

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.03.50-68>

Полиморфные варианты гена APOE (SNPs rs7412 и rs429358) в коренных популяциях Восточной и Южной Сибири

Тийс Р.П.¹, Табиханова Л.Э.¹, Личман Д.В.¹, Воронина Е.Н.², Осипова Л.П.¹, Филипенко М.Л.

1 – Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук 630090, г. Новосибирск, Россия, пр. Ак. Лаврентьева, д. 10

2 – ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук 630090, г. Новосибирск, Россия, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Аполипопротеин E участвует в метаболизме липидов и во многих других важных процессах в организме. Полиморфизм в гене APOE имеет огромное влияние на риск развития и тяжесть течения таких серьезных заболеваний, как болезнь Альцгеймера, гиперлипопротеинемия III типа, сердечно-сосудистые, онкологические и многие другие. Поэтому важность исследования этого полиморфизма в человеческих популяциях не вызывает сомнений. В данной работе представлены частоты встречаемости генотипов гена APOE и его полиморфных вариантов $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ в 8 популяциях коренных народов, проживающих на территориях Восточной и Южной Сибири (якутов, бурятов, телеутов, долган, нганасан, русских). Проведены межпопуляционные сравнения между изученными нами и некоторыми мировыми популяциями.

Ключевые слова: аполипопротеин E, холестерин, ЛПНП, rs7412 C > T и rs429358 T > C, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, нейродегенеративные заболевания, атеросклероз, гиперпротеинемия III, коренные народы Сибири.

Для цитирования: Тийс Р.П., Табиханова Л.Э., Личман Д.В., Воронина Е.Н., Осипова Л.П., Филипенко М.Л. Полиморфные варианты гена APOE (SNPs rs7412 и rs429358) в коренных популяциях Восточной и Южной Сибири. *Медицинская генетика*. 2025; 24(3): 50-68.

Автор для корреспонденции: Тийс Р.П.; e-mail: kruosana@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания ИЦиГ СО РАН (№ FWNR-2022-0021).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.01.2025

Принята: 10.02.2025

Polymorphism of the APOE gene, rs7412 C>T (Arg158Cys) and rs429358 T>C (Cys112Arg) in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia

Tiis R.P.¹, Tabikhanova L.E.¹, Lichman D.V.¹, Voronina E.N.², Osipova L.P.¹, Filipenko M.L.²

1 – Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 10, Prospekt Lavrentyeva, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

2 – Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences 8, Prospekt Lavrentyeva, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Apolipoprotein E is involved in lipid metabolism and many other important processes in the body. Polymorphism in the APOE gene has a huge impact on the risk of developing and severity of such serious diseases as Alzheimer's disease, type III hyperproteinemia, cardiovascular, oncological and many others. Therefore, the importance of studying this polymorphism in human populations is undoubted. This paper presents the frequency of occurrence of APOE genotypes and its polymorphic variants $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ in 8 populations of indigenous peoples living in Eastern and Southern Siberia (Yakuts, Buryats, Teleuts, Dolgans, Nnganasans, Russians). Inter-population comparisons have been made between the populations studied by us and some of the world's populations.

Keywords: apolipoprotein E, cholesterol, LDL, rs7412 C > T and rs429358 T > C, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$, neurodegenerative diseases, atherosclerosis, hyperproteinemia III, indigenous peoples of Siberia.

For citation: Tiis R.P., Tabikhanova L.E., Lichman D.V., Voronina E.N., Osipova L.P., Filipenko M.L. Polymorphism of the APOE gene, rs7412 C>T (Arg158Cys) and rs429358 T>C (Cys112Arg) in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(3): 50-68. (In Russian).

Corresponding author: Tiis R.P.; e-mail: kruosana@mail.ru

Funding. The study was carried out within the framework of the state assignment for the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (No. FWNR-2022-0021).

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

Received: 22.01.2025

Accepted: 10.02.2025

Введение

Аполипопротеин Е (АпоЕ) — это белок, имеющий молекулярную массу в 34145 Да, состоящий из 299 аминокислотных остатков (а. к. о.), который связывает молекулы липидов. Его концентрация в плазме крови человека в норме составляет 4–8 мг/дл. Белок синтезируется в гепатоцитах, головном мозге, макрофагами, гладкомышечными клетками стенок сосудов, клетками почек, надпочечников, кишечника, кожи, жировой ткани [1, 2].

АпоЕ — компонент нескольких видов липопротеиновых частиц: некоторых липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), хиломикрон (ХМ) и, в большей степени, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [2]. Наиважнейшая функция АпоЕ заключается в метаболизме и транспорте липидов из одной ткани или типа клеток в другой [3]. В печени АпоЕ участвует в захвате и выведении остатков ЛПОНП и ХМ, апоЕ-содержащих ЛПВП несколькими путями: через взаимодействие с рецепторами к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), через связанный с ЛПНП белок 1 (LRP1) и протеогликаны сульфата гепарина (HSPG). На периферии апоЕ в составе ЛПОНП опосредует связывание с рецепторами ЛПОНП, присутствующими в мышцах, сердце и жировой ткани, доставляя туда триглицериды для получения энергии или её накопления [4]. В головном мозге АпоЕ доставляет холестерин от глиальных клеток (микроглии, астроцитов, олигодендроцитов) до нейронов [5].

Кроме метаболизма липидов, АпоЕ участвует в клеточном росте и дифференцировке, в репарации и регенерации поврежденных тканей [6]. Важна роль белка в процессах восстановления тканей мозга и его функций путем перераспределения липидов, сульфатидов к генерирующим аксонам и шванновским клеткам при ремиелинизации и модулировании роста нейритов [7, 8]. АпоЕ способен подавлять митоген-индуцированный пролиферативный ответ лимфоцитов путем снижения выработки интерлейкина-2. Разнообразные цитостатические функции белка обусловлены разнообразием рецепторов, к которым он имеет сродство [3, 9, 10]. Также апоЕ может играть роль в снижении восприимчивости к вирусам, бактериям и простейшим паразитам [3, 11–14] и регулировать транскрипцию определенных генов [15].

Ген АпоЕ располагается на длинном плече хромосомы 19 (локус 19q13.2), имеет 4 экзона, 3 интрона

и длину в 3597 п.н. Кодирует белок-предшественник длиной в 317 а. к. о. и препептид из 18 а.к.о. [3, 16]. Ген *APOE* человека полиморфен по двум одиночным нуклеотидам, *rs7412 C > T* и *rs429358 T > C*, которые приводят к образованию трех аллелей, $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Аллели наследуются кодоминантно и дают шесть *APOE* генотипов: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 4$. Полиморфный локус *rs7412 C > T* соответствует замене Arg на Cys в положении 158 молекулы белка, а *rs429358 T > C* — результат замены *Cys112Arg*. Вместе эти замены приводят к образованию трех изоформ белка АпоЕ: АпоЕ2, АпоЕ3 и АпоЕ4. Сочетание 112Cys-158Arg соответствует варианту АпоЕ3; 112Cys-158Cys дает АпоЕ2, 112Arg-158Arg — АпоЕ4. Эти аминокислотные замены в молекуле белка приводят к тому, что изоформы различаются зарядами, степенью сродства к соответствующим рецепторам, способностью связывать молекулы липопротеинов и холестерина. Так, например, изоформы Е3 и Е2 предпочтительно связываются с более мелкими молекулами, богатыми фосфолипидами ЛПВП, а Е4 связывается, в основном, с более крупными, богатыми триглицеридами ЛПОНП. Вариант Е3 считается «нормальным», а два другие — «дисфункциональными». Эти аминокислотные замены в молекуле АпоЕ имеют серьезные функциональные последствия как на клеточном, так и на молекулярном уровнях [3, 17]. Активность белка АпоЕ зависит от аллельного состояния его гена, которое может определять риск развития определенных заболеваний в человеческих популяциях, что подтверждают многочисленные научные исследования, о которых пойдет речь далее.

Заболевания, связанные с полиморфизмом гена *APOE*

Изучив литературные данные о связи полиморфизма гена *APOE* с заболеваниями, мы увидели, что ген *APOE* играет важнейшую роль в развитии различных патологических процессов. К ним относятся такое нейродегенеративное заболевание, которое приводит к резкому снижению интеллектуальных способностей и, в итоге, к распаду психической деятельности, как болезнь Альцгеймера (БА) [18, 19]. Но также полиморфизм *APOE* играет важную роль в продолжительности жизни, в формировании инсулинорезистентности и ожирения, в развитии воспаления, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца

(ИБС), когнитивных расстройств, депрессий и других серьезных заболеваний [15, 20-24].

Ученые из Калифорнии показали, что АпоЕ4 может проникать в ядро клетки, где с высокой степенью сродства связывается с двойной молекулой ДНК и выступает в качестве фактора транскрипции. И сайтами связывания для АпоЕ4 являются 1700 промоторных областей генов, которые включают гены, участвующие в трофической поддержке, апоптозе, разборке микротрубочек, синаптической функции, старении и других процессах. Эти процессы вовлечены в том числе в патогенез БА. Именно поэтому аллель $\epsilon 4$ считается самым сильным генетическим фактором риска развития этого заболевания [15] и оказывает дозовый эффект, повышая риск от 20% до 90% и снижая возраст начала заболевания с 84 до 68 лет [25, 26]. Так, исследование группы пациентов афроамериканского происхождения выявило, что средний возраст начала БА у лиц без $\epsilon 4$ равен 77,9 лет, у носителей одного аллеля $\epsilon 4$ – 74,3 года, а у гомозигот по $\epsilon 4$ – 70,7 лет [27]. В 1995 году было показано, что $\epsilon 4$ имеет повышенную частоту среди дизиготных, дискордантных по БА пар близнецов, по сравнению со здоровыми парами [28].

Известно, что от аллельного содержания зависит концентрация холестерина в организме человека, которая возрастает в ряду $\epsilon 2 < \epsilon 3 < \epsilon 4$ [29]. Аллель $\epsilon 2$ связан с увеличением АпоЕ в плазме, снижением уровня холестерина ЛПНП и, соответственно, риска развития ИБС, а вариант $\epsilon 4$ ассоциирован со сниженным уровнем АпоЕ в плазме крови, повышенной концентрацией холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и, как следствие, повышенным риском развития ИБС и атеросклероза [30-33]. Так, в раннем исследовании было показано, что у носителей $\epsilon 4$ риск развития ИБС выше в 1,4 раза, чем у носителей варианта $\epsilon 3$ [34]. Известно, что $\epsilon 4$ является независимым фактором риска ССЗ у лиц, больных сахарным диабетом [35]. В исследовании Воеводы с соавт. в когорте жителей Новосибирска, перенёсших инсульты, генотип $\epsilon 2/\epsilon 4$ встречался в 2 раза чаще, чем в здоровой популяции [36].

Ген *APOE* играет важную роль в развитии повреждения мозга при его травмах. У пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) и аллелем $\epsilon 4$ чаще наблюдается задержка выздоровления, а также повышена вероятность неблагоприятного исхода через 6 месяцев после травмы по сравнению с не имеющими этот аллель [8, 37, 38]. Лица с ЧМТ и аллелем $\epsilon 4$ чаще испытывают трудности с памятью и другими когнитивными способностями [39]. При наблюдении за пациентами

с ЧМТ в течение 31 года было выявлено, что $\epsilon 4$ повышает риск развития деменции [40].

Однако и у людей без ЧМТ генотип *APOE* оказывает влияние на снижение когнитивных функций с возрастом [41–43]. Было показано, что частота $\epsilon 4$ составляет 31,5% у пациентов с нарастающим снижением памяти, тогда как в контроле его частота равна всего 5,2% [44].

АпоЕ может модулировать нейровоспаление, целостность сосудов головного мозга, влияя на мозговой кровоток и гематоэнцефалический барьер. Аллель $\epsilon 4$ влияет на возникновение церебральной амилоидной ангиопатии, ишемического цереброваскулярного заболевания [45]. А у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, носителей $\epsilon 4$, риск неблагоприятного исхода повышен в 2 раза по сравнению с пациентами без этого варианта [46]. Также носители генотипа с $\epsilon 4$ раньше начинают заболевать идиопатической болезнью Паркинсона [47]. С повышенной частотой $\epsilon 4$ ассоциирована и шизофрения [48]. Наличие $\epsilon 4$ является основным фактором предрасположенности к такому смертельному нейродегенеративному заболеванию головного мозга, как болезнь Крейтцфельда–Якоба (СJD). Присутствие хотя бы одного аллеля $\epsilon 4$ повышает риск развития СJD от 1,8 до 4,2 раза [49]. Еще одним серьезным нейродегенеративным заболеванием центральной нервной системы, с развитием которого связан полиморфизм в гене *APOE*, является рассеянный склероз (РС). У носителей $\epsilon 4$ с РС наблюдается ежегодная потеря объема мозга в 5 раз большая, чем у пациентов без $\epsilon 4$ [50]. Также $\epsilon 4$ связан с быстрым прогрессированием инвалидности [51].

В исследовании Kodotani с соавт. было обнаружено, что вероятность нарушения дыхания во сне от умеренной до тяжелой степени была значительно выше у лиц с $\epsilon 4$, независимо от пола, возраста, массы тела и этнической принадлежности [52]. Кроме того, $\epsilon 4$ чаще встречается у детей без ожирения, страдающих obstructивным апноэ сна [53].

АпоЕ обладает доменом, связывающим гормоны щитовидной железы. И генотип *APOE* может влиять на эффективность, с которой гормоны железы влияют на рост нейрональных клеток плода в I и II триместрах беременности. У плода в условиях недостатка йода развивается эндемический кретинизм. В популяции Китая было проведено исследование, которое показало, что частота аллеля $\epsilon 4$ составила 16% у детей с йододефицитом против 6% в контроле [54].

В исследованиях Григорьевой с соавт. было показано, что аллель $\epsilon 4$ и генотип $\epsilon 3/\epsilon 4$ чаще встречаются

у пациентов с острым панкреатитом, чем у лиц с хронической формой (14,3% и 28,6% против 2,6% и 5,3%, соответственно) [55]. И среди больных желчнокаменной болезнью в 2,6 раза чаще встречался вариант $\epsilon 4$ по сравнению с контролем [56].

Было выявлено, что у ВИЧ-положительных европейцев и афроамериканцев, гомозигот по $\epsilon 4$, болезнь быстро прогрессирует, вплоть до летального исхода по сравнению с носителями $\epsilon 3/\epsilon 3$. Поэтому считают, что $\epsilon 4$ является детерминантой патогенеза СПИДа [57].

В то же время, носительство генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$ ассоциировано с гиперлиппротеинемией III типа (ГЛП III). При этом заболевании уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови намного превышает значение 300 мг/дл, присутствуют аномальные липопротеины, обогащенные остатками холестерина кишечного и печеночного происхождения, а уровни ЛПВП и ЛПНП снижены. ГЛП III развивается у взрослых и ведёт к преждевременному развитию атеросклероза [3, 58].

Кроме того, при наличии $\epsilon 2$ прогнозируют высокий риск развития рака эндометрия. Было показано, что у женщин, больных раком тела матки на фоне гиперплазии эндометрия, в 3,8 раза повышена частота $\epsilon 2$ ($p < 0,0001$). Носительство $\epsilon 2$ повышает риск возникновения рака эндометрия на фоне гиперплазии в 5 раз (OR=5,1; 95% CI 2,67-9,79) по сравнению с носителями $\epsilon 3$ [59].

Несмотря на то, что аллель $\epsilon 4$ имеет неблагоприятные последствия для здоровья человека, он также может обладать адаптивным эффектом. Предполагают, что его носительство способствует лучшему усвоению витамина D из пищи [60]. Кроме того, $\epsilon 4$ может быть адаптивным в ранний период развития, так как его частота выше у живорожденных, чем у мертворожденных и спонтанных абортусов [61].

Изученные литературные данные показали, в каких разнообразных процессах участвует ApoE и какое непосредственное воздействие полиморфизм гена *APOE* оказывает на риск развития многочисленных серьезных, порой неизлечимых заболеваний. Поэтому важность исследования этого полиморфизма в человеческих популяциях не вызывает сомнений. Однако для некоторых коренных популяций эти данные скудны или вовсе отсутствуют. В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение распределения частот полиморфных вариантов гена *APOE* rs7412 C > T (*Arg158Cys*) и rs429358 T > C (*Cys112Arg*) в коренных популяциях Восточной и Южной Сибири.

Методы

Популяционные выборки

В исследование был включен генетический материал от 1208 практически здоровых неродственных добровольцев, полученный во время экспедиционных работ в соответствующих населенных пунктах Южной и Восточной Сибири сотрудниками лаборатории популяционной генетики в период 2000-2006 гг. Биологический материал добровольцев брался с соблюдением правил ВОЗ (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44298/9789241599252_eng.pdf?sequence=1). Каждый участник дал информированное согласие на участие в исследовании. Также была проведена тщательная работа с родословными добровольцев.

На основании собранной информации были сформированы 8 выборок. В эти выборки не вошли метисы разных уровней от браков коренных жителей с русскими и другими пришлыми этносами. Выборка этнических восточных бурят (N = 132 чел.) представлена жителями сёл Алханай и Орловский Агинского Бурятского округа (АБО) Забайкальского края. Жители Эхирит-Булагатского района Усть-Ордынского Бурятского округа (УОБО) Иркутской области составили выборку западных бурят (N = 280). В исследование были также включены выборки из Нюрбинской (сёла Нюрбачан и Сюльцы Нюрбинского улуса; N = 102) и Усть-Алданской (село Дюпся Усть-Алданского улуса; N = 99) этнических групп якутов, 111 телутов, жителей Беловского района Кемеровской области. Выборка долган (N = 177) представлена жителями г. Дудинки, пос. Волочанка и Усть-Авам Таймырского Долгано-Ненецкого района Красноярского края, также обследованы 186 нганасан, проживавших на полуострове Таймыр Красноярского края. В выборку русских Восточной Сибири были включены лица, называющие себя русскими, проживающие в Забайкальском крае (N = 67) и на территории Прибайкалья (N = 54). Большую часть этой выборки составили представители русского старожильческого населения, не одно поколение проживающего в Сибири. В описываемую группу не были включены потомки смешанных браков русских с представителями народов Кавказа или коренных сибирских этносов.

Методы исследования

Для выделения геномной ДНК были использованы наборы для выделения ДНК из цельной крови (ООО «БиоСилика», Россия). Генотипирование однонуклео-

тидных полиморфизмов *rs7412* и *rs429358* проводилось методом Real-time ПЦР с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Структуру праймеров и зондов подбирали по последовательностям, доступным в базе данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), с использованием программ UGENE (version 1.14, <http://ugene.unipro.ru/>) и Oligo Analyzer (version 1.0.3, <https://eu.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>). Популяционные частоты полиморфных вариантов вычисляли на основе наблюдаемых частот генотипов. Соответствие эмпирически наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому распределению, равновесному по закону Харди-Вайнберга, проверяли с использованием критерия Пирсона (χ^2 ; при p ($H-W$) $> 0,05$ равновесие выполняется, где p ($H-W$) – значение вероятности отклонения от равновесного распределения Харди-Вайнберга). Оценку достоверности различий в частотах полиморфных вариантов между исследованными выборками проводили по критерию χ^2 с применением поправки Йейтса на непрерывность; при $p < 0,025$ (с поправкой на множественность сравнения: $0,025 = 0,05/2$) результаты считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Частоты генотипов *APOE* в выборках якутов, долган, бурят, телеутов, нганасан и русских приведены в табл. 1. В каждом случае наблюдаемое распределение

частот генотипов полиморфных локусов в исследованных выборках соответствовало ожидаемому распределению при равновесии Харди-Вайнберга, что указывает на репрезентативность популяционных выборок.

Согласно данным, представленным в табл. 1, гомозиготы по варианту $\epsilon 2$ практически не встречаются в изученных нами популяциях. Он присутствует в гетерозиготном состоянии в составе генотипа $\epsilon 2/\epsilon 3$, наблюдавшегося с наибольшей частотой у якутов Нюрбинского улуса (16,7%), а наименьшей – у нганасан (1,6%), и в составе генотипа $\epsilon 2/\epsilon 4$, который встречается у якутов Усть-Алданского улуса с частотой 4%. В остальных выборках эти значения невысоки. Вариант $\epsilon 3$ оказался самым распространённым в исследованных выборках: в гомозиготном состоянии $\epsilon 3/\epsilon 3$ с наибольшей частотой он выявлен у телеутов (76,6%), с наименьшей – у нганасан (53,8%). Также он наблюдался в виде гетерозигот $\epsilon 3/\epsilon 4$, которых больше всего среди нганасан (38,7%) и примерно по 16% среди якутов и телеутов. Что касается «дисфункционального» варианта $\epsilon 4$, то он присутствует в компаунд гетерозиготном состоянии с $\epsilon 3$ и, как уже сказано выше, наиболее част у нганасан, а также в гомозиготном состоянии $\epsilon 4/\epsilon 4$, их больше всего в выборке восточных бурят (6,8%), что в 2 раза больше, чем у западных бурят. В выборках нганасан и долган этого генотипа около 6%, а наименьшая его частота наблюдалась среди якутов Усть-Алданского улуса, телеутов и русских.

На основе полученных в нашем исследовании частот генотипов гена *APOE* нами были подсчитаны частоты по-

Таблица 1. Распределение частот генотипов *APOE* в исследованных популяционных выборках

Table 1. Distribution of *APOE* genotype frequencies in the studied population samples

Генотип	Популяции/Частоты генотипов, %							
	Якуты, Нюрбинск	Якуты, Усть-Алдан	Долганы	Восточные буряты	Западные буряты	Телеуты	Нганасаны	Русские Восточной Сибири
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0	1 (1)	0	0	0	0	0	0,8 (1)
$\epsilon 2/\epsilon 3$	16,7 (17)*	13,1 (13)	3,4 (6)	7,6 (10)	3,2 (9)	3,6 (4)	1,6 (3)	11,6 (14)
$\epsilon 2/\epsilon 4$	0,9 (1)	4 (4)	1,7 (3)	1,5 (2)	1,4 (4)	2,7 (3)	0	0,8 (1)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	65,7 (67)	63,6 (63)	55,4 (98)	59,1 (78)	61,4 (172)	76,6 (85)	53,8 (100)	62 (75)
$\epsilon 3/\epsilon 4$	16,7 (17)	16,2 (16)	33,9 (60)	25 (33)	31,1 (87)	16,2 (18)	38,7 (72)	23,1 (28)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	0	2 (2)	5,6 (10)	6,8 (9)	2,9 (8)	0,9 (1)	5,9 (11)	1,7 (2)
Всего чел.	102	99	177	132	280	111	186	121

Примечание: в скобках – количество человек в выборке с соответствующим генотипом.

Note: in brackets is the number of people in the sample with the corresponding genotype.

Таблица 2. Частоты варианта $\epsilon 2$ гена *APOE* в популяциях коренных народов Восточной и Южной Сибири и в других мировых популяциях.

Table 2. Frequencies of the $\epsilon 2$ variant of the *APOE* gene in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia and other world populations.

Популяция (число обслед. лиц)	Частота $\epsilon 2$, %	Якуты, Нюрбинск* (102)	Якуты, Усть-Алдан* (99)	Буряты восточн.* (132)	Буряты западн.* (280)	Телеуты* (111)	Долганы* (177)	Нганасаны* (186)	Русские Восточн. Сибири* (121)
Коренные народы Сибири									
Якуты, Нюрбинск* (102)	8,8		0,01 0,916	2,88 0,090	14,68 0,000	5,30 0,021	9,90 0,002	21,85 <0,001	0,28 0,597
Якуты, Усть-Алдан* (99)	9,6	0,01 0,916		3,93 0,047	17,58 <0,001	6,56 0,010	11,92 0,000	24,67 <0,001	0,66 0,415
Буряты восточные* (132)	4,5	2,88 0,090	3,94 0,047		2,27 0,132	0,31 0,574	1,30 0,254	7,72 0,005	1,04 0,308
Буряты западные* (280)	2,3	14,68 0,000	17,58 <0,001	2,27 0,132		0,15 0,696	0,00 0,976	2,18 0,140	9,15 0,002
Телеуты* (111)	3,1	5,30 0,021	6,56 0,010	0,31 0,574	0,15 0,696		0,03 0,867	3,21 0,073	2,86 0,091
Долганы* (177)	2,5	9,90 0,002	11,92 0,001	1,30 0,254	0,00 0,976	0,03 0,867		2,30 0,130	5,99 0,014
Нганасаны* (186)	0,8	21,85 <0,001	24,67 <0,001	7,72 0,005	2,18 0,140	3,21 0,073	2,30 0,130		16,04 <0,001
Алтайцы Северного Алтая (57) [36]	7,0	0,12 0,727	0,33 0,564	0,56 0,454	5,50 0,020	1,87 0,172	3,82 0,050	12,54 0,000	0,05 0,824
Ханты (36) [36]	3,0	1,86 0,173	2,34 0,126	0,05 0,817	0,00 0,965	0,12 0,726	0,03 0,870	0,99 0,319	0,93 0,334
Чукчи (135) [36]	0,0	22,34 <0,001	24,61 <0,001	10,44 0,001	4,89 0,027	6,39 0,011	5,18 0,023	0,78 0,376	17,42 <0,001
Шорцы (170) [36]	7,0	0,36 0,550	0,83 0,363	1,25 0,263	10,78 0,001	3,24 0,072	6,86 0,009	17,19 <0,001	0,03 0,869
Хакасы (141) [36]	7,0	0,31 0,575	0,74 0,390	1,14 0,286	9,90 0,002	3,04 0,081	6,39 0,011	16,59 <0,001	0,03 0,864
Ненцы Яр-Сале (86) [62]	0,0	14,02 0,000	15,49 <0,001	6,35 0,012	2,81 0,094	3,77 0,052	2,99 0,084	0,30 0,581	10,83 0,001
Европеоиды									
Русские Восточной Сибири* (121)	7,0	0,28 0,598	0,67 0,415	1,04 0,308	9,15 0,002	2,86 0,091	5,99 0,014	16,04 <0,001	
Русские Новосибирской обл. (603) [36]	7,0	0,59 0,441	1,33 0,249	1,82 0,177	15,34 <0,001	4,13 0,042	9,07 0,002	19,72 <0,001	0,02 0,890
Русские Башкирии (285) [63]	6,5	0,88 0,348	1,65 0,198	0,97 0,325	10,82 0,001	2,91 0,088	6,58 0,010	16,60 <0,001	0,01 0,914

Таблица 2. Продолжение. Частоты варианта $\epsilon 2$ гена *APOE* в популяциях коренных народов Восточной и Южной Сибири и в других мировых популяциях.

Table 2. Continued. Frequencies of the $\epsilon 2$ variant of the *APOE* gene in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia and other world populations.

Популяция (число обслед. лиц)	Частота $\epsilon 2$, %	Якуты, Нюрбинск* (102)	Якуты, Усть-Алдан* (99)	Буряты восточн.* (132)	Буряты западн.* (280)	Телеуты* (111)	Долганы* (177)	Нганасаны* (186)	Русские Восточн. Сибири* (121)
Русские Москвы (189) [63]	8,5	0,00 0,975	0,08 0,774	3,29 0,069	17,66 <0,001	5,85 0,015	11,34 0,001	23,22 <0,001	0,27 0,601
Датчане (466) [64]	8,5	0,00 0,999	0,13 0,719	4,13 0,042	22,16 <0,001	6,81 0,009	13,55 0,000	25,40 <0,001	0,39 0,531
Шведы (279) [65]	11,9	1,16 0,281	0,56 0,455	10,55 0,001	37,65 <0,001	13,43 0,000	24,05 <0,001	38,24 <0,001	3,83 0,050
Финны (2245) [65]	4,4	7,65 0,006	10,49 0,001	0,01 0,938	4,98 0,025	0,58 0,448	2,46 0,117	10,37 0,001	3,01 0,083
Англичане (734) [65]	8,9	0,001 0,933	0,04 0,849	5,17 0,023	25,85 <0,001	7,92 0,005	15,63 <0,001	27,72 <0,001	0,72 0,394
Французы (1228) [65]	10,8	0,60 0,440	0,17 0,685	9,66 0,002	38,35 <0,001	12,39 0,000	23,28 <0,001	36,48 1,5E-09	3,00 0,083
Немцы (2031) [65]	7,7	0,19 0,661	0,70 0,402	3,21 0,073	21,10 <0,001	5,80 0,016	12,28 0,000	23,50 <0,001	0,07 0,784
Поляки (137) [66]	5,5	1,50 0,221	2,31 0,129	0,11 0,738	4,87 0,027	1,15 0,283	3,02 0,082	11,16 0,001	0,27 0,602
Итальянцы (2000) [65]	6,0	2,18 0,140	3,63 0,057	0,75 0,386	12,14 0,000	2,71 0,100	6,76 0,009	16,56 <0,001	0,24 0,621
Азиаты									
Китайцы (1034) [67]	10,5	0,41 0,522	0,08 0,784	8,85 0,003	36,08 <0,001	11,61 0,001	21,93 <0,001	34,97 <0,001	2,54 0,111
Японцы (1097) [67]	4,8	5,33 0,021	7,55 0,006	0,00 0,949	6,19 0,013	0,96 0,327	3,25 0,071	11,62 0,001	1,78 0,183
Корейцы (145) [68]	2,0	10,66 0,001	12,55 0,000	2,04 0,153	0,00 0,971	0,26 0,612	0,02 0,875	0,99 0,319	6,88 0,009
Океанийцы [69]									
Папуасы (110)	14,5	2,79 0,095	1,90 0,168	13,40 0,000	41,22 <0,001	16,54 <0,001	27,83 <0,001	44,36 <0,001	6,09 0,014
Аборигены Австралии (64)	0,0	10,25 0,001	11,36 0,001	4,51 0,034	1,88 0,170	2,60 0,107	2,02 0,155	0,12 0,727	7,86 0,005
Коренные американцы [69]									
Майя (135)	0,0	22,34 <0,001	24,61 <0,001	10,44 0,001	4,89 0,027	6,39 0,011	5,18 0,023	0,78 0,376	17,42 <0,001
Индейцы (110)	0,0	18,10 <0,001	19,97 <0,001	8,36 0,004	3,83 0,050	5,05 0,024	4,06 0,044	0,53 0,466	14,07 0,000

Таблица 2. Окончание. Частоты варианта $\epsilon 2$ гена *APOE* в популяциях коренных народов Восточной и Южной Сибири и в других мировых популяциях.

Table 2. Frequencies of the $\epsilon 2$ variant of the *APOE* gene in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia and other world populations.

Популяция (число обслед. лиц)	Частота $\epsilon 2$, %	Якуты, Нюрбинск* (102)	Якуты, Усть-Алдан* (99)	Буряты восточн.* (132)	Буряты западн.* (280)	Телеуты* (111)	Долганы* (177)	Нганасаны* (186)	Русские Восточн. Сибири* (121)
Африканцы [67]									
Эфиопы (164)	3,1	7,06 0,008	8,76 0,003	0,46 0,499	0,25 0,613	0,06 0,802	0,06 0,808	3,83 0,050	3,85 0,050
Нигерийцы (365)	2,7	13,79 0,000	16,86 <0,001	1,50 0,221	0,08 0,783	0,01 0,933	0,00 0,992	3,52 0,061	8,11 0,004
Пигмеи (70)	5,7	0,74 0,389	1,21 0,2725	0,08 0,772	3,38 0,066	0,89 0,346	2,22 0,136	9,44 0,002	0,08 0,779

Примечание: * – собственные исследования; в столбцах указаны значения критериев χ^2 с применением поправки Йейтса на непрерывность и поправкой на множественность сравнения; при $p < 0,025$ результаты считали статистически значимыми, такие значения выделены жирным шрифтом (аналогично в табл. 3, 4).

Note: * – own research; the columns indicate the values of the χ^2 criteria using the Yates correction for continuity and correction for multiple comparisons; at $p < 0.025$ the results were considered statistically significant, such values are highlighted in bold (similarly in Tables 3, 4).

лиморфных вариантов для соответствующих выборок, затем было проведено межпопуляционное сравнение между изученными и некоторыми мировыми популяциями. Эти данные представлены в табл. 2, 3, 4.

Согласно литературным данным, мировое распределение частот полиморфных вариантов гена *APOE* широко варьирует [62]. Среди европеоидов средняя частота $\epsilon 2$ равна 8%, у азиатов и африканцев частота варианта варьирует от 2 до 11%, а у чукчей и коренных американцев этот вариант совсем отсутствует (табл. 2). Наше исследование показало, что в выборке русских Восточной Сибири частота $\epsilon 2$ составляет 7% и согласуется с литературными данными по европеоидам. Среди якутов Усть-Алдана и Нюрбинского улусов $\epsilon 2$ встречается с частотой 9,6% и 8,8%, соответственно, что также не имеет достоверных различий с данными для европеоидов. Однако эти значения достоверно выше, чем в выборках таких коренных народов Сибири, как западные буряты, телеуты, долганы, нганасаны, а также в выборках азиатов Кореи, Японии, и коренных американцев и африканцев. У бурят, телеутов и долганов частоты $\epsilon 2$ занимают промежуточное значение между таковыми для якутов, русских Восточной Сибири и нганасан, и не имеют достоверных различий с частотами у японцев, корейцев и африканцев. Что касается нганасан, то, как и у чукчей, аборигенов Австралии

и коренных американцев, вариант $\epsilon 2$ практически отсутствует у этого народа, что достоверно отличает эту выборку от изученных нами выборок якутов, восточных бурят и русских Восточной Сибири. Следует сказать, что нганасаны, как представители самодийских этносов, и по некоторым другим полиморфным маркерам, изученным в нашей лаборатории у коренных народов Севера Сибири, имеют свой особый генетический профиль [70, 71].

Распространённость варианта $\epsilon 3$ широко варьирует в популяциях человека от 36% до 98%, в среднем его частота равна 70–80% (табл. 3). И в нашем исследовании в 8 выборках диапазон частот составил от 73,9% у нганасан до 86,5% в выборке телеутов, что статистически значимо отличает последнюю от бурят, долган и нганасан, но схоже с русскими разных регионов РФ, поляками, итальянцами, а также монголоидными популяциями Китая, Кореи, Японии. В остальных 7 изученных нами выборках частоты не имеют достоверно значимых отличий от других популяций и согласуются со средними значениями частот в мире.

Что касается варианта $\epsilon 4$, то его распределение в мировых популяциях также имеет большой разброс от 0% до 49% [62], а средняя частота, с которой он встречается в мире, равна 14–17%. В исследованных нами выборках эти показатели также варьируют. Самая

Таблица 3. Частоты варианта $\epsilon 3$ гена *APOE* в популяциях коренных народов Восточной и Южной Сибири и в других мировых популяциях.

Table 3. Frequencies of the $\epsilon 3$ variant of the *APOE* gene in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia and in other world populations.

Популяция (число обслед. лиц)	Частота $\epsilon 3$, %	Якуты, Нюрбинск* (102)	Якуты, Усть-Алдан* (99)	Буряты восточн.* (132)	Буряты западн.* (280)	Телеуты* (111)	Долганы* (177)	Нганасаны* (186)	Русские Восточной Сибири* (121)
Коренные народы Сибири									
Якуты, Нюрбинск* (102)	82,4		0,83 0,363	2,93 0,087	1,11 0,293	1,07 0,301	4,70 0,030	4,89 0,027	0,46 0,496
Якуты, Усть-Алдан* (99)	78,3	0,83 0,363		0,38 0,5365	0,00 0,990	4,35 0,037	1,05 0,306	1,12 0,289	0,03 0,870
Буряты восточные* (132)	75,4	2,93 0,087	0,38 0,536		0,88 0,348	8,76 0,003	0,09 0,762	0,11 0,737	0,93 0,333
Буряты западные* (280)	78,6	1,11 0,293	0,00 0,990	0,88 0,348		5,1 0,015	2,32 0,127	2,51 0,113	0,03 0,872
Телеуты* (111)	86,5	1,07 0,301	4,35 0,037	8,76 0,003	5,91 0,015		12,03 0,000	12,39 0,000	3,61 0,057
Долганы* (177)	74,0	4,70 0,030	1,05 0,306	0,09 0,762	2,32 0,127	12,03 0,000		0,00 0,957	2,02 0,155
Нганасаны* (186)	73,9	4,89 0,027	1,12 0,289	0,11 0,737	2,51 0,113	12,39 0,000	0,00 0,957		2,14 0,143
Алтайцы Северного Алтая (57) [36]	87,0	0,84 0,360	3,07 0,079	5,76 0,016	3,67 0,055	0,00 0,967	7,55 0,006	7,73 0,005	2,52 0,112
Ханты (36) [36]	78,0	0,42 0,518	0,01 0,909	0,09 0,763	0,00 0,971	2,37 0,123	0,32 0,573	0,34 0,560	0,01 0,927
Чукчи (135) [36]	83,0	0,00 0,961	1,35 0,245	4,24 0,039	1,94 0,164	0,89 0,345	6,69 0,010	6,97 0,008	0,86 0,353
Шорцы (170) [36]	74,0	4,64 0,031	1,03 0,310	0,09 0,766	2,26 0,132	11,88 0,000	0,01 0,931	0,00 0,956	1,99 0,158
Хакасы (141) [36]	79,0	0,67 0,414	0,00 0,943	0,81 0,368	0,00 0,964	4,30 0,038	1,90 0,168	2,02 0,155	0,00 0,996
Ненцы Яр – Сале (86) [62]	64,0	15,47 <0,001	8,58 0,003	6,02 0,014	14,25 0,000	26,19 <0,001	5,12 0,024	5,10 0,024	11,33 0,001
Европеоиды									
Русские Восточной Сибири* (121)	79,4	0,46 0,496	0,03 0,870	0,93 0,333	0,03 0,872534	3,61 0,057	2,02 0,155	2,14 0,143	
Русские Новосибирской обл. (603) [36]	81,0	0,14 0,706	0,63 0,427	3,90 0,048	1,24 0,265	3,46 0,063	7,78 0,005	8,31 0,004	0,24 0,626
Русские Башкирии (285) [63]	80,9	0,13 0,714	0,47 0,491	2,98 0,084	0,79 0,374	3,09 0,079	5,71 0,017	6,05 0,014	0,16 0,692
Русские Москвы (189) [63]	81,7	0,01 0,923	0,75 0,385	3,36 0,067	1,16 0,281	2,00 0,157	5,87 0,015	6,17 0,013	0,37 0,545

Таблица 3. Продолжение. Частоты варианта $\epsilon 3$ гена *APOE* в популяциях коренных народов Восточной и Южной Сибири и в других мировых популяциях.

Table 3. Continued. Frequencies of the $\epsilon 3$ variant of the *APOE* gene in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia and in other world populations.

Популяция (число обслед. лиц)	Часто- та $\epsilon 3$, %	Якуты, Нюрбинск *(102)	Якуты, Усть-Ал- дан* (99)	Буряты вос- точн.* (132)	Буряты западн.* (280)	Телеу- ты* (111)	Долга ны* (177)	Нганаса ны* (186)	Русские Восточной Сибири* (121)
Датчане (466) [64]	74,1	5,81 0,016	1,31 0,251	0,12 0,728	3,62 0,057	14,65 0,000	0,00 0,972	0,00 0,996	2,62 0,106
Шведы (279) [65]	67,5	15,55 <0,001	7,66 0,006	4,96 0,026	16,94 <0,001	28,07 <0,001	4,05 0,044	4,059 0,044	11,061 0,001
Финны (2245) [65]	74,8	5,63 0,018	1,06 0,304	0,02 0,884	3,66 0,056	14,97 0,000	0,07 0,787	0,10 0,748	2,35 0,125
Англичане (734) [65]	76,7	3,01 0,083	0,17 0,681	0,14 0,704	0,73 0,394	10,22 0,001	1,00 0,317	1,13 0,287	0,71 0,399
Французы (1228) [65]	77,1	2,74 0,098	0,09 0,765	0,230 0,585	0,50 0,478	9,90 0,002	1,49 0,221	1,67 0,195	0,54 0,462
Немцы (2031) [65]	77,8	2,14 0,144	0,01 0,938	0,69 0,406	0,14 0,709	8,86 0,003	2,48 0,115	2,75 0,097	0,25 0,615
Поляки (137) [66]	83,9	0,10 0,756	2,04 0,153	5,50 0,019	2,94 0,086	0,46 0,496	8,34 0,004	8,66 0,003	1,46 0,227
Итальянцы (2000) [65]	84,9	0,76 0,384	5,81 0,016	16,19 <0,001	14,13 0,000	0,31 0,580	27,96 <0,001	29,77 <0,001	4,88 0,027
Азиаты									
Китайцы (1034) [67]	82,4	0,01 0,923	1,79 0,180	7,18 0,007	3,99 0,046	2,09 0,148	13,41 0,000	14,31 0,000	1,13 0,288
Японцы (1097) [67]	85,1	0,86 0,354	5,91 0,015	15,83 <0,001	13,39 0,000	0,21 0,645	26,53 <0,001	28,12 <0,001	4,99 0,025
Корейцы (145) [68]	87,0	1,65 0,199	5,84 0,016	11,56 0,001	8,38 0,004	0,00 0,973	15,95 <0,001	16,45 <0,001	5,00 0,025
Океанийцы [69]									
Папуасы (110)	48,6	51,59 <0,001	38,03 <0,001	35,92 <0,001	66,45 <0,001	70,79 <0,001	37,02 <0,001	37,55 <0,001	46,55 <0,001
Аборигены Ав- стралии (64)	74,0	2,87 0,090	0,58 0,446	0,03 0,860	1,02 0,312	7,74 0,005	0,01 0,906	0,01 0,925	1,11 0,292
Коренные американцы [69]									
Майя (135)	91,1	7,19 0,007	14,23 0,000	22,58 <0,001	19,00 <0,001	2,19 0,139	28,46 <0,001	29,12 <0,001	13,22 0,000
Индейцы (110)	81,6	0,001 0,930	0,52 0,471	2,36 0,125	0,70 0,404	1,63 0,201	4,00 0,046	4,17 0,041	0,23 0,633
Африканцы [67]									
Эфиопы (164)	81,1	0,07 0,794	0,44 0,505	2,49 0,114	0,65 0,421	2,40 0,121	4,51 0,034	4,74 0,029	0,16 0,690
Нигерийцы (365)	67,7	16,0 <0,001	7,8319 0,005	5,09 0,024	18,31 <0,001	28,97 <0,001	4,19 0,041	4,20 0,040	11,43 0,001
Пигмеи (70)	53,6	31,85 <0,001	21,90 <0,001	18,94 <0,001	34,75 <0,001	46,35 <0,001	18,33 <0,001	18,45 <0,001	26,87 <0,001

Таблица 4. Частоты варианта $\epsilon 4$ гена *APOE* в популяциях коренных народов Восточной и Южной Сибири и в других мировых популяциях.**Table 4.** Frequencies of the $\epsilon 4$ variant of the *APOE* gene in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia and in other world populations.

Популяция (число обслед. лиц)	Частота $\epsilon 4$, %	Якуты, Нюрбинск* (102)	Якуты, Усть-Алдан* (99)	Буряты восточн* (132)	Буряты западн* (280)	Телеуты* (111)	Долганы* (177)	Нганасаны* (186)	Русские Восточной Сибири* (121)
Коренные народы Сибири									
Якуты, Нюрбинский улус* (102)	8,8		0,84 0,358	10,55 0,001	10,86 0,001	0,16 0,693	17,87 <0,001	21,85 <0,001	2,07 0,150
Якуты, Усть-Алдан* (99)	12,1	0,84 0,358		4,65 0,031	4,54 0,033	0,16 0,692	9,83 0,002	12,92 0,000	0,10 0,746
Буряты вост.* (132)	20,1	10,55 0,001	4,65 0,031		0,06 0,807	7,87 0,005	0,83 0,362	2,06 0,151	3,33 0,068
Буряты зап.* (280)	19,1	10,86 0,001	4,54 0,033	0,06 0,807		8,06 0,004	2,29 0,130	4,72 0,030	3,18 0,075
Телеуты* (111)	10,4	0,16 0,693	0,16 0,692	7,87 0,005	8,06 0,004		14,70 0,000	18,56 <0,001	0,84 0,360
Долганы* (177)	23,5	17,87 <0,001	9,83 0,002	0,83 0,362	2,29 0,130	14,70 0,000		0,23 0,633	8,36 0,004
Нганасаны* (186)	25,3	21,85 <0,001	12,92 0,000	2,06 0,151	4,72 0,030	18,56 <0,001	0,23 0,633		11,53 0,001
Северные алтайцы (57) [36]	6,0	0,46 0,500	2,38 0,123	10,84 0,001	10,67 0,001	1,30 0,255	15,89 <0,001	18,59 <0,001	3,78 0,052
Ханты (36) [36]	19,0	4,50 0,034	1,56 0,212	0,00 0,967	0,02 0,890	2,93 0,087	0,46 0,499	0,98 0,322	0,89 0,346
Чукчи (135) [36]	17,0	6,02 0,014	1,79 0,181	0,66 0,418	0,40 0,525	3,87 0,049	3,56 0,059	5,84 0,016	0,89 0,346
Шорцы (170) [36]	19,0	9,53 0,002	3,84 0,050	0,05 0,814	0,00 0,960	6,90 0,008	1,83 0,175	3,71 0,054	2,58 0,108
Хакасы (141) [36]	15,0	3,64 0,056	0,60 0,440	2,12 0,145	1,89 0,169	1,94 0,164	6,63 0,010	9,69 0,002	0,11 0,741
Ненцы, Яр-Сале (86) [62]	36,0	39,66 <0,001	28,17 <0,001	12,75 0,000	20,23 <0,001	36,04 <0,001	8,44 0,004	6,07 0,014	27,31 <0,001
Европеоиды									
Русские Вост. Сибири* (121)	13,6	2,07 0,150	0,10 0,746	3,33 0,068	3,18 0,075	0,84 0,360	8,36 0,004	11,53 0,001	
Русские НСО (603) [36]	12,0	1,45 0,228	0,01 0,938	11,52 0,001	15,20 <0,001	0,32 0,571	28,09 <0,001	38,12 <0,001	0,34 0,558
Русские Башкирии (285) [63]	12,6	1,76 0,184	0,003 0,953	7,39 0,006	8,48 0,003	0,54 0,463	17,81 <0,001	24,15 <0,001	0,07 0,784
Русские Москвы (189) [63]	9,8	0,06 0,806	0,50 0,478	12,83 0,000	14,31 0,000	0,01 0,924	24,01 <0,001	30,15 <0,001	1,77 0,184

Таблица 4. Продолжение. Частоты варианта $\epsilon 4$ гена *APOE* в популяциях коренных народов Восточной и Южной Сибири и в других мировых популяциях.

Table 4. Continued. Frequencies of the $\epsilon 4$ variant of the *APOE* gene in indigenous populations of Eastern and Southern Siberia and in other world populations.

Популяция (число обслед. лиц)	Частота $\epsilon 4$, %	Якуты, Нюрбинск* (102)	Якуты, Усть-Алдан* (99)	Буряты восточн* (132)	Буряты западн* (280)	Телеу-ты* (111)	Долганы* (177)	Нганасаны* (186)	Русские Восточной Сибири* (121)
Датчане (466) [64]	17,4	8,64 0,003	2,96 0,085	0,84 0,359	0,57 0,449	6,01 0,014	5,79 0,016	10,01 0,001	1,74 0,187
Шведы (279) [65]	20,6	13,64 0,000	6,48 0,011	0,00 0,941	0,31 0,580	10,65 0,001	0,91 0,341	2,57 0,109	5,03 0,025
Финны (2245) [65]	20,8	16,65 <0,001	8,30 0,004	0,04 0,846	0,78 0,377	13,50 0,000	1,28 0,257	3,91 0,048	6,89 0,009
Англичане (734) [65]	14,4	4,28 0,038	0,58 0,445	5,19 0,023	6,42 0,011	2,23 0,133	16,76 <0,001	24,68 <0,001	0,05 0,818
Французы (1228) [65]	12,1	1,66 0,197	0,01 0,910	12,89 0,000	18,66 <0,001	0,41 0,522	33,39 <0,001	46,12 <0,001	0,33 0,564
Немцы (2031) [65]	14,5	4,71 0,030	0,70 0,403	5,72 0,017	7,79 0,005	2,56 0,109	19,75 <0,001	29,68 <0,001	0,09 0,770
Поляки (137) [66]	10,6	0,25 0,618	0,13 0,718	8,66 0,003	9,13 0,002	0,01 0,940	16,64 <0,001	21,15 <0,001	0,83 0,362
Итальянцы (2000) [65]	9,1	0,00 0,984	1,68 0,194	32,72 <0,001	51,97 <0,001	0,28 0,593	71,62 <0,001	93,50 <0,001	4,93 0,026
Азиаты									
Китайцы (1034) [67]	7,1	0,56 0,452	5,78 0,016	48,84 <0,001	71,36 <0,001	2,72 0,099	92,68 <0,001	115,31 <0,001	11,87 0,000
Японцы (1097) [67]	10,1	0,22 0,638	0,59 0,444	22,74 <0,001	33,54 <0,001	0,00 0,980	50,71 <0,001	66,71 <0,001	2,49 0,114
Корейцы (145) [68]	11,0	0,42 0,517	0,05 0,818	8,13 0,004	8,59 0,003	0,00 0,941	16,13 <0,001	20,70 <0,001	0,61 0,435
Океанийцы [70]									
Папуасы (110)	36,8	44,84 <0,001	32,52 <0,001	15,89 <0,001	26,10 <0,001	41,33 <0,001	11,11 0,001	8,23 0,004	32,16 <0,001
Аборигены Австралии (63)	26,0	16,54 <0,001	9,44 0,002	1,42 0,233	2,65 0,104	13,49 0,000	0,20 0,656	0,00 0,969	7,94 0,005
Коренные американцы [69]									
Майя (135)	8,9	0,02 0,900	0,95 0,330	12,66 0,000	13,50 0,000	0,17 0,683	21,93 <0,001	26,94 <0,001	2,40 0,122
Индейцы (110)	18,4	7,42 0,006	2,71 0,100	0,13 0,722	0,01 0,902	5,11 0,024	1,80 0,180	3,36 0,067	1,64 0,200
Африканцы [67]									
Эфиопы (164)	14,3	3,06 0,080	0,34 0,560	3,10 0,078	3,00 0,083	1,48 0,224	8,75 0,003	12,44 0,000	0,01 0,908
Нигерийцы (365)	29,6	35,63 <0,001	23,97 <0,001	8,39 0,004	18,06 <0,001	32,35 <0,001	4,14 0,042	2,04 0,153	23,59 <0,001
Пигмеи (70)	40,7	47,73 <0,001	35,28 <0,001	18,56 <0,001	27,94 <0,001	44,02 <0,001	13,77 0,000	10,87 0,001	34,71 <0,001

низкая частота $\epsilon 4$ наблюдается у якутов Нюрбинского улуса (8,8%), а самая высокая – у нганасан (25,3%). Причем популяционная выборка якутов Нюрбинского улуса статистически значимо отличается от выборки бурят, долган и нганасан, а выборка телеутов по частоте $\epsilon 4$ статистически значимо отличается от бурят, долган и нганасан. Согласно данным, представленным в табл. 4, средняя частота $\epsilon 4$ у коренных народов Сибири, не считая русских, составляет 17%, это намного выше, чем средние значения частот у европеоидов (13%) и монголоидов (9,4%), но существенно ниже, чем в выборках океанийцев (31,4%) и африканцев (28,2%). У русских Восточной Сибири частота варианта $\epsilon 4$ не имеет статистически значимых отличий от частот у других европеоидов, за исключением финнов. От русских Восточной Сибири достоверно отличаются только две выборки коренных народов Сибири: долганы и нганасаны.

Обсуждение

Наше исследование показало, что в 8 изученных популяциях значения частот полиморфных вариантов гена *APOE* заметно варьируют для $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$. При этом по частотам $\epsilon 2$ заметно отличаются две выборки якутов, имеющие наибольшие значения, что достоверно отличает их от телеутов, долган, нганасан и западных бурят. Частоты варианта $\epsilon 4$ имеют наивысшие значения у нганасан и долган, что значимо отличает эти выборки от якутов и телеутов. По частотам варианта $\epsilon 3$ наблюдается наименьший разброс между популяциями. Однако выборка телеутов имеет самые высокие значения, что достоверно отличает ее от бурят, долган и нганасан. Отдельно стоит сказать о русских Восточной Сибири. Полученные частоты всех трёх изученных полиморфных вариантов гена *APOE* в этой выборке схожи и не имеют достоверных отличий от таковых у других европеоидов. Среди остальных изученных выборок от русских достоверно отличаются западные буряты, долганы и нганасаны по частотам варианта $\epsilon 2$ и долганы и нганасаны по частотам $\epsilon 4$, по $\epsilon 3$ значимых различий между русскими и коренными народами не наблюдается.

Все три полиморфные варианта довольно широко распространены в мире, и на этом основании у исследователей возникают вопросы: почему так произошло, какой из трёх вариантов появился первым, почему все три варианта сохранились? Предковым мог стать вариант $\epsilon 3$, так как он наиболее часто встречается в попу-

ляциях, и из него путем замены нуклеотидов могли образоваться два другие варианта, $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$. В то же время, предковым может быть и вариант $\epsilon 4$, так как у всех животных, включая человекообразных обезьян, есть только один вариант гена *APOE*, очень схожий с человеческим вариантом $\epsilon 4$. Независимо от того, был ли $\epsilon 4$ или $\epsilon 3$ первым, $\epsilon 2$, должно быть, давал некоторое избирательное преимущество для достижения своей относительно высокой частоты. Это подтверждается данными о его роли как в метаболизме липопротеинов, так и в функционировании нервной системы. Если бы $\epsilon 4$ был родительским, то вариант $\epsilon 2$ почти наверняка давал бы преимущества перед $\epsilon 4$. Аналогично, если бы $\epsilon 4$ был предковым, то $\epsilon 3$ также должен был быть выгодным по сравнению с $\epsilon 4$. Однако обратное должно быть верно, если $\epsilon 4$ возник из $\epsilon 3$ и достиг такой высокой частоты. Если принять $\epsilon 4$ за «вредный» вариант, имеющий связь с серьезными заболеваниями, то получается, что предположение о том, что $\epsilon 4$ может быть предковым вариантом, проблемно. Ведь если $\epsilon 4$ является «вредным», то почему он существует с такой высокой частотой в определенных и сохраняется почти во всех популяциях? Эта проблема ещё более усложняется тем фактом, что все известные отдалённые последствия носительства $\epsilon 4$ происходят значительно позже репродуктивного возраста [3].

В связи с этой дилеммой становится труднее объяснить, почему именно такая частота каждого полиморфного варианта гена *APOE* наблюдается в той или иной популяции. Предполагают, что такое широкое различие в частотах полиморфизма данного гена может объясняться генетическим дрейфом, включая «эффект основателя» или эффект «бутылочного горлышка». Популяции с наиболее экстремальными частотами $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$, как правило, оказываются наиболее изолированными географически и культурно, и тем самым наиболее подвержены стихийным бедствиям и болезням, которые снижают численность населения. Также предполагается, что более высокая частота $\epsilon 4$ наблюдается в популяциях, где сохраняется экономика собирательства или где запасы продовольствия скудны, а вариант $\epsilon 3$, наоборот, наиболее часто встречается в тех популяциях, где давно сложилась сельскохозяйственная экономика [72].

Тем не менее, в изученных нами популяциях так называемые «дисфункциональные» $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ варианты, как оказалось, довольно распространены. В связи с этим можно предполагать, что в этих популяци-

ях повышен риск развития заболеваний, ассоциированных в вариантами в гене *APOE*. Особенно это может касаться ССЗ (атеросклероза, ИБС) и ожирения, если коренные народы «отходят» от своего привычного уклада жизни, от привычного способа питания в пользу употребления пищи, богатой быстрыми углеводами или насыщенными жирами.

Кроме того, известно, что носители варианта $\epsilon 4$ имеют сниженную продолжительность жизни [73], поэтому можно предположить, что изученные нами популяции будут различаться в количестве долгожителей в зависимости от генетического профиля по *APOE*. Но это требует дальнейших исследований.

Если принять во внимание адаптивное значение $\epsilon 4$, в том плане, что его носители лучше усваивают витамин Д из пищи [62], то можно предположить, что высокие значения частот этого варианта среди нганасан и долган, живущих на Севере Восточной Сибири, по сравнению с другими коренными народами нашего исследования, также имеют адаптивное значение для данных популяций, проживающих в условиях крайнего Севера с малым количеством солнечных дней в году. В то же время, вариант $\epsilon 4$ связан с более высоким уровнем холестерина в крови у его носителей, а в жёстких природных условиях, когда требуются высокие энергозатраты для лиц, ведущих преимущественно сельский образ жизни, наличие такого варианта может быть адаптивным.

Однако чтобы подтвердить все наши предположения, о влиянии полиморфизма гена *APOE* на изученные нами популяции, необходимо провести рандомизированное исследование групп больных и здоровых лиц. Тем не менее, полученные на данный момент результаты важны и могут применяться в интересах персонализированной медицины, исследования истории расселения коренных популяций по территории Сибири, процессов их адаптации к суровым условиям среды.

Благодарности. Авторы выражают благодарность к.б.н. Карафет Т. М., Вавиловой Н. А., Молетотовой Н. А., к.б.н. Сангаеву С. С. и Лихачевой А. О. за участие в экспедициях, а также к.б.н. Губиной М. А. за участие в экспедиции в Якутию и типировании выборки нганасан.

Литература

1. Mahley R.W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J. Mol. Med.* 2016;94:739-746. doi: 10.1007/s00109-016-1427-y.
2. Rall S.C. Jr., Weisgraber K.H., Mahley R.W. Human apolipoprotein E: the complete amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 1982; 257:4171-4178.
3. Mahley R.W., Rall S.C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2000;(1):507-537.
4. Kockx M., Traini M., Kritharides L. Cell-specific production, secretion, and function of apolipoprotein E. *Journal of Molecular Medicine.* 2018; <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1632-y>
5. Blum C.B. Type III hyperlipoproteinemia: still worth considering? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016;59: 119-124.
6. Rebeck G.W., Reiter J.S., Strickland D.K., Hyman B.T. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron.* 1993;11(4): 575-580.
7. Han X., Cheng H., Fryer J., et al. Novel role for apolipoprotein E in the central nervous system. Modulation of sulfatide content. *J. Biol. Chem.* 2003;278:8043-8051.
8. Потапов А.А., Юсупова М.М., Тендиева В.Д., и др. Клиническое и прогностическое значение генетических маркеров гена *APOE* при черепно-мозговой травме. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко.* 2010; 3:54-62.
9. Harmony J.A.K., Akeson A.L., McCarthy B.M., et al. Immunoregulation by plasma lipoproteins. In *Biochemistry and Biology of Plasma Lipoproteins*, ed. AM Scanu, AA Spector, New York: Marcel Dekker. 1986;403-452.
10. Trommsdorff M., Borg J.P., Margolis B., Herz J. Interaction of cytosolic adaptor proteins with neuronal apolipoprotein E receptors and the amyloid precursor protein. *J. Biol. Chem.* 1998;273:33556-60.
11. Shakibaei M., Frevert U.. Dual interaction of the malaria circumsporozoite protein with the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) and heparan sulfate proteoglycans. *J. Exp. Med.* 1996;184:1699-711.
12. Roselaar S., Daugherty A. Apolipoprotein E-deficient mice have impaired innate immune responses to *Listeria monocytogenes* in vivo. *J. Lipid Res.* 1998;39:1740-43
13. de Bont N., Netea M.G., Demacker P.N.M., et al. Apolipoprotein E knock-out mice are highly susceptible to endotoxemia and *Klebsiella pneumoniae* infection. *J. Lipid Res.* 1999;40:680-85.
14. Price D.A., Bassendine M.F., Norris S.M., et al. Apolipoprotein epsilon-3 allele is associated with persistent hepatitis C virus infection. *Gut.* 2006;55:715-718.
15. Theendakara V., Peters-Libeu C.A., Spilman P., et al. Direct transcriptional effects of apolipoprotein E. *J. Neurosci.* 2016; 36: 685-700.
16. Phillips M.C. Apolipoprotein E Isoforms and Lipoprotein Metabolism. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology.* 2014;66(9):616-623.
17. Zhong L., Xie Y.Z., Cao T.T., et al. A rapid and cost-effective method for genotyping apolipoprotein E gene polymorphism. *Molecular Neurodegeneration.* 2016;1(2):doi: 10.1186/s13024-016-0069-4.

18. Rosenberg R.N. The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning. The 2000 Wartenberg lecture. *Neurology*. 2000;54(11):2045–2054.
19. 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;50:183-188. doi: 10.1194/jlr.R800069-JLR200.
20. 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.
21. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2006;103:5644–5651.
22. Finch C.E., Morgan T.E. Systemic inflammation, infection, *ApoE* alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr. Alzheimer Res.* 2007;4:185–189.
23. Finch .CE. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(1):1718–1724. doi:10.1073/pnas.0909606106.
24. Зуева И.Б., Улитина А.С., Гораб Д.Н. и др. Полиморфизм гена ApoE у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными расстройствами. Артериальная гипертензия. 2012;18(5):421–428.
25. Corder E., Saunders A., Strittmatter W., et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261(5123):921–923.
26. Lucotte G., Turpin J.C., Landais P. Apolipoprotein E-epsilon-4 allele doses in late-onset Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1994;36:681–682, 1994.
27. Goldstein F.C., Ashley A.V., Gearing M., et al. Apolipoprotein E and age at onset of Alzheimer's disease in African American patients. *Neurology*. 2001;57:1923–1925.
28. Lannfelt L., Pedersen N.L., Lilius L., et al. Apolipoprotein epsilon-4 allele in Swedish twins and siblings with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1995;9:166–169.
29. Виноградова С.В. Роль полиморфизма *e2/e3/e4* гена аполипопротеина E в развитии атеросклероза. *Медицинская генетика*. 2006;5(2):3–10.
30. Schachter F., Faure-Delanef L., Guenot F., et al. Genetic associations with human longevity at the *APOE* and *ACE* loci. *Nature Genet.* 1994;6:29–32.
31. Knouff C., Hinsdale M.E., Mezdour H., et al. Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice. *J. Clin. Invest.* 1999;103(11):1579–1586. doi:10.1172/JCI6172.
32. Garces C., Benavente M., Ortega H., et al. Influence of birth weight on the Apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. *Pediatric research*. 2002;52(6):873–878. doi: 10.1203/01.PDR.0000037140.57784.8B.
33. Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2004;141:137–147.
34. Davignon J., Gregg R.E., Sing S.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis*. 1988;8(1):1–21.
35. Chen D.W., Shi J.K., Li Y., et al. 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.
36. Воевода М.И., Степанов В.А., Ромашенко А.Г., Максимов В.Н. Этногенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина E). *Бюллетень СО РАМН*. 2006;26(2):63–72.
37. Friedman G., Froom P., Sazbon L., Grinblatt I., et al. Apolipoprotein E-epsilon-4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. *Neurology*. 1999;52:244–248.
38. Liberman J.N., Stewart W.F., Wesnes K., Troncoso J. Apolipoprotein E epsilon-4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology*. 2002;58:1038–1044.
39. Crawford F., Vanderploeg R., Freeman M., et al. *APOE* genotype influences acquisition and recall following traumatic brain injury. *Neurology*. 2002;58:1115–1118.
40. Koponen S., Taiminen T., Kairisto V., et al. APOE-epsilon-4 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Neurology*. 2004;63:749–750.
41. Deary I.J., Whiteman M.C., Pattie A., et al. Cognitive change and the APOE epsilon-4 allele. *Nature*. 2002;418(932). doi: <https://doi.org/10.1038/418932a>.
42. Caselli R.J., Dueck A.C., Osborne D., et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon-4 effect. *New Eng. J. Med.* 2009;361:255–263.
43. Caselli R.J., Reiman E.M., Osborne D., et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*. 2004;62:1990–1995.
44. Blesa R., Adroer R., Santacruz P., Ascaso C., et al. High apolipoprotein E epsilon-4 allele frequency in age-related memory decline. *Ann. Neurol.* 1996;39:548–551.
45. Liao F., Yoon H., Kim J. Apolipoprotein E metabolism and functions in brain and its role in Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017;28:60–67. doi: 10.1097/MOL.0000000000000383.
46. Lanterna L.A., Ruigrok Y., Alexander S., et al. Meta-analysis of APOE genotype and subarachnoid hemorrhage: clinical outcome and delayed ischemia. *Neurology*. 2007;69:766–775.
47. Li Y.J., Hauser M.A., Scott W.K., et al. Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62:2005–2009.
48. Harrington C.R., Roth M., Xuereb J.H., et al. Apolipoprotein E type epsilon-4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 1995;202:101–104.
49. Amouyel P., Vidal O., Launay J.M., Laplanche J.L. The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1994;344:1315–1318.
50. de Stefano N., Bartolozzi M.L., Nacmias B., et al. Influence of apolipoprotein E epsilon-4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 536–540.

51. Chapman J., Korczyn A., Karussis D., et al. The effects of *APOE* genotype on age at onset and progression of neurodegenerative diseases. *Neurology*. 2001;57:1482–1485.
52. Kadotani H., Kadotani T., Young T., et al. Association between apolipoprotein E epsilon-4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA*. 2001;285:2888–2890.
53. Gozal D., Capdevila O.S., Kheirandish-Gozal L., Crabtree V.M. *APOE* epsilon-4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children. *Neurology*. 2007;69:243–249.
54. Wang J.C., Kwon J.M., Shah P., et al. Effect of *APOE* genotype and promoter polymorphism on risk of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2000;55:1644–1649.
55. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Романова Т.И. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь и панкреатит. Бюллетень СО РАМН. 2006;26(4):80–86.
56. 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.
57. Burt T.D., Agan B.K., Marconi V.C., et al. Apolipoprotein (apo) E4 enhances HIV-1 cell entry in vitro, and the *APOE* epsilon-4/epsilon-4 genotype accelerates HIV disease progression. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2008;105:8718–8723.
58. Breslow J.L., Zannis V.I., SanGiacomo T.R., et al. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *J. Lipid. Res.* 1982;23:1224–1235.
59. Иванова Т.И., Крикунова Л.И., Рябченко Н.И. и др. Способ определения риска развития рака тела матки. Патент на изобретение номер RU 2558059 С1. 2015.
60. Singh P.P., Singh M., Mastana S.S. *APOE* distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann. Hum. Biol.* 2006;33:279–308.
61. Боринская С.А., Кальина Н.Р., Санина Е.Д. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е *APOE* в популяциях России и сопредельных стран. *Генетика*. 2007;43(10):1434–1440.
62. Боровкова Н.П., Шереметьева В.А., Евсюков А.Н., Спицын В.А. Закономерности распределения аллелей аполипопротеина Е (*APOE*) среди мирового народонаселения. Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология. 2010;2:21–35.
63. Мустафина О.Е., Михайлова А.М., Бахтиярова К.З. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и риск развития рассеянного склероза у этнических русских. *Молекулярная биология*. 2008;42(6):957–964.
64. Gerdes L.U., Klausen I.C., Sihm I., Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. *Genet. Epidemiol.* 1992;9:155–167.
65. Corbo R.M., Scacchi R., Mureddu L., et al. Apolipoprotein E polymorphism in Italy investigated in native plasma by a simple polyacrylamide gel isoelectric focusing technique. Comparison with frequency data of other European populations. *Ann. Hum. Genet.* 1995;59:197–209.
66. Kowalska A., Wiechmann I., Walter H. Genetic variability of apolipoprotein E in a Polish population. *Hum. Biol.* 1998;70:1093–1099.
67. Corbo R.M., Scacchi R. Apolipoprotein E (*APOE*) allele distribution in the world. Is *APOE**4 a «thrifty» allele? *Ann. Hum. Genet.* 1999;63:301–310.
68. Hong S.H., Kang B.Y., Oh J.H., et al. Genetic variation of the *APOE-C1-C2* cluster gene in Koreans. *Clin. Biochem.* 1997;30:215–219.
69. Kamboh M.I. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Hum. Biol.* 1995;67:195–215.
70. Корчагина П.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А. и др. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1*, *CYP2D6*, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011;3:448–461.
71. Тийс Р.П., Осипова Л.П., Табиханова Л.Э. и др. Генетический полиморфизм факторов системы свёртывания крови FII и FV в популяциях коренных этносов (тундровых и лесных ненцев, нганасан), русских Северной Сибири и их метисов в связи с риском развития тромбозов. *Медицинская генетика*. 2015;7:27–31.
72. Gerdes L.U., Gerdes C., Hansen P.S., et al. The apolipoprotein E polymorphism in Greenland Inuit in its global perspective. *Hum. Genet.* 1996;98:546–550.
73. Gerdes L.U., Jeune B., Ranberg K.A., et al. Estimation of apolipoprotein E genotype-specific relative mortality risks from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: Apolipoprotein E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene». *Genet. Epidemiol.* 2000;19:202–210.

References

1. Mahley R.W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J. Mol. Med.* 2016;94:739–746. doi: 10.1007/s00109-016-1427-y.
2. Rall S.C. Jr., Weisgraber K.H., Mahley R.W. Human apolipoprotein E: the complete amino acid sequence. *J. Biol. Chem.* 1982; 257:4171–4178.
3. Mahley R.W., Rall S.C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2000;(1):507–537.
4. Kockx M., Traini M., Kritharides L. Cell-specific production, secretion, and function of apolipoprotein E. *Journal of Molecular Medicine*. 2018; <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1632-y>
5. Blum C.B.. Type III hyperlipoproteinemia: still worth considering? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2016;59: 119–124.
6. Rebeck G.W., Reiter J.S., Strickland D.K., Hyman B.T. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron*. 1993;11(4): 575–580.
7. Han X., Cheng H., Fryer J., et al. Novel role for apolipoprotein E in the central nervous system. Modulation of sulfatide content. *J. Biol. Chem.* 2003;278:8043–8051.
8. Potapov A.A., Yusupova M.M., Tenedieva V.D. et al. Klinicheskoye i prognosticheskoye znachenie genicheskikh markorov gena *APOE* pri cherepno-mozgovoy travme [Clinical and prognostic significance of genetic markers of *APOE* gene in traumatic brain injury]. *Voprosy neyrokhirurgii im. N. N. Burdenko* [Burdenko's Journal of Neurosurgery]. 2010; 3:54–62. (In Russ.)

9. Harmony J.A.K., Akeson A.L., McCarthy B.M., et al. Immunoregulation by plasma lipoproteins. In *Biochemistry and Biology of Plasma Lipoproteins*, ed. AM Scanu, AA Spector, New York: Marcel Dekker. 1986;403–452.
10. Trommsdorff M., Borg J.P., Margolis B., Herz J. Interaction of cytosolic adaptor proteins with neuronal apolipoprotein E receptors and the amyloid precursor protein. *J. Biol. Chem.* 1998;273:33556–60.
11. Shakibaei M., Frevert U. Dual interaction of the malaria circumsporozoite protein with the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) and heparan sulfate proteoglycans. *J. Exp. Med.* 1996;184:1699–711.
12. Roselaar S., Daugherty A. Apolipoprotein E-deficient mice have impaired innate immune responses to *Listeria monocytogenes* in vivo. *J. Lipid Res.* 1998;39:1740–43
13. de Bont N., Netea M.G., Demacker P.N.M., et al. Apolipoprotein E knock-out mice are highly susceptible to endotoxemia and *Klebsiella pneumoniae* infection. *J. Lipid Res.* 1999;40:680–85.
14. Price D.A., Bassendine M.F., Norris S.M., et al. Apolipoprotein epsilon-3 allele is associated with persistent hepatitis C virus infection. *Gut.* 2006;55:715–718.
15. Theendakara V., Peters-Libeu C.A., Spilman P., et al. Direct transcriptional effects of apolipoprotein E. *J. Neurosci.* 2016;36:685–700.
16. Phillips M.C. Apolipoprotein E Isoforms and Lipoprotein Metabolism. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology.* 2014;66(9):616–623.
17. Zhong L., Xie Y.Z., Cao T.T., et al. A rapid and cost-effective method for genotyping apolipoprotein E gene polymorphism. *Molecular Neurodegeneration.* 2016;1(2):doi: 10.1186/s13024-016-0069-4.
18. Rosenberg R.N. The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning. The 2000 Wartenberg lecture. *Neurology.* 2000;54(11):2045–2054.
19. 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;50:183–188. doi: 10.1194/jlr.R800069-JLR200.
20. 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.
21. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2006;103:5644–5651.
22. Finch C.E., Morgan T.E. Systemic inflammation, infection, *ApoE* alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr. Alzheimer Res.* 2007;4:185–189.
23. Finch .CE. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Evolution of the human lifespan and diseases of aging: roles of infection, inflammation, and nutrition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010;107(1):1718–1724. doi:10.1073/pnas.0909606106.
24. Zueva I.B., Ulitina A.S., Ghorab D.N., et al. Polimorfizm gena ApoE u patsiyentov s metabolicheskim sindromom i kognitivnymi rasstroystvami [Apo E gene polymorphism in patients with metabolic syndrome and cognitive disorders]. *Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension].* 2012;18(5):421–428. (In Russ.)
25. Corder E., Saunders A., Strittmatter W., et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993;261(5123):921–923.
26. Lucotte G., Turpin J.C., Landais P. Apolipoprotein E-epsilon-4 allele doses in late-onset Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1994;36:681–682, 1994.
27. Goldstein F.C., Ashley A.V., Gearing M., et al. Apolipoprotein E and age at onset of Alzheimer's disease in African American patients. *Neurology.* 2001;57:1923–1925.
28. Lannfelt L., Pedersen N.L., Lilius L., et al. Apolipoprotein epsilon-4 allele in Swedish twins and siblings with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1995;9:166–169.
29. Vinogradova S.V. Rol' polimorfizma ye2/ye3/ye4 gena apolipoproteina Ye v razvitiy ateroskleroza [The role of apolipoprotein E gene polymorphism E2/E3/E4 in atherosclerosis progression]. *Meditinskaya genetika [Medical genetics].* 2006;5(2):3–10. (In Russ.)
30. Schachter F., Faure-Delanef L., Guenot F., et al. Genetic associations with human longevity at the *APOE* and *ACE* loci. *Nature Genet.* 1994;6:29–32.
31. Knouff C., Hinsdale M.E., Mezdour H., et al. Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice. *J. Clin. Invest.* 1999;103(11):1579–1586. doi:10.1172/JCI16172.
32. Garces C., Benavente M., Ortega H., et al. Influence of birth weight on the Apo E genetic determinants of plasma lipid levels in children. *Pediatric research.* 2002;52(6):873–878. doi: 10.1203/01.PDR.0000037140.57784.8B.
33. Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2004;141:137–147.
34. Davignon J., Gregg R.E., Sing S.F. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis.* 1988;8(1):1–21.
35. Chen D.W., Shi J.K., Li Y., et al. 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.
36. Voevoda M.I., Stepanov V.A., Romashchenko A.G., Maksimov V.N. Etnogeneticheskiye osobennosti podverzhennosti aterosklerozu v etnicheskikh gruppakh Sibiri (na primere gena apolipoproteina Ye) [Apolipoprotein E polymorphism in Siberia populations and its association with pathology]. *Byulleten' SO RAMN [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences].* 2006;26(2):63–72. (In Russ.)
37. Friedman G., Froom P., Sazbon L., Grinblatt I., et al. Apolipoprotein E-epsilon-4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. *Neurology.* 1999;52:244–248.
38. Liberman J.N., Stewart W.F., Wesnes K., Troncoso J. Apolipoprotein E epsilon-4 and short-term recovery from predominantly mild brain injury. *Neurology.* 2002;58:1038–1044.
39. Crawford F., Vanderploeg R., Freeman M., et al. *APOE* genotype influences acquisition and recall following traumatic brain injury. *Neurology.* 2002;58:1115–1118.
40. Koponen S., Taiminen T., Kairisto V., et al. APOE-epsilon-4 predicts dementia but not other psychiatric disorders after traumatic brain injury. *Neurology.* 2004;63:749–750.

41. Deary I.J., Whiteman M.C., Pattie A., et al. Cognitive change and the APOE epsilon-4 allele. *Nature*. 2002;418(932). doi: <https://doi.org/10.1038/418932a>.
42. Caselli R.J., Dueck A.C., Osborne D., et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon-4 effect. *New Eng. J. Med.* 2009;361:255-263.
43. Caselli R.J., Reiman E.M., Osborne D., et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the APOE e4 allele. *Neurology*. 2004;62:1990-1995.
44. Blesa R., Adroer R., Santacruz P., Ascaso C., et al. High apolipoprotein E epsilon-4 allele frequency in age-related memory decline. *Ann. Neurol.* 1996;39:548-551.
45. Liao F., Yoon H., Kim J. Apolipoprotein E metabolism and functions in brain and its role in Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2017; 28: 60–67. doi: 10.1097/MOL.0000000000000383.
46. Lanterna L.A., Ruigrok Y., Alexander S., et al. Meta-analysis of APOE genotype and subarachnoid hemorrhage: clinical outcome and delayed ischemia. *Neurology*. 2007;69:766-775.
47. Li Y.J., Hauser M.A., Scott W.K., et al. Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62:2005-2009.
48. Harrington C.R., Roth M., Xuereb J.H., et al. Apolipoprotein E type epsilon-4 allele frequency is increased in patients with schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 1995;202:101-104.
49. Amouyel P., Vidal O., Launay J.M., Laplanche J.L. The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 1994;344:1315-1318.
50. de Stefano N., Bartolozzi M.L., Nacmias B., et al. Influence of apolipoprotein E epsilon-4 genotype on brain tissue integrity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 536-540.
51. Chapman J., Korczyn A., Karussis D., et al. The effects of APOE genotype on age at onset and progression of neurodegenerative diseases. *Neurology*. 2001;57:1482–1485.
52. Kadotani H., Kadotani T., Young T., et al. Association between apolipoprotein E epsilon-4 and sleep-disordered breathing in adults. *JAMA*. 2001;285:2888-2890.
53. Gozal D., Capdevila O.S., Kheirandish-Gozal L., Crabtree V.M. APOE epsilon-4 allele, cognitive dysfunction, and obstructive sleep apnea in children. *Neurology*. 2007;69:243-249.
54. Wang J.C., Kwon J.M., Shah P., et al. Effect of APOE genotype and promoter polymorphism on risk of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2000;55:1644-1649.
55. Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Romanova T.I., et al. Polimorfizm gena apolipoproteina Ye, zhelchnokamennaya bolezn' i pankreatit [Apolipoprotein E polymorphism, gallstone disease and pancreatitis]. *Byulleten' SO RAMN [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2006;26(4):80-86. (In Russ.)
56. Grigor'eva I.N., Notova T.E. Polimorfizm gena apolipoproteina Ye, zhelchnokamennaya bolezn', sakharnyy diabet 2 tipa i narusheniya lipidnogo obmena [Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders]. *Atheroscleroz [Atherosclerosis]*. 2023;19(1):47-56. (In Russ.)
57. Burt T.D., Agan B.K., Marconi V.C., et al. Apolipoprotein (apo) E4 enhances HIV-1 cell entry in vitro, and the APOE epsilon-4/epsilon-4 genotype accelerates HIV disease progression. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2008;105:8718-8723.
58. Breslow J.L., Zannis V.I., SanGiacomo T.R., et al. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the apoE phenotype E2/2. *J. Lipid. Res.* 1982;23:1224–1235.
59. Ivanova T.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I. et al. Sposob opredeleniya riska razvitiya raka tela matki. Patent na izobreteniy nomer RU 2558059 C1 [Method for determining the risk of developing uterine cancer. Patent for invention number RU 2558059 C1]. 2015. (In Russ.)
60. Singh P.P., Singh M., Mastana S.S. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Ann. Hum. Biol.* 2006;33:279–308.
61. Borinskaya S.A., Kal'ina N.R., Sanina E.D. et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene (APOE) in the populations of Russia and neighboring countries. *Russ J Genet.* 2007; 43: 1201–1207.
62. Borovkova N.P., Sheremetyeva V.A., Evsyukov A.N., Spitsyn V.A. Zakonomernosti raspredeleniya alleley apolipoproteina Ye (AROYe) sredi mirovogo narodonaseleniya [Frequency distribution of apolipoprotein E (APOE) alleles in world population]. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seria XXIII. Antropologia [Moscow University Anthropology Bulletin]*. 2010;2:21–35. (In Russ.)
63. Mustafina O.E., Mikhailova A.M., Nasibulin T.R., et al. Polymorphism of the apolipoprotein E gene and risk of multiple sclerosis in ethnic Russians. *Molecular Biology*. 2008; 42(6): 852-858.
64. Gerdes L.U., Klausen I.C., Sihm I., Faergeman O. Apolipoprotein E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. *Genet. Epidemiol.* 1992;9:155–167.
65. Corbo R.M., Scacchi R., Mureddu L., et al. Apolipoprotein E polymorphism in Italy investigated in native plasma by a simple polyacrylamide gel isoelectric focusing technique. Comparison with frequency data of other European populations. *Ann. Hum. Genet.* 1995;59:197–209.
66. Kowalska A., Wiechmann I., Walter H. Genetic variability of apolipoprotein E in a Polish population. *Hum. Biol.* 1998;70:1093–1099.
67. Corbo R.M., Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a «thrifty» allele? *Ann. Hum. Genet.* 1999;63:301–310.
68. Hong S.H., Kang B.Y., Oh J.H., et al. Genetic variation of the APOE-C1-C2 cluster gene in Koreans. *Clin. Biochem.* 1997;30:215–219.
69. Kamboh M.I. Apolipoprotein E polymorphism and susceptibility to Alzheimer's disease. *Hum. Biol.* 1995;67:195–215.
70. Korchagina R.P., Osipova L.P., Vavilova N.A. et al. Polimorfizm genov biotransformatsii ksenobiotikov *GSTM1, GSTT1, CYP2D6*, veroyatnykh markerov riska onkologicheskikh zabolevaniy, v populyatsiyakh korennykh etnosov i russkikh Severnoy Sibiri [Polymorphism of genes for xenobiotic biotransformation, *GSTM1, GSTT1, CYP2D6*, candidate markers of cancer risk, in indigenous peoples and Russians in Northern Siberia]. *Vavilovskiy*

- zhurnal genetiki i seleksii [Vavilov Journal of Genetics and Breeding]. 2011;3:448-461. (In Russ.)
71. Tiis R.P., Osipova L.P., Tabikhanova L.E. et al. Geneticheskiy polimorfizm faktorov sistemy svortyvaniya krovi FII i FV v populyatsiyakh korennykh etnosov (tundrovyykh i lesnykh nentsev, nganasan), russkikh Severnoy Sibiri i ikh metisov v svyazi s riskom razvitiya trombozov [Genetic polymorphism of coagulation system factors FII and FV in populations of native peoples (Tundra Nenets, Forest Nenets, Nganasans), Russians of the North Siberia and their metis in relation to thrombosis risk]. Meditsinskaya genetika [Medical genetics]. 2015;7:27-31. (In Russ.)
72. Gerdes L.U., Gerdes C., Hansen P.S., et al. The apolipoprotein E polymorphism in Greenland Inuit in its global perspective. Hum. Genet. 1996;98:546-550.
73. Gerdes L.U., Jeune B., Ranberg K.A., et al. Estimation of apolipoprotein E genotype-specific relative mortality risks from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: Apolipoprotein E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene». Genet. Epidemiol. 2000;19:202-210.