

Полиморфизм гена Аро Е у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными расстройствами

И.Б. Зуева¹, А.С. Улитина^{1,2}, Д.Н. Гораб^{2,3}, М.В. Москаленко⁴, М.В. Дубина^{2,3}

¹ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»

Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ, отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский академический университет, научно-образовательный центр нанотехнологий Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

биолого-почвенный факультет, кафедра генетики и селекции, Санкт-Петербург, Россия

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных с инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Улитина А.С. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ; Гораб Д.Н. — научный сотрудник Санкт-Петербургского академического университета, научно-образовательного центра нанотехнологий Российской академии наук; Москаленко М.В. — кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры генетики и селекции биолого-почвенного факультета ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Дубина М.В. — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, начальник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Цель исследования — определение частот аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом гена Аро Е у лиц с метаболическим синдромом (МС) и когнитивными нарушениями (КН). **Материалы и методы.** Обследованы 54 человека с использованием антропометрии, биохимического анализа крови (глюкоза, липидный спектр), молекулярно-генетического анализа (полимеразная цепная реакция, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) и нейропсихологических тестов. **Выводы.** Аллельный вариант ε4 гена Аро Е является неблагоприятным фактором, способствующим развитию КН, депрессии, тревожных расстройств. Носительство аллеля ε2 является протективным фактором в отношении развития депрессии.

Ключевые слова: Аро Е, когнитивные нарушения, метаболический синдром.

Apo E gene polymorphism in patients with metabolic syndrome and cognitive disorders

I.B. Zueva¹, A.S. Ulitina^{1,2}, D.N. Ghorab^{2,3}, M.V. Moskalenko⁴, M.V. Dubina^{2,3}

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov St Petersburg State Medical University, Department of Molecular, Genetic and Nanobiological Technologies, St Petersburg, Russia

³St Petersburg State Academic University, Nanotechnology Research and Education Centre of Russian Academy of Sciences, St Petersburg, Russia

⁴St Petersburg State University, Department of Genetics and Selection, Faculty of Biology and Soil Science, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 496–86–00. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina B. Zueva, MD, PhD, the Chief of the Cardiology Department № 1 of Myocardial Infarction at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To determine allelic variants frequencies caused by Apo E polymorphism in patients with metabolic syndrome and cognitive dysfunction (CD). **Design and methods.** 54 participants had undergone anthropometric measurements, blood examination (glucose, cholesterol and triglycerides), molecular genetic analysis (polymerase chain reaction, restriction fragments length polymorphism) and neuropsychological tests. **Results.** Allelic variant $\epsilon 4$ of Apo E is an unfavourable factor contributing to the development of CD, depression, anxiety disorders. Allelic variant $\epsilon 2$ of Apo E is protective factor in relation to the development of depression.

Key words: Apo E, cognitive dysfunction, metabolic syndrome.

Статья поступила в редакцию: 07.08.12. и принята к печати: 22.08.12.

Введение

В последние годы увеличился интерес к сосудистым факторам риска, связанным с когнитивными нарушениями (КН) при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [1, 2]. Оба типа деменции имеют множественные факторы риска и связаны с развитием атеросклероза [3, 4], среди них — абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериальная гипертензия (АГ), гипергликемия, которые являются характерными чертами МС [5–10].

Наряду с поиском патогенетических механизмов развития когнитивных расстройств у пациентов с МС, в литературе обсуждается вклад генетических факторов в развитие КН у данной категории больных.

Аполипопротеин Е представляет полиморфный гликопротеид, который регулирует связывание липидных частиц со специфическими липопротеиновыми рецепторами. Он синтезируется преимущественно в печени, но также в больших количествах экспрессирован в головном мозге, где является главным медиатором транспорта холестерина и липидов, так как это имеет принципиальное значение для поддержания целостности мембран и репаративных процессов [11].

Известны 3 аллеля гена аполипопротеина Е — $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Аллель $\epsilon 4$ является независимым фактором риска болезни Альцгеймера, а также ассоциирован с более высокой концентрацией общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови, развитием атеросклеротического процесса и ишемической болезни сердца (ИБС) [12–18]. При этом у носителей $\epsilon 4$ аллеля риск развития ИБС в 1,4 раза выше, по сравнению с носителями аллеля $\epsilon 3$ [13].

Несмотря на ряд исследований, в которых было продемонстрировано, что наличие Apo $\epsilon 4$ аллеля ассоциировано со снижением когнитивного уровня,

в работах других авторов не отмечалось данной связи, особенно если пациенты с деменцией были исключены из исследования [19–25].

Цель исследования — определение частот аллельных вариантов, обусловленных полиморфизмом гена Apo E у лиц с МС и КН.

Материалы и методы

Обследовано 54 жителя России, 29 мужчин и 25 женщин, в возрасте 35–55 лет (средний возраст — $46,1 \pm 5,3$ года), европеоидов, не связанных узами родства и подписавших информированное согласие на участие. Высшее образование было у 48 (87,3 %) лиц. Участники были разделены на 4 сопоставимые по полу и возрасту группы: 1) с МС и КН — 18 лиц (33,3 %); 2) с МС без КН — 11 лиц (20,4 %); 3) с КН без МС — 12 лиц (22,2 %); 4) контрольная группа без МС и без КН — 13 лиц (24,1 %). Всем участникам проводились измерения роста и окружности талии (ОТ), бедер (ОБ), шеи (ОШ). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²) [26]; ожирение диагностировали при ИМТ $30 \geq$ кг/м². Измерение артериального давления (АД) выполняли трижды, с интервалом в 2 минуты, сидя, после 5 минут покоя. Глюкоза в плазме и показатели липидного спектра определяли на анализаторе «ARCHITECT C8000» (Германия) реактивами «Abbott» (Германия). Нейropsychологическое тестирование проводилось четырежды: при включении в исследование и в конце 1-го, 2-го и 3-го годов наблюдения. Использовались тесты: «10 слов по Лурии», «рисование часов»; FAB (оценка лобной дисфункции); CFQ (оценка субъективных жалоб на нарушение памяти и внимания); HADS (оценка уровня тревоги и депрессии); MMSE (Mini-Mental State Examination, оценка психического статуса).

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов венозной крови с

помощью «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega», США). Аллели выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводили в термоциклере «Терцик» («ДНК-технология», Россия) на реактивах «Promega» (США), в 25 мкл смеси, содержащей: 5 мкл буфера (кат. номер M890A); 2,5 мкл смеси нуклеозидтрифосфатов (кат. номер U151B); 2 мкл $MgCl_2$ (кат. номер A351H); 0,3 мкл Таq-ДНК-полимеразы (кат. номер M829B). В реакционную смесь добавляли по 0,5 мкл (3 пМ) каждого праймера: F — GCACGGCTGTCCAAGGAGCTGCAG; R — GGCGCTCGCGGATGGCGCTGAG и амплифицировали фрагмент ДНК длиной 272 пары нуклеотидов (п.н.). Режим ПЦР: предварительная денатурация — 95 °C, 4 мин.; цикл амплификации (95 °C, 30 сек); заключительный синтез — 68,2 °C, 30 сек. Продукты ПЦР и ферментативного гидролиза подвергали электрофоретическому разделению в 6%-м полиакриламидном геле (ПААГ) в трис-боратном буфере (трис 89 мМ, борная кислота 89 мМ, ЭДТА 2 мМ). Фрагменты ДНК в составе ПААГ окрашивали в водном растворе этидия бромидом (0,5 мкг/мл) и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью аппаратов «TCM-220M» и «DocPrint» («Vilber Lourmat», Франция).

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Статистически значимым уровнем p считали 0,050; значения p от 0,050 до 0,100 расценивали как тенденцию. Переменные, удовлетворяющие критерию нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка), сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента и дисперсионного анализа ANOVA, и представляли в виде « $M \pm m$ », где M — среднее арифметическое, m — среднее квадратичное отклонение. В остальных случаях использовали непараметрические методы — критерий Манна-Уитни и критерий Крускала-Уоллиса, переменные представляли в виде « $Me (Q25; Q75)$ », где Me — медиана, $Q25$ и $Q75$ — квартили. Для сравнения частот генотипов и аллелей использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Корреляции оценивали по Спирману. Отношение шансов (odds ratio, OR) рассчитывали с 95%-м доверительным интервалом по формуле $OR = a \times d / b \times c$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный аллель соответственно; c и d — количество лиц контрольной группы, имеющих и не имеющих мутантный аллель соответственно. Если одно из значений формулы равнялось 0, то использовалась формула: $OR = (a+0,5)(d+0,5) / (b+0,5)(c+0,5)$.

Результаты

Среди всех обследованных ($n = 54$) распределение генотипов Apo E оказалось следующим: 38 (70,4 %) пациентов были гомозиготами по аллелю $\epsilon 3$ (генотип $\epsilon 3\epsilon 3$) и 1 (1,8 %) — по аллелю $\epsilon 4$, 9 (16,7%), 6 (11,1 %) были гетерозиготами — $\epsilon 3\epsilon 4$ и $\epsilon 2\epsilon 3$ соответственно (табл. 1).

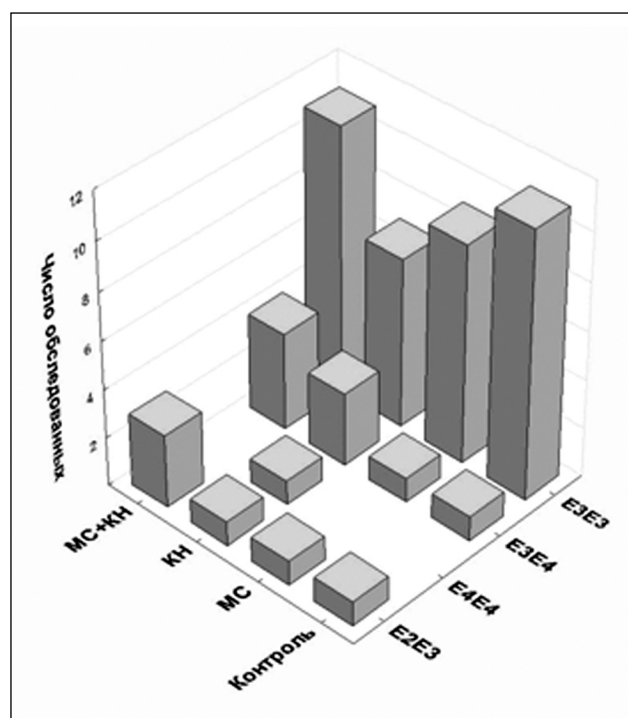
Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ Apo E

Генотип	Количество обследованных	%
$\epsilon 3\epsilon 3$	38	70,4
$\epsilon 3\epsilon 4$	9	16,7
$\epsilon 4\epsilon 4$	1	1,8
$\epsilon 2\epsilon 3$	6	11,1

В 1-й, 2-й и 4-й группе пациентов не встречался генотип $\epsilon 4\epsilon 4$ (рис. 1). Генотип $\epsilon 3\epsilon 4$ преобладал в группах с КН как с МС, так и без него.

Рисунок 1. Распределение генотипов и аллелей Apo E в обследованных группах



Примечание: МС — метаболический синдром; КН — когнитивные нарушения.

В обследованной выборке носительство аллеля $\epsilon 4$ (генотипы $\epsilon 3\epsilon 4$ и $\epsilon 4\epsilon 4$) на уровне тенденций было ассоциировано с наличием КН ($p = 0,079$) (табл. 2).

Таблица 2

АССОЦИИИ ГЕНОТИПОВ ПО ГЕНУ Аро Е С НАЛИЧИЕМ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
И ХОЛЕСТЕРИНОМ ЛИПОПРОТЕИНОВ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

показатель	Генотипы по гену АроЕ				p
	ε3ε3 [1] n = 38	ε3ε4 [2] n = 9	ε4ε4 [3] n = 1	ε2ε3 [4] n = 6	
% лиц с КН	47,4	77,8	100,0	66,7	p = 0,079* 1 vs (2 + 3), p = 0,067
% лиц с повышен- ным ХС ЛПОНП	13,2	44,4	0	33,3	p = 0,061** 1 vs (2 + 3), p = 0,075 1 vs 2, p = 0,054

Примечание: КН — когнитивные нарушения; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; * — различие распределений генотипов в двух подгруппах — с наличием и без наличия когнитивного дефицита; ** — различие распределений генотипов в двух подгруппах: с наличием и без наличия повышения ХС ЛПОНП.

В проведенном нами исследовании носительство аллеля ε4 (генотипы ε3ε4 и ε4ε4) на уровне тенденций ассоциировано с повышением холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) (p = 0,061).

В подгруппе с наличием КН по сравнению с подгруппой без КН частота аллеля ε3 была ниже (0,916 и 0,783; p = 0,050), а частота аллеля ε4 — выше (0,042 и 0,150; p = 0,060).

Носители генотипа ε3ε4 имели более высокий уровень депрессии и тенденцию к более высокому уровню тревоги, чем носители генотипа ε2ε3 (p = 0,061). У носителей генотипа ε2ε3 результаты теста HADS-депрессия были ниже, чем среди всех остальных обследованных пациентов (p = 0,025) на протяжении всего трехлетнего периода наблюдения.

У носителей генотипа ε3ε4 отмечена тенденция к более быстрому снижению результатов теста «рисования часов» на 2-м году наблюдения по сравнению с носителями генотипа ε3ε3 (p = 0,065).

Обсуждение

Аполипопротеин Е является гликопротеином, который играет фундаментальную роль в метаболизме липидов. Аро Е участвует в клиренсе хиломикронов и ЛПОНП в качестве лиганда для рецепторов ЛПНП [27]. Аро Е ген локализуется в 19-й хромосоме и состоит из трех аллелей (ε2, ε3, ε4), что дает шесть различных генотипов (ε2/2, ε2/3, ε2/4, ε3/3, ε3/4 и ε4/4) [27]. Аллель ε3 отличается от ε2 замещением аминокислоты аргинина на цистеин в 158, тогда как ε4 отличается от ε3 заменой аргинина на цистеин в 112 кодоне [28–30]. В ряде исследований было показано, что наличие ε4 аллеля

ассоциируется с увеличением уровня ХС ЛПНП, тогда как присутствие ε2 аллеля — со снижением ХС ЛПНП [31].

Medina-Urrutia A.X. и соавторы (2004) продемонстрировали ассоциацию между ε4 аллелем Аро Е полиморфизма и высокой концентрацией триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП и низким уровнем ХС ЛПВП. Shu Liang и соавторы (2009), обследуя 168 здоровых человек, показали ассоциацию между ε4 аллелем и увеличением ТГ и ХС ЛПНП [32]. Однако уровень ХС ЛПВП не был связан с генетическим вариантом Аро Е. В 2000 году F.M. de-Andrade и соавторы в Бразильской популяции описали ассоциацию между ε4 аллелем и высоким уровнем ТГ и ХС ЛПНП только у женщин [33]. В проведенном нами исследовании носительство аллеля ε4 (генотипы ε3ε4 и ε4ε4) на уровне тенденции ассоциировано с повышением ХС ЛПОНП (p = 0,061). Ассоциации с концентрацией ТГ и ХС ЛПВП получено не было. Возможно, это обусловлено небольшим количеством пациентов, включенных в наше исследование. Mendes-Lana A. и соавторы (2007) показали, что у носителей ε4 аллеля увеличивается риск дислипидемии по сравнению с носителями ε2 аллеля [34]. Однако De Franca E. и соавторы (2004) не продемонстрировали ассоциации между ε4 аллелем и увеличением ТГ и ХС ЛПНП у здоровых детей, что позволило предположить, что данный эффект зависит от возраста [35]. Возможно, отсутствие в нашем исследовании ассоциации между ε4 аллелем и уровнем ТГ, ХС ЛПНП также связано с включением пациентов среднего возраста.

Хотя в ряде работ показана ассоциация между Аро Е полиморфизмом и сердечно-сосудистым риском, в некоторых исследованиях отсутствует

данная связь [36–39]. В настоящее время нет единого мнения об ассоциации между Аро Е полиморфизмом и ожирением. Сагто М.М. и соавторы (2007) выявили, что пациенты с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) преобладают в группе с $\epsilon 4$ аллелем [40]. В других исследованиях такой ассоциации получено не было [41]. В нашем исследовании мы также не обнаружили ассоциации ожирения с носительством $\epsilon 4$ аллеля.

Как известно, у Аро- $\epsilon 4$ носителей отмечается повышенный риск болезни Альцгеймера [42, 43]. Возможно, что Аро- $\epsilon 4$ аллель также связан с более быстрым развитием возрастных когнитивных расстройств. В различных исследованиях, в том числе и у недементных больных, выявлялось влияние Аро- $\epsilon 4$ на память, скорость передачи информации и другие аспекты когнитивных функций [44–52]. В то же время ряд авторов находил аналогичные результаты только у женщин [53, 54]. Некоторые исследователи не отмечали ассоциации между Аро Е полиморфизмом и КН независимо от пола [55–57]. Zhao J.H. и соавторы (2005) в исследовании Whitehall II longitudinal study показали, что в среднем возрасте Аро- $\epsilon 4$ практически не влияет на развитие когнитивного дефицита [25]. Согласно данным Christensen H. и соавторов (2008), ассоциация Аро Е генотипа и когнитивного дефицита отмечается в диапазоне 65–69 лет [58]. Некоторыми исследователями было высказано предположение, что влияние Аро Е на когнитивные функции может быть обусловлено другими сердечно-сосудистыми факторами риска [59, 60]. Так, в нашем исследовании отмечалась ассоциация между носительством аллеля $\epsilon 4$ и ХС ЛПОНП, что могло повлиять на развитие КН.

В связи с обследованием пациентов с легкими КН имеет значение применение чувствительных тестов для определения когнитивной нагрузки. В большинстве ранее проведенных исследований применяли в основном тест MMSE [61, 62]. В нашей работе была использована целая батарея тестов, позволяющая повысить чувствительность нейропсихологического тестирования. В результате выявлена ассоциация КН с полиморфизмом гена Аро Е. В подгруппе с наличием КН по сравнению с подгруппой без КН частота аллеля $\epsilon 3$ была ниже (0,916 и 0,783; $p = 0,050$), а частота аллеля $\epsilon 4$ — выше (0,042 и 0,150; $p = 0,060$).

Известно, что АГ является фактором риска инсульта, немого инфаркта головного мозга, атеросклероза [63]. Аро- $\epsilon 4$ ассоциирован с увеличением атрофии головного мозга, изменением мозгового кровотока и метаболизмом глюкозы, однако механизм этих изменений до сих пор не ясен. Хотя в

некоторых исследованиях показано, что ассоциация между сосудистыми изменениями и деменцией может быть опосредована Аро- $\epsilon 4$, в других работах этого продемонстрировано не было [64–67]. В проведенном нами исследовании также не была выявлена ассоциация между АГ и полиморфизмом гена АроЕ.

В наше исследование не включались пациенты со значимой тревогой и депрессией. Однако показано, что носители генотипа $\epsilon 3\epsilon 4$ имели более высокий результат теста HADS по депрессии и тенденцию к более высокому параметру тревоги, чем носители генотипа $\epsilon 2\epsilon 3$ ($p = 0,061$). У носителей генотипа $\epsilon 2\epsilon 3$ результат теста по депрессии был ниже, чем среди всех остальных обследованных пациентов ($p = 0,025$). Ранее проводимые исследования в этом направлении имеют противоречивые результаты. García-Peña C. и соавторы в 2010 году обследовали пациентов старше 60 лет без депрессии или с минимальными ее проявлениями. Исследователи не отмечали ассоциации между полиморфизмом гена Аро Е и депрессией, тревогой [68]. В проведенном в Финляндии в 2008 году исследовании Cardiovascular Risk in Young Finns Study, в которое были включены 660 пациентов в возрасте (24–39 лет), также не было выявлено ассоциации полиморфизма гена Аро Е с депрессией [69]. В ряде исследований отмечена ассоциация между Аро Е генотипом и депрессией, тревогой на поздней стадии болезни Альцгеймера [70]. Возможно, полученные нами результаты обусловлены включением в исследование пациентов средней возрастной группы, в то время как в предшествующих работах пациенты были молодого или пожилого возраста [42, 43, 58]. С другой стороны, для определения уровня тревоги и депрессии авторы применяли различные тесты и шкалы (Short Anxiety Screening Test, Beck's Depression Inventory), что могло предопределить полученный нами результат. По-видимому, носительство аллеля $\epsilon 2$ может являться протективным фактором в отношении депрессии, в то время как носительство аллеля $\epsilon 4$ способствует развитию тревожных расстройств и депрессии. Полученные нами данные требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Носительство аллеля $\epsilon 4$ является неблагоприятным фактором, способствующим развитию КН, депрессии, тревожных расстройств, а также повышению ХС ЛПОНП.

2. Носительство аллеля $\epsilon 2$ является протективным фактором в отношении развития депрессии.

**Конфликт интересов. Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.**

Литература

1. Peila R., White L.R., Masaki K., Petrovitch H., Launer L.J. Reducing the risk of dementia: Efficacy of long-term treatment of hypertension // *Stroke*. — 2006. — Vol. 37. — P. 1165–1170.
2. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста // *Артериальная гипертензия*. — 2011. — Т. 17, № 5. — С. 432–441. / Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanec E.L. et al. Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle age individuals // *Arterial hypertension*. — 2011. — Vol. 17, № 5. — P. 432–440 [Russian].
3. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia // *J. Neurol. Sci.* — 2002. — Vol. 203–204. — P. 29–34.
4. Launer L.J. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: Epidemiologic evidence // *Ageing Res. Rev.* — 2002. — Vol. 1, № 1. — P. 61–67.
5. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 285, № 19. — P. 2486–2497.
6. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation*. — 2005. — Vol. 112, № 17. — P. 2735–2752.
7. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 4. — P. 414–419.
8. Laaksonen D.E., Lakka H.M., Niskanen L.K., Kaplan G.A., Salonen J.T., Lakka T.A. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 156, № 11. — P. 1070–1077.
9. Elias M.F., Sullivan L.M., D'Agostino R.B. et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35, № 2. — P. 404–409.
10. Kivipelto M., Ngandu T., Fratiglioni L. et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62, № 10. — P. 1556–1560.
11. Poirier J. Apolipoprotein E in animal models of CNS injury and in Alzheimer's disease // *Trends. Neurosci.* — 1994. — Vol. 17, № 12. — P. 525–530.
12. Strittmatter W.J., Saunders A.M., Schmechel D. et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90, № 17. — P. 1977–1981.
13. Davignon J., Gregg R.E., Sing S.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis // *Arteriosclerosis*. — 1988. — Vol. 8, № 1. — P. 1–21.
14. Terry J.G., Howard G., Mercuri M., Bond M.G., Crouse J.R. 3rd. Apolipoprotein E polymorphism is associated with segment-specific extracranial carotid artery intima-media thickening // *Stroke*. — 1996. — Vol. 27, № 10. — P. 155–175.
15. Vauhkonen I., Niskanen L., Rynanen M. et al. Divergent association of apolipoprotein E polymorphism with vascular disease in patients with NIDDM and control subjects // *Diabet. Med.* — 1997. — Vol. 14, № 9. — P. 748–756.
16. Cattin L., Fiscaro M., Tonizzo M. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and early carotid atherosclerosis defined by ultrasonography in asymptomatic adults // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1997. — Vol. 17, № 1. — P. 91–97.
17. Hannon O., Girerd X., Luong V. Association between the apolipoprotein E polymorphism and arterial wall thickness in asymptomatic adults // *J. Hypertens.* — 2000. — Vol. 18, № 4. — P. 431–436.
18. Hillen T., Nieczaj R., Munzmerg H. et al. Carotid atherosclerosis, vascular risk profile and mortality in a population-based sample of functionally healthy elderly subjects: the Berlin Ageing Study // *J. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 247, № 6. — P. 679–688.
19. Murphy G.M. The APOE epsilon4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community dwelling older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1998. — Vol. 46, № 12. — P. 1493–1498.
20. Yaffe K., Cauley J., Sands L., Browner W. Apolipoprotein E phenotype and cognitive decline in a prospective study of elderly community women // *Arch. Neurol.* — 1997. — Vol. 54, № 9. — P. 1110–1114.
21. Bunce D., Fratiglioni L., Small B.J., Winblad B., Bäckman L. APOE and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease and non-demented aging // *Neurology*. — 2004. — Vol. 63, № 5. — P. 816–821.
22. Pendleton N., Payton A., van den Boogerd E.H. et al. Apolipoprotein E genotype does not predict decline in intelligence in healthy older adults // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 324, № 1. — P. 74–76.
23. Small B.J., Graves A.B., McEvoy C.L., Crawford F.C., Mullan M., Mortimer J.A. Is APOE-ε4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? // *Neurology*. — 2000. — Vol. 54, № 11. — P. 2082–2088.
24. Wincock M., Letenneur L., Jacqmin-Gadda H., Dallongeville J., Amouyel P., Dartigues J.F. Longitudinal analysis of the effect of apolipoprotein E epsilon4 and education on cognitive performance in elderly subjects: the PAQUID study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 72, № 6. — P. 794–797.
25. Zhao J.H., Brunner E.J., Kumari M. et al. APOE polymorphism, socioeconomic status and cognitive function in mid-life-the Whitehall II longitudinal study // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* — 2005. — Vol. 40, № 7. — P. 557–563.
26. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Бабенко А.Ю. Эндокринология: Уч. для мед. ВУЗов. — Спб.: СпецЛит, 2004. — 398 с. / Blagoslonnaya Y.V., Shlyakhto E.V., Babenko A.U. Endocrinology. Textbook for medical schools. — St Petersburg: SpetsLit, 2004. — P. 398 [Russian].
27. Mahley R.W., Innerarity T.L., Rall S.C., Weisgraber K.H. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function // *J. Lipid Res.* — 1984. — Vol. 25, № 12. — P. 1277–1294.
28. Kolovou G., Damaskos D., Anagnostopoulou K., Cokkinos D.V. Apolipoprotein E gene polymorphism and gender // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 2009. — Vol. 39, № 2. — P. 120–133.
29. Scott J., Knott T.J., Shaw D.J., Brook J.D.: Localization of genes encoding apolipoproteins CI, CII, and E to the p13-cen region of human chromosome 19 // *Hum. Genet.* — 1985. — Vol. 71, № 2. — P. 144–146.
30. Weisgraber K.H., Rall S.C., Mahley R.W. Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms // *J. Biol. Chem.* — 1981. — Vol. 256, № 17. — P. 9077–9083.
31. Medina-Urrutia A.X., Cardoso-Saldana G.C., Zamora-Gonzalez J., Liria Y.K., Posadas-Romero C. Apolipoprotein E polymorphism is related to plasma lipids and apolipoproteins in Mexican adolescents // *Hum. Biol.* — 2004. — Vol. 76, № 4. —

P. 605–614.

32. Liang S., Pan M., Geng H.H. et al. Apolipoprotein E polymorphism in normal Han Chinese population: frequency and effect on lipid parameters // *Mol. Biol. Rep.* — 2009. — Vol. 36, № 6. — P. 1251–1256.

33. de-Andrade F.M., Larrandaburu M., Callegari-Jacques S.M., Gastaldo G., Hutz M.H. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2000. — Vol. 33, № 5. — P. 529–537.

34. Mendes-Lana A., Pena G.G., Freitas S.N. et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2007. — Vol. 40, № 1. — P. 49–56.

35. De Franca E., Alves J.G., Hutz M.H. Apolipoprotein E polymorphism and its association with serum lipid levels in Brazilian children // *Hum. Biol.* — 2004. — Vol. 76, № 2. — P. 267–275.

36. Saidi S., Slamia L.B., Ammou S.B., Mahjoub T., Almawi W.Y. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with ischemic stroke involving large-vessel disease and its relation to serum lipid levels // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2007. — Vol. 16, № 4. — P. 196–201.

37. Kumar P., Luthra K., Dwivedi M., Behl V.K., Pandey R.M., Misra A. Apolipoprotein E gene polymorphisms in patients with premature myocardial infarction: a case-controlled study in Asian Indians in North India // *Ann. Clin. Biochem.* — 2003. — Vol. 40, Pt. 4. — P. 382–387.

38. Pitsavos C., Choumerianou D.M., Skoumas J. et al. Apolipoprotein E polymorphism is not associated with lipid levels and coronary artery disease in Greek patients with familial hypercholesterolaemia // *Clin. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 5, № 4. — P. 196–201.

39. Gottlieb M.G., Schwanke C.H., Santos A.F., Jobim P.F., Mussel D.P., da Cruz I.B. Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population // *Genet. Mol. Res.* — 2005. — Vol. 4, № 4. — P. 691–703.

40. Carmo M. M., Lima F.L., Rodrigues M.O., Albergaria I., Fonseca A. Influence of the APOE genotypes in some atherosclerotic risk factors // *Acta Med. Port.* — 2008. — Vol. 21, № 5. — P. 433–440.

41. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Kostakou P. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and obesity status in middle-aged men with coronary heart disease // *In Vivo.* — 2009. — Vol. 23, № 1. — P. 33–39.

42. Rosenberg R.N. The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning. The 2000 Wartenberg lecture // *Neurology.* — 2000. — Vol. 54, № 11. — P. 2045–2054.

43. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. Association of apolipoprotein E allele e4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43, № 8. — P. 1467–1472.

44. Deary I.J., Whiteman M.C., Pattie A. et al. Cognitive change and the APOE e4 allele // *Nature.* — 2002. — Vol. 418, № 6901. — P. 932.

45. Dik M.G.C., Jonker M.D., Comijs H.C. Memory complaints and APOE-4 accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57, № 12. — P. 2217–2222.

46. Feskens E.J., Havekes L.M., Kalmijn S., de Knijff P., Launer L.J., Kromhout D. Apolipoprotein e4 allele and cognitive decline in elderly men // *Br. Med. J.* — 1994. — Vol. 309, № 6963. — P. 1202–1206.

47. Haan M.N., Shemanski L., Jagust W.J., Manolio T.A., Kuller L. The role of APOE e4 in modulating effects of other risk

factors for cognitive decline in elderly persons // *J. Am. Med. Assoc.* — 1999. — Vol. 282, № 1. — P. 40–46.

48. Helkala E.L., Koivisto K., Hanninen T. Memory function in human subjects with different apolipoprotein E phenotypes during a 3-year population-based study // *Neurosci. Lett.* — 1996. — Vol. 204, № 3. — P. 177–180.

49. Hofer S.M., Christensen H., Mackinnon A.J. Change in cognitive functioning associated with ApoE genotype in a community sample of older adults // *Psychol. Aging.* — 2002. — Vol. 17, № 2. — P. 194–208.

50. Hyman B.T., Gomez-Isla T., Briggs M. Apolipoprotein E and cognitive changes in an elderly population // *Ann. Neurol.* — 1996. — Vol. 40, № 1. — P. 55–66.

51. Mayeux R., Small S.A., Tang M.X. Memory performance in healthy elderly without Alzheimer's disease: effects of time and apolipoprotein-E // *Neurobiol. Ageing.* — 2001. — Vol. 22, № 4. — P. 683–689.

52. O'Hara R., Yesavage J.A., Kraemer H.C. The APOE-e4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community-dwelling adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1998. — Vol. 46, № 12. — P. 1493–1498.

53. Bartres-Faz D., Junco C., Moral P. Apolipoprotein E gender effects on cognitive performance in age associated memory impairment // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2002. — Vol. 14. — P. 80–83.

54. Mortensen E.L., Hogh P. A gender difference in the association between APOE genotype and age related cognitive decline // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57, № 1. — P. 89–95.

55. Juva K., Verkkoniemi A., Viramo P. APOE epsilon4 does not predict mortality, cognitive decline, or dementia in the oldest old // *Neurology.* — 2000. — Vol. 54, № 2. — P. 412–415.

56. Pendleton N., Payton A., van den Boogerd E.H. (2002) Apolipoprotein E genotype does not predict decline in intelligence in healthy older adults // *Neurosci. Lett.* — 2002. — Vol. 324, № 1. — P. 74–76.

57. Small B.J., Graves A.B., McEvoy C.L., Crawford F.C., Mullan M., Mortimer J.A. (2000) Is APOE-e4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? // *Neurology.* — 2000. — Vol. 54, № 11. — P. 2082–2088.

58. Christensen H., Batterham F.J., Mackinnon A.J. et al. The association of APOE genotype and cognitive decline in interaction with risk factors in a 65–69 year old community sample // *BMC Geriatrics.* — 2008. — Vol. 8. — P. 1–10.

59. Greenwood P.M., Sunderland T., Friz J.L., Parasuraman R. Genetics and visual attention: selective deficits in healthy adult carriers of the epsilon 4 allele of the apolipoprotein E gene // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2000. — Vol. 97, № 21. — P. 11661–11666.

60. Greenwood P.M., Lambert C., Sunderland T., Parasuraman R. Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study // *Neuropsychology.* — 2005. — Vol. 19, № 2. — P. 199–211.

61. Peskind E.R., Li G., Shofer J. et al. Age and apolipoprotein E4 allele effects on cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 in adults with normal cognition // *Arch. Neurol.* — 2006. — Vol. 63, № 7. — P. 936–939.

62. Albert M., Blacker D., Moss M.B., Tanzi R., McArdle J.J. Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment // *Neuropsychology.* — 2007. — Vol. 21, № 2. — P. 158–169.

63. Skoog I., Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease // *Neurol. Res.* — 2006. — Vol. 28. — P. 605–611.

64. Qiu C., Winblad B., Fastbom J., Fratiglioni L. Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD // *Neurology*. — 2003. — Vol. 61, № 5. — P. 655–660.
65. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51, № 4. — P. 1256–1262.
66. Hofman A., Ott A., Breteler M.M. et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study // *Lancet*. — 1997. — Vol. 349. — P. 151–154.
67. Slooter A.J., Tang M.X., van Duijn C.M. et al. Apolipoprotein E epsilon4 and the risk of dementia with stroke. A population-based investigation // *J. Am. Med. Assoc.* — 1997. — Vol. 277, № 9046. — P. 818–821.
68. García-Peña C., Juárez-Cedillo T., Cruz-Robles D. et al. Depressive symptoms and APOE polymorphisms in an elderly population-based sample // *Psychiatr. Genet.* — 2010. — Vol. 20, № 5. — P. 215–220.
69. Elovainio M., Puttonen S., Pulkki-Råback L. et al. Association of the apolipoprotein E gene, its promoter polymorphisms and haplotypes with depressive symptoms. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *Neuropsychobiology*. — 2008. — Vol. 58, № 2. — P. 91–96.
70. Mauricio M., O'Hara R., Yesavage J.A. et al. A longitudinal study of apolipoprotein-E genotype and depressive symptoms in community-dwelling older adults // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. — 2000. — Vol. 8, № 3. — P. 196–200.