

О.В. Калюжная, Т.А. Байрова, Л.В. Рычкова, Л.И. Колесникова

## РОЛЬ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА Е В РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ В ЕВРОПЕОИДНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

В работе изучена распространенность генотипов и аллелей полиморфного варианта  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена аполипопротеина Е в группе здоровых русских подростков, проживающих на территории Восточной Сибири. Из шести возможных генотипов:  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 2$ , – было обнаружено только пять, генотип  $\epsilon 2/\epsilon 2$  не встречался. Сравнительный анализ показателей липидного обмена между подростками-носителями разных генотипов изучаемого полиморфного локуса не выявил статически значимых различий по показателям липидного обмена.

**Ключевые слова:** аполипопротеин Е, генотип, русские, липиды, подростки

## ROLE OF $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ ALLELIC POLYMORPHISM OF APOLIPOPROTEIN E IN REGULATION OF LIPID PROFILE IN CAUCASIAN POPULATION OF EASTERN SIBERIA

O.V. Kalyuzhnaya, T.A. Bairova, L.V. Rychkova, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

We determined three isoforms of APOE protein differing by amino acid residues in 112 and 158 positions: apoE2 (112Cys, 158Cys), apoE3 (112Cys, 158Arg) and apoE4 (112Arg, 158Arg). Protein isoforms differed in the degree of effectiveness of protein interaction with the liver cell receptors during cholesterol transport. We studied the prevalence of genotypes and alleles of polymorphic variant  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  of apolipoprotein E gene in a group of healthy Russian adolescents living on a territory of Eastern Siberia (Irkutsk region). 73 healthy Russian adolescents (13–18 years) were included in the study. A biochemical analysis of blood lipids was carried out for each adolescent. We also genotyped the carriage of genotypes and alleles of polymorphic variant  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  of apolipoprotein E gene. In the study the most frequently met genotypes were:  $\epsilon 3/\epsilon 3$  in 57.5 % of cases, the genotype  $\epsilon 2/\epsilon 3$  – 16.4 %,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  – 19.2 %,  $\epsilon 2/\epsilon 4$  – 82.7 %,  $\epsilon 4/\epsilon 4$  – 4.1 %. APOE gene genotype distribution was consistent with Hardy – Weinberg equilibrium in the studied sample ( $p = 0.498$ ). The analysis of the allele and genotype distribution of polymorphic variants  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  of APOE gene, and comparison with the previous population-based data showed that the frequency of alleles and genotypes  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  APOE gene in the studied sample of adolescents corresponds to frequencies in the previously studied samples of the Caucasians. Comparison of lipid carriers between genotypes in the studied sample of adolescents showed no connection of genotypes with the level of blood lipid profile.

**Key words:** apolipoprotein E, genotype, Russian, lipids, teenagers

### ВЕДЕНИЕ

Аполипопротеин Е (АроЕ) – гликопротеин, участвующий в транспорте холестерина в крови, однако его основная роль заключается в активации ферментов печени – липаз и трансфераз (печёночная липаза и лецитинхолестеринацилтрансфераза). Кроме того, АроЕ регулирует транспорт холестерина крови в головном мозге (перенос холестерина от глиальных клеток до нейронов мозга), а также входит в состав липопротеинов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и остаточных компонентов хиломикрон, обеспечивает связывание всех этих липопротеидов с аполипопротеином В, Е-рецепторами, а также с рецепторами АроЕ. Установлено три изоформы белка АроЕ, различающиеся аминокислотными остатками в позиции 112 и 158: АроЕ2 (112Cys, 158Cys), АроЕ3 (112Cys, 158Arg) и АроЕ4 (112Arg, 158Arg). Изоформы белка отличаются степенью эффективности взаимодействия белка с рецепторами клеток печени при транспорте холестерина: изоформа АроЕ2 обладает повышенным сродством к рецептору, АроЕ3 – более низким, а АроЕ4 – пониженным. Аллель  $\epsilon 4$ , детерминируя низкое сродство АроЕ к рецептору, определяет накопление

проатерогенных фракций холестерина (ЛПОНП, ЛПНП), уровень которых повышается у носителей аллеля  $\epsilon 2$  к носителям аллеля  $\epsilon 4$ . Аллели  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$  считаются рисковыми в отношении таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт и др. [10, 11, 14]. Показано, что носительство рискованных аллелей полиморфных вариантов генов, кодирующих аполипопротеины, ассоциировано с повышением общего холестерина у подростков Восточной Сибири [1].

В изменчивости распространённости аллелей гена АроЕ прослеживается географическая закономерность: чем дальше на север, тем сильнее увеличивается доля аллеля  $\epsilon 4$  и сокращается доля  $\epsilon 3$ . У европейцев чаще встречается вариант  $\epsilon 3$ :  $\epsilon 3$  – 60–80 %,  $\epsilon 2$  – 7–20 %,  $\epsilon 4$  – 15–20 %. [7, 11, 20].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространённость генотипов и аллелей  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена аполипопротеина Е в популяционной выборке здоровых русских подростков, а также оценить взаимосвязь носительства различных генотипов гена АроЕ с показателями липидограммы.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Группу исследования составили подростки I–II групп здоровья русской национальности – 73 человека (44 мальчика и 29 девочек) в возрасте 13–18 лет (15,31 ± 1,34 лет). Этническую принадлежность каждого подростка определяли методом анкетирования с учётом указаний на национальную принадлежность предков до третьего поколения. Все участники исследования, их родители (или опекуны) были информированы о научной направленности исследований и дали своё согласие на участие в работе. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013).

Забор крови для биохимического исследования проводили утром натощак. Биохимический анализ липидного профиля включал определение триглицеридов (ТГ), общего холестерина крови (ХЛ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛ-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХЛ-ЛПНП и ХЛ-ЛПОНП), а также коэффициента атерогенности (КА). Определение уровня ОХ, ТГ, ХЛ-ЛПВП и ХЛ-ЛПОНП проводили на автоматическом фотометрическом анализаторе ВТС-330 (Испания) с помощью коммерческих наборов «Bio Systems» (Испания). Уровень ХЛ-ЛПНП и коэффициент атерогенности рассчитывали по формулам: ХЛ-ЛПНП = ХЛ – (ХЛ-ЛПВП + ТГ / 2,2); КА = (ХЛ – ХЛ-ЛПВП) / ХЛ-ЛПВП.

Для генетического типирования у каждого подростка из локтевой вены отбирали венозную кровь в вакуумные пробирки с 3%-й этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Из полученных образцов крови выделяли геномную ДНК сорбентным методом при помощи набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Полученные образцы ДНК хранили при –20 °С. Генотипирование полиморфизма ε2/ε3/ε4 гена *ApoE* проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) по методике, предложенной Дж.Е. Хиксоном с соавт. (1990), где специфическая эндорестриктаза расщепляет фрагмент ДНК (ПЦР-продукт) в зависимости от наличия или отсутствия сайта рестрикции (GCG↑C, аминокислота Arg), соответствующих 112 и 158 позициям полипептидной цепи. Амплификацию проводили в стандартной реакционной смеси общим объёмом 25 мкл, с использованием праймеров производства фирмы «Синтол»

(Россия). Последовательность прямого праймера: 5'-ACAGAATTTCGCCCCGGCCTGGTACAC-3'; обратного: 5'-TAAGCTTGGCACGGCTGTCCAAGGA-3'. ПЦР проводили по следующей программе амплификации: 95° – 5 мин; (95° – 1 мин, 60° – 1 мин, 72° – 2 мин) – 35 циклов; 72° – 10 мин. Продукт амплификации содержал фрагмент длиной 244 п. н. Рестрикцию продуктов амплификации проводили с помощью рестриктазы *Bst*ННI фирмы СибЭнзим (Россия), при 50°, в течение 2 часов. Электрофоретический анализ длин рестрикционных фрагментов проводили в 7%-м полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской геля бромистым этидием. Продукт амплификации с аллелем ε3 (112Cys и 158Arg) расщеплялся рестриктазой на фрагменты длиной 35, 48 и 91 п. н., продукт амплификации, содержащий аллель ε4 (112Arg и 158Arg), – на фрагменты длиной 19, 35, 48 и 72 п. н., продукт амплификации, содержащий аллель ε2 (112Cys и 158Cys) и не содержащий сайт рестрикции, не расщеплялся рестриктазой. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2007, пакета прикладных программ Statistica 6.0. Распределение генотипов исследованных аллельных полиморфизмов генов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга. Сравнения частот аллелей и генотипов внутри и между исследуемыми группами проводили с использованием критерия χ<sup>2</sup> Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Значимость различий между группами по биохимическим параметрам проверялась с помощью критерия Крускала – Уоллиса.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ**

В таблице 1 представлены результаты генотипирования по полиморфному маркеру ε2/ε3/ε4 гена *ApoE* в исследуемой группе подростков.

Из шести возможных генотипов (ε3/ε3, ε2/ε3, ε3/ε4, ε2/ε4, ε4/ε4, ε2/ε2) изучаемого полиморфного варианта было обнаружено только пять, генотип ε2/ε2 обнаружен не был. Наиболее часто встречался генотип ε3/ε3 – в 57,5 % случаев, генотип ε2/ε3 – в 16,4 %, ε3/ε4 – в 19,2 %, ε2/ε4 – в 82,7 %, ε4/ε4 – в 4,1 %. Распределение генотипов гена *ApoE* соответствовало равновесию Харди – Вайнберга в исследуемой выборке (p = 0,498).

Наиболее распространённым является аллель ε3, который идентифицирован в 75,3 % случаев. Проведён сравнительный анализ частот аллелей ε2, ε3 и ε4 в популяциях мира с собственными данными (табл. 2).

**Таблица 1**  
**Частота генотипов и аллелей полиморфизмов ε2/ε3/ε4 гена *ApoE* в исследуемой выборке подростков**

Генотипы, n (%)						Аллели, n (%)			Соответствие закону Харди – Вайнберга	
ε3/ε3	ε2/ε3	ε3/ε4	ε2/ε4	ε4/ε4	ε2/ε2	ε2	ε3	ε4	p	H <sub>e</sub> , %
42 (57,5)	12 (16,4)	14 (19,2)	2 (2,7)	3 (4,1)	–	14 (9,6)	110 (75,3)	22 (15,1)	0,498	ε3/ε3 – 56,76 ε2/ε3 – 14,45 ε3/ε4 – 22,71 ε2/ε4 – 2,89 ε4/ε4 – 2,27 ε2/ε2 – 0,92

Примечание. H<sub>e</sub> – ожидаемая гетерозиготность.

Таблица 2

Распространённость аллелей полиморфизма  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *ApoE* в популяциях мира

Популяция (численность выборки)	Аллели, %			Источник
	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$	
Иркутская область (русские) ( $n = 73$ )	9,6	75,3	15,1	Собственные данные
Кострома (русские) ( $n = 79$ )	13,0	72,8	13,9	[2]
Екатеринбург (русские) ( $n = 192$ )	7,3	78,1	14,5	[3]
Белоруссия ( $n = 110$ )	11,4	79,5	9,1	[2]
Англия ( $n = 158$ )	14,2	70,9	14,9	[18]
Финляндия ( $n = 70$ )	5,0	64,0*	31,0*	[13]
Аляска (эскимосы) ( $n = 127$ )	2,0*	78,7	19,3	[17]
Монголия (буряты) ( $n = 125$ )	3,2*	80,4	16,4	[19]
Канада (эскимосы) ( $n = 175$ )	1,0*	76,0	23,0	[9]
Иран ( $n = 129$ )	2,7*	91,1*	6,2*	[15]
Индия ( $n = 114$ )	6,1	85,1*	8,8	[18]
Бразилия (африканцы) ( $n = 100$ )	7,5	70,0	22,5	[8]
Бразилия (европеоиды) ( $n = 100$ )	7,5	81,0	11,5	[8]
Марокко ( $n = 97$ )	6,0	82,0	12,0	[12]
Саудовская Аравия ( $n = 200$ )	0	95,8*	4,2*	[5]

Примечание. \* – статистически значимые отличия частоты встречаемости аллеля ( $p < 0,05$ ), в сравнении с нашими данными.

Таблица 3

Сравнение показателей липидного профиля у носителей разных генотипов  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *ApoE* в исследуемой выборке

Биохимический показатель	Генотипы гена <i>ApoE</i>				$p$
	$\epsilon 3/\epsilon 3$ ( $n = 42$ )	$\epsilon 2/\epsilon 3$ ( $n = 12$ )	$\epsilon 3/\epsilon 4$ ( $n = 14$ )	$\epsilon 4/\epsilon 4$ ( $n = 3$ )	
ОХ	4,34 (3,63–4,61)	3,50 (3,07–4,44)	3,68 (3,45–4,08)	4,08 (3,28–4,09)	0,120
ТГ	0,77 (0,57–1,08)	0,79 (0,50–0,98)	0,69 (0,51–0,90)	0,74 (0,33–0,77)	0,680
ХЛ-ЛПВП	1,22 (1,11–1,29)	1,19 (1,05–1,25)	1,15 (1,11–1,20)	1,30 (0,99–1,31)	0,389
ХЛ-ЛПНП	2,64 (2,22–2,96)	2,17 (1,72–2,89)	2,20 (1,85–2,66)	2,43 (2,14–2,44)	0,234
ХЛ-ЛПОНП	0,35 (0,26–0,49)	0,36 (0,22–0,44)	0,31 (0,23–0,41)	0,34 (0,15–0,35)	0,695
КА	2,46 (2,24–2,66)	2,06 (1,92–2,47)	2,15 (1,99–2,38)	2,14 (2,12–2,31)	0,425

Примечание. Данные представлены в виде  $Me (C_{25} - C_{75})$ ; статистическая значимость различий  $p$  указана по Крускалу – Уоллису.

Во всех представленных выборках с наибольшей частотой встречался аллель  $\epsilon 3$  с градиентом распространённости от 64–70 % у жителей севера Европы (Финляндия, Англия) до 91,1–95,8 % у жителей Ближнего Востока (Саудовская Аравия, Иран). По результатам представленного исследования аллель  $\epsilon 3$  встречается реже, чем в популяционных выборках из Ирана, Индии и Саудовской Аравии, но статистически значимо чаще, чем в выборках из Финляндии.

Распространённость антиатерогенного аллеля  $\epsilon 2$  гена *ApoE* варьирует от 0 % у жителей Саудовской Аравии до 14,2 % у жителей Англии. Частота аллеля  $\epsilon 2$  в нашей выборке сопоставима с частотами ранее изученных популяций европеоидов, но при этом статистически значимо выше, по сравнению с выборками из Финляндии, эскимосов Аляски и Канады, бурят Монголии, а также с жителями Ирана.

По результатам исследования аллель  $\epsilon 4$  достоверно чаще встречался в нашей выборке подростков,

по сравнению с популяцией из Саудовской Аравии, и реже, чем в выборках из Ирана и Финляндии.

Проведён сравнительный анализ показателей липидного профиля между носителями разных генотипов полиморфизма  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *ApoE*, результаты которого представлены в таблице 3.

В исследуемой выборке сравнение было проведено между четырьмя группами-носителями генотипов:  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  и  $\epsilon 4/\epsilon 4$ . Группа носителей генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 4$  составила всего 2 человека и в сравнительный анализ не была включена. Статистически значимых различий по показателям липидного профиля среди носителей разных генотипов выявлено не было.

Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфного варианта  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *ApoE* и сравнение с полученными ранее популяционными данными, показал, что частота аллелей и генотипов  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *ApoE* в изучаемой выборке подростков

соответствует частотам в ранее изученных выборках европеоидов. Сравнение показателей липидного профиля между носителями разных генотипов в исследуемой выборке подростков не выявил взаимосвязи носительства генотипов с уровнем этих показателей.

В ранее проведенных исследованиях взаимосвязи параметров липидного обмена у носителей разных генотипов  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *ApoE* демонстрируют градиентное повышение уровня ОХ от носителей  $\epsilon 2$  к носителям  $\epsilon 4$ , и эта закономерность сохраняется для разных популяций, что позволило авторам оценивать аллель  $\epsilon 2$  как протективный, антиатерогенный [16], а аллель  $\epsilon 4$  – как рискованный, проатерогенный [6]. Л.В. Топчиевой с соавт. было показано, что частота аллеля  $\epsilon 4$  и генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 4$  выше в группе людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [4].

Отсутствие в представленной работе статически значимых различий показателей липидного обмена у носителей разных генотипов обусловлено, с одной стороны, небольшой численностью исследуемой выборки, которая по генотипу гена *ApoE* разделена на пять более мелких групп сравнения, а с другой стороны – онтогенетически детерминированной фенотипической реализацией носительства рискованных аллелей полиморфизма  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  гена *ApoE* в более старших возрастных периодах.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Баирова Т.А., Калюжная О.В., Долгих В.В., Трухин А.А., Первушина О.А., Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Ассоциация полиморфных вариантов гена аполипопротеина А1 с показателями липидного спектра сыворотки крови у подростков Восточной Сибири // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 8. – С. 236–239.

Bairova TA, Kalyuzhnaya OV, Dolgikh VV, Trukhin AA, Pervushina OA, Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI (2015). Association of apolipoprotein A1 gene polymorphisms with serum lipid spectrum in adolescents in East Siberia [Assotsiatsiya polimorfnykh variantov gena apolipoproteina A1 s pokazatelyami lipidnogo spektra syvorotki krovi u podrostkov Vostochnoy Sibiri]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*, (8), 236-239.

2. Боринская С.А., Кальина Н.Р., Санина Е.Д. Полиморфизм гена аполипопротеина Е *APOE* в популяциях России и сопредельных стран // Генетика. – 2007. – № 10. – С. 1434–1440.

Borinskaya SA, Kalyina NR, Sanina ED (2007). Polymorphism of the apolipoprotein E gene *APOE* in the populations of Russia and neighboring countries [Polimorfizm gena apolipoproteina E AROE v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh stran]. *Genetika*, (10), 1434-1440.

3. Лебедева Е.Р., Сакович В.П., Хусаинова Р.И. *APOE* и *ACE* как гены-кандидаты для развития интракраниальных аневризм // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 76–81.

Lebedeva ER, Sakovich VP, Khusainova RI (2007). *APOE* and *ACE* as a candidate genes for the development

of intracranial aneurysms [*APOE* i *ACE* kak geny-kandidaty dlya razvitiya intrakranial'nykh anevrizm]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*, (1), 76-81.

4. Топчиева Л.В. Роль полиморфных вариантов гена *ApoE* в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у жителей республики Карелия // Медицинские науки. – 2011. – № 4. – С. 54–57.

Topchieva LV (2011). The role of polymorphic variants of the apoE gene in the development of cardiovascular diseases among residents of the Republic of Karelia [Rol' polimorfnykh variantov gena ApoE v razvitii serdechno-sosudistykh zabolevaniy u zhiteley respubliky Kareliya]. *Meditsinskie nauki*, (4), 54-57.

5. Al-Asmary SM, Kadasah S, Arfin M, Tariq M, Al-Asmari A. (2015). Apolipoprotein E polymorphism is associated with susceptibility to schizophrenia among Saudis. *Arch. Med. Sci.*, (4), 869-876.

6. Bernstein MS, Costanza MC, James RW, Morris MA, Cambien F, Raoux S, Morabia A (2002). Physical activity may modulate effects of ApoE genotype on lipid profile. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 133-140.

7. Corbo RM, Scacchi R, Mureddu L, Mulas G, Castrechini S, Rivasi AP (1999). Apolipoprotein B, apolipoprotein E, and angiotensin-converting enzyme polymorphisms in 2 Italian populations at different risk for coronary artery disease and comparison of allele frequencies among European populations. *Hum. Biol.*, 6, 933-945.

8. De Andrade FM, Larrandaburu M, Callegari-Jacques SM, Gastaldo G, Hutz MH (2000). Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, (33), 529-537.

9. Hegele RA, Young TK, Connelly PW (1997). Are Canadian Inuit at increased genetic risk for coronary heart disease. *J. Mol. Med.*, (75), 364-370.

10. Hu P, Qin YH, Lei FY (2011). Variable frequencies of apolipoprotein E genotypes and its effect on serum lipids in the Guangxi Zhuang and Han children. *Int. J. Mol. Sci.*, (9), 5604-5615.

11. Kamboh MI, Bunker CH, Aston CE (1999). Genetic association of five apolipoprotein polymorphisms with serum lipoprotein-lipid levels in African blacks. *Gen. Epid.*, (16), 205-222.

12. Lahrach H, Essiarab F, Timinouni M, Hatim B, Khayat S, Er-Rachdi L, Jarir J, Kettani A, Ghalim N, Taki H, Lebrazi H, Ramdani B, Saile R (2014). Association of apolipoprotein E gene polymorphism with end-stage renal disease and hyperlipidemia in patients on long-term hemodialysis. *Ren. Fail.*, (10), 1504-1509.

13. Lehtinen S, Luoma P, Lehtimäki T (1994). Differences in genetic variation of apolipoprotein in Lapps and Finns. *Atherosclerosis*, (109), 263.

14. Petrovic D, Zorc M, Peterlin B (2000). Effect of apolipoprotein E polymorphism and apolipoprotein A-1 gene promoter polymorphism on lipid parameters and premature coronary artery disease. *Folia Biol. (Praha)*, (5), 181-185.

15. Raygani AV, Zahrai M, Raygani AV, Doosti M, Javadi E, Rezaei M, Pourmotabbed T (2005). Association between apolipoprotein e polymorphism and Alzheimer disease in Tehran, Iran. *Neurosci. Lett.*, (375), 1-6.

16. Ruixing Y, Shangling P, Jinzhen W, Weixiong L, Dezha Y (2008). Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. *Exp. Biol. Med.*, (233), 409-418.

17. Scheer WD, Boudreau DA, Malcom GT, Mid-daugh JP (1995). Apolipoprotein E and atherosclerosis in Alaska natives. *Atherosclerosis*, (114), 197-202.

18. Singh PP, Singh M, Mastana SS (2006). APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann. Hum. Biol.*, (3), 279-308.

19. Tsunoda K, Harihara S, Dashnyam B, Semjid-maa D, Yamaguchi Y, Tanabe Y, Sakai N, Sato A, Sato K (2002). Apolipoprotein E and H polymorphisms in Mongolian Buryat: allele frequencies and relationship with plasma lipid levels. *Hum. Biol.*, (74), 659-671.

20. Zhu W, Feng N, Wang Y (2001). Relationship between gene polymorphism at the apolipoprotein E locus and serum lipid profile in urban children of school age in Beijing. *J. Korean Med. Sci.*, (5), 297-300.

**Сведения об авторах**  
**Information about the authors**

**Калужная Ольга Викторовна** – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: KaluzhnayaO@yandex.ru)

**Kalyuzhnaya Olga Viktorovna** – Junior Research Officer of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: KaluzhnayaO@yandex.ru)

**Баирова Татьяна Ананьевна** – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: tbairova38@mail.ru)

**Bairova Tatyana Ananyevna** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: tbairova38@mail.ru)

**Рычкова Любовь Владимировна** – профессор РАН, доктор медицинских наук, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

**Rychkova Lyubov Vladimirovna** – Professor of RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

**Колесникова Любовь Ильинична** – член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

**Kolesnikova Lyubov Ilinichna** – Corresponding Member of RAS, Professor, Scientific Director of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems