200206000-00012
34. 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; 7 (9): e45849. doi: 10.1371/journal.pone.0045849
35. Niemi M., Kervinen K., Rantala A., Kauma H., Paivansalo M. et al. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut*, 1999; 44 (4): 557–562. doi: 10.1136/gut.44.4.557
36. Lin Q.Y., Du J.P., Zhang M.Y., Yao Y.G., Li L. Effect of apolipoprotein E gene Hha I restricting fragment length polymorphism on serum lipids in cholelithiasis. *World J. Gastroenterol.*, 1999; 5 (3): 228–230. doi: 10.3748/wjg.v5.i3.228
37. Ko C.W., Beresford S.A., Alderman B., Jarvik G.P., Schulte S.J. Apolipoprotein E genotype and the risk of gallbladder disease in pregnancy. *Hepatology*, 2000; 31 (1): 18–23. doi: 10.1002/hep.510310105
38. Jiang Z.Y., Han T.Q., Suo G.J., Feng D.X., Chen S., Cai X.X., Jiang Z.H., Shang J., Zhang Y., Jiang Y., Zhang S.D. Polymorphisms at cholesterol 7 α -hydroxylase, apolipoproteins B and E and low density lipoprotein receptor genes in patients with gallbladder stone disease. *World J. Gastroenterol.*, 2004; 10 (10): 1508–1512. doi: 10.3748/wjg.v10.i10.1508
39. Dixit M., Choudhuri G., Mittal B. Association of APOE-C1 gene cluster polymorphisms with gallstone disease. *Dig. Liver Dis.*, 2006; 38 (6): 397–403. doi: 10.1016/j.dld.2006.02.005
40. 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; 2011: 896360. doi: 10.1155/2011/896360
41. 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.x
42. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Тихонов А.В. и др. Генетические аспекты заболеваний органов пищеварения. Часть I. *Терапевт. арх.*, 2010; 82 (2): 62–66. [Grigor'eva I.N., Nikitenko T.M., Tihonov A.V. et al. Genetic aspects of diseases of the digestive system. Part I. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2010; 82 (2): 62–66. (In Russ.)]
43. Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Максимов В.Н. Некоторые общие гены-кандидаты в патогенезе артериальной гипертензии и желчнокаменной

- болезни. *Атеросклероз*, 2014; 10 (2): 43–50. [Lebedeva M.S., Grigor'eva I.N., Maximov V.N. Some common candidate genes in arterial hypertension and gallstone disease pathogenesis. *Atherosclerosis*, 2014; 10 (2): 43–50. (In Russ.)]
44. Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н. и др. Полиморфизм кодирующей части гена *APOE* и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни. *Вестн. НГУ*, 2011; 9 (1): 93–98. [Grigor'eva I.N., Slobodchikova M.A., Maximov V.N. et al. Polymorphism of the coding part of the *APOE* gene and bile lithogenicity in individuals with a hereditary burden of cholelithiasis. *Vestnik NSU*, 2011; 9 (1): 93–98. (In Russ.)]
45. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Шахтшнейдер Е.В. и др. Полиморфизм гена *APOE* и литогенность желчи у женщин с желчнокаменной болезнью. *Эксперим. клин. гастроэнтерология*, 2009; 8: 56–60. [Grigor'eva I.N., Nikitenko T.M., Shahtshneider E.V. et al. *APOE* gene polymorphism and bile lithogenicity in women with cholelithiasis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2009; 8: 56–60. (In Russ.)]
46. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Ямлиханова А.Ю. и др. Полиморфизм генов *APOE*, *IL-1β* и *TNF-α* и клинические особенности течения желчнокаменной болезни у женщин в сочетании с метаболическим синдромом. *Вестн. НГУ*, 2013; 2: 69–65. [Grigor'eva I.N., Logvinenko E.V., Yamlihanova A.Yu. et al. Polymorphism of *APOE*, *IL-1β* and *TNF-α* genes and clinical features of cholelithiasis in women in combination with metabolic syndrome. *Vestnik NSU*, 2013; 2: 69–65. (In Russ.)]
47. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Веревкин Е.Г., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин. *Эксперим. клин. гастроэнтерология*, 2019; 165 (5): 91–96. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96 [Grigor'eva I.N., Logvinenko E.V., Verevkin E.G., Suvorova T.S., Tov N.L. Clinical features, nutrition and prevention of gallstone disease in combination with metabolic syndrome in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2019; 165 (5): 91–96. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96]
48. Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Максимов В.Н. Липидный профиль, артериальное давление, качество жизни и клинические особенности течения желчнокаменной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. *Атеросклероз*, 2015; 11 (3): 56–62. [Lebedeva M.S., Grigor'eva I.N., Maximov V.N. Lipid profile, blood pressure, quality of life and clinical features of cholelithiasis in combination with arterial hypertension. *Atherosclerosis*, 2015; 11 (3): 56–62. (In Russ.)]
49. Errera F.I., Silva M.E., Yeh E. et al. Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2006; 39 (7): 883–888. doi: 10.1590/S0100-879X2006000700005
50. Anthopoulos P.G., Hamodrakas S.J., Bagos P.G. Apolipoprotein E polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis of 30 studies including 5423 cases and 8197 controls. *Mol. Genet. Metab.*, 2010; 100 (3): 283–291. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.03.008
51. Chaudhary R., Likidilid A., Peerapatdit T. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism: effects on plasma lipids and risk of type 2 diabetes and coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012; 11: 36. doi: 10.1186/1475-2840-11-36
52. Yin Y.W., Qiao L., Sun Q.Q. et al. Influence of apolipoprotein E gene polymorphism on development of type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population: a meta-analysis of 29 studies. *Metabolism*, 2014; 63 (4): 532–541. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.008
53. Gao C., Fu X., Chu Q., Li J., Shu G. Relationship Between the ApoE Gene Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus Complications. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2021; 25 (2): 111–115. doi: 10.1089/gtmb.2020.0130
54. 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
55. Srirojnopkun C., Kietrungwilaikul K., Boonsong K., Thongpoonkaew J., Jeendum 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
56. El-Lebedy D., Raslan H.M., Mohammed A.M. Apolipoprotein E gene polymorphism and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2016; 15: 12. doi: 10.1186/s12933-016-0329-1
57. Hedrick C.C., Thorpe S.R., Fu M.X. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia*, 2000; 43 (3): 312–320. doi: 10.1007/s001250050049
58. Bennet A.M., di Angelantonio E., Ye Z., et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*, 2007; 298 (11): 1300–1311. doi: 10.1001/jama.298.11.1300
59. Inamdar P.A., Kelkar S.M., Devasagayam T.P., Bapat M.M. Apolipoprotein E polymorphism in non-insulin-dependent diabetics of Mumbai, India and its effect on plasma lipids and lipoproteins. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2000; 47 (3): 217–223. doi: 10.1016/s0168-8227(99)00126-6
60. Profenno L.A., Faraone S.V. Diabetes and overweight associate with non-APOE4 genotype in an Alzheimer's disease population. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2008; 147B (6): 822–829. doi: 10.1002/ajmg.b.30694
61. Kuhel D.G., Konaniah E.S., Basford J.E. et al. Apolipoprotein E2 accentuates postprandial inflammation and diet-induced obesity to promote hyperinsulinemia in mice. *Diabetes*, 2013; 62 (2): 382–391. doi: 10.2337/db12-0390
62. Scuteri A., Najjar S.S., Muller D., Andres R., Morrell C.H., Zonderman A.B. et al. apoE4 allele and the natural history of cardiovascular risk factors. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005; 289: E322–E327. doi: 10.1152/ajpendo.00408.2004
63. Elousa R., Demissie S., Cupples L.A., Meigs J.B., Wilson P.W.F., Schaefer E.J. et al. Obesity modulates

- the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. *Obesity Res.*, 2003; 11 (12): 1502–1508. doi: 10.1038/oby.2003.201
64. Hofmann S.M., Perez-Tilve D., Greer T.M., Coburn B.A., Grant E., Basford J.E. et al. Defective lipid delivery modulates glucose tolerance and metabolic response to diet in apolipoprotein E deficient mice. *Diabetes*, 2008; 57 (1): 5–12. doi: 10.2337/db07-0403
65. Grigor'eva I., Romanova T., Naumova N. et al. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. *J. Pers. Med.*, 2021; 11 (4): 294. doi: 10.3390/jpm11040294
66. Rocca W.A., Mielke M.M., Vemuri P., Miller V.M. Sex and gender differences in the causes of dementia: a narrative review. *Maturitas*, 2014; 79 (2): 196–201. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.008

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744. Scopus Author ID: 7004630757. Web of Science Researcher ID AAF-9998-2020. SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

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

Information about authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744. Scopus Author ID: 7004630757. Web of Science Researcher ID AAF-9998-2020. SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: igrigorieva@ngs.ru

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

Статья поступила 31.01.2023
После доработки 08.02.2023
Принята к печати 15.02.2023

Received 31.01.2023
Revision received 08.02.2023
Accepted 15.02.2023

