

# Ассоциация гена аполипопротеина E с вариабельностью когнитивных способностей пожилых людей

Марусин А.В.<sup>1\*</sup>, Макеева О.А.<sup>1,3</sup>, Вагайцева К.В.<sup>1,2</sup>, Бочарова А.В.<sup>1</sup>,  
Сваровская М.Г.<sup>1</sup>, Салахов Р.Р.<sup>4</sup>, Степанов В.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

<sup>3</sup> Центр клинических исследований «Неббиоло», г. Томск

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово

Физиологические изменения мозга при естественном старении и развитие деменции имеют общую генетическую основу, что делает актуальным поиск генетических вариантов, разграничивающих естественное снижение когнитивных способностей с возрастом и деменцией альцгеймеровского типа. Цель — поиск взаимосвязи двух полиморфных вариантов (rs429358 и rs7412) гена *APOE* и их белковых изоформ (apoE) с вариабельностью когнитивных функций пожилых людей, определяемых по общему баллу Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA). Исследование выполнено на группе из 695 пожилых людей (177 мужчин и 518 женщин), у которых проведена оценка когнитивного статуса с помощью батареи тестов MoCA. Генотипирование осуществлено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan проб. Поиск ассоциаций генотипической изменчивости с признаком проведён непараметрическими методами Краскела — Уоллиса и медианного теста. Показано, что наибольшее влияние на риск пониженных когнитивных способностей в пожилом возрасте оказывают аллель rs429358\*С (OR = 1,51; 95% CI 1,09 — 2,10;  $\chi^2 = 6,66$ ;  $p = 0,01$ ) и белковые гаплотипы  $\epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$  (OR = 1,64; 95% CI (1,11 — 2,44);  $\chi^2 = 6,76$ ;  $p = 0,009$ ). Вероятно, выявленные ассоциации свидетельствуют о наличии общих генов и механизмов наследования деменции с нормальной вариабельностью когнитивных функций.

**Ключевые слова:** когнитивные способности, генетический полиморфизм, аполипопротеин E, ассоциации, подверженность, пожилые люди.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-00020).

## Association of apolipoprotein E gene polymorphism with cognitive abilities variability of elderly people

Marusin A.V.<sup>1</sup>, Makeeva O.A.<sup>1,3</sup>, Vagaytseva K.V.<sup>1,2</sup>, Bocharova A.V.<sup>1</sup>,  
Swarovskaya M.G.<sup>1</sup>, Salakhov R.R.<sup>4</sup>, Stepanov V.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk

<sup>2</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk

<sup>3</sup> Center for Clinical Research «Nebbiolo», Tomsk

<sup>4</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Physiological changes in the brain with natural aging and the development of dementia have a common genetic basis, which makes it important to search for genetic variants that delineate the natural decline in cognitive abilities with age and dementia of the Alzheimer's type. Objective: the search for the relationship between two polymorphic variants (rs429358 and rs7412) APOE gene and their protein isoforms (apoE) with the variability of cognitive functions in the elderly, determined by Montreal Cognitive Assessment (MoCA) total score. The study was performed on a group of 695 elderly people (177 men and 518 women) tested by a battery of MoCA tests. Genotyping was carried out by real-time PCR using TaqMan probes. The analysis of genotypic variability associations with the nominal trait was performed by the Kruskal-Wallis and the median test nonparametric methods. It was shown that the rs429358\*С allele carriers and protein isoforms  $\epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$  carriers in comparison with the  $\epsilon 3/\epsilon 3$  homozygous have the greatest risk of decreased cognitive abilities in old age (OR (95% CI) was 1.51 (1.09 — 2.10),  $\chi^2 = 6.66$ ,  $p = 0.01$  and OR = 1.64, 95% CI (1.11 — 2.44),  $\chi^2 = 6.76$ ,  $p = 0.009$ , respectively). Probably, the revealed associations indicate to the presence of common genes and mechanisms for dementia and intellect with normal variability of cognitive functions inheritance.

**Key words:** cognitive abilities, genetic polymorphism, apolipoprotein E, associations, susceptibility, elderly people.

## Введение

Аполипопротеин Е (apoE) является одним из ключевых белков метаболизма липопротеидов и холестерина, участвует в образовании и секреции липопротеинов [1]. Предполагается, что белок участвует в дифференцировке и росте клеток, а также в репарации и регенерации тканей [2].

Ген *APOE* (OMIM \*107741) содержит 3 интрона и 4 экзона, расположен в участке 19q13.32, геномные координаты (GRCh38): 19:44,905,748-44,909,394. Методом изоэлектрофокусирования выявляются три изоформы apoE: apoE2, apoE3 и apoE4, которые отличаются аминокислотными заменами в положениях Cys112Arg и Arg158Cys и определяются двумя однонуклеотидными полиморфными вариантами (SNP) rs429358 и rs7412. Изоформы apoE2, -E3 и -E4, кодируются тремя аллелями: ε2 или *APOE\*2* Cys112/Cys158 (rs429358\*T/rs7412\*T); ε3 или *APOE\*3* Cys112/Arg158 (rs429358\*T/rs7412\*C) и ε4 или *APOE\*4* Arg 112/Arg158 (rs429358\*C/rs7412\*C). Аллель ε3 наиболее распространен в мировых популяциях [3]. Теоретически возможный аллель Arg112/Cys158 (rs429358\*C/rs7412\*T) не наблюдается. С точки зрения эволюционной истории аллель *APOE\*4* является предковым, а повышение частоты аллеля *APOE\*3* произошло за последние 200 000 лет [4].

Corbo and Scacchi (1999) проанализировав распределение аллелей *APOE* в мире, отмечают, что аллель *APOE\*3* является наиболее частым во всех группах людей, особенно в популяциях с давно развитой сельскохозяйственной экономикой, где частота аллеля составляет 0,849–0,898. Частота предкового аллеля *APOE\*4* остается выше в популяциях пигмеев (0,407) и койсанов (бушменов) (0,370), аборигенов Малайзии (0,240) и Австралии (0,260), папуасов (0,368), некоторых коренных американцев (0,280) и саамов (0,1010), где все еще существует экономия питания или продовольственное снабжение скудно и доступно спорадически (по крайней мере, так было незадолго до публикации исследования). Частота *APOE\*2* колеблется без видимых причин (0,145–0,02), он отсутствует у коренных американцев. Corbo и Scacchi (1999) предположили, что аллель *APOE\*4*, благодаря своим функциональным свойствам, может быть «экономным» аллелем. Взаимодействие *APOE\*4* с условиями окружающей среды (западный стиль питания, длительный период жизни), возможно, сделало этот вариант аллелем восприимчивости к болезням коронарных артерий и Альцгеймера. Отсутствие ассоциации *APOE\*4* с любым из этих расстройств у африканцев, проживающих к югу от Сахары и наличие ассоциации у афроамериканцев, вероятно, подтверждает эту гипотезу [5].

К настоящему времени, на основании данных широкого геномных исследований ассоциаций (GWAS) и поиска ассоциаций с использованием анализа кандидатных генов, установлено, что полиморфные варианты *APOE* являются факторами риска сердечно-сосудистых забо-

леваний, болезни Альцгеймера (БА), вносят вклад в феномен долгожительства [6–11].

Недавние исследования, проведенные в НИИ медицинской генетики (г. Томск), показывают, что генетические основы интеллекта, когнитивных функций, поведенческих (БА) и психических (шизофрения) расстройств частично пересекаются [12–14]. Предполагается, что физиологические изменения мозга при естественном старении и развитие деменции имеют общую генетическую основу, что делает актуальным поиск генетических вариантов, разграничивающих естественное снижение когнитивных способностей с возрастом и деменцией альцгеймеровского типа.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA, от англ. Montreal Cognitive Assessment) была разработана как средство быстрой оценки при умеренной когнитивной дисфункции. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Время для проведения MoCA составляет примерно 10 минут. Максимально возможное количество баллов — 30; 26 баллов и более считается нормальным (цит. по [15, 16]). В недавнем исследовании Davis D.H.J. с соавт. при анализе использования MoCA для диагностики БА и других форм деменции показана высокая чувствительность (>94%) и низкая специфичность (<66%) данного подхода. Авторы заключают, что накопленного к настоящему времени общего качества и количества информации недостаточно, чтобы давать рекомендации о клинической полезности теста MoCA для выявления слабоумия в разных условиях [17].

*Цель исследования* — поиск взаимосвязи двух полиморфных вариантов (rs429358 и rs7412) гена *APOE* и их белковых гаплотипов (apoE) с вариабельностью когнитивных функций пожилых людей, определяемых по общему баллу MoCA.

## Материалы и методы

Исследование выполнено на группе из 695 пожилых людей (177 мужчин и 518 женщин), у которых проведена оценка когнитивного статуса с помощью батареи тестов MoCA [18]. Данные о выборке сведены в табл. 1. Возраст в выборке варьировал от 57 до 90 лет. Не выявлено межполовых отличий по суммарному баллу MoCA, возрасту, систолическому и диастолическому давлению, частоте сердечных сокращений.

Наблюдаются различия мужчин и женщин по росту, весу, индексу массы тела (ИМТ) и уровню образования (количеству лет, потраченных на образование в годах). При этом по ИМТ различия отмечены не только для средних значений, но и для дисперсий признака у мужчин и женщин по Лэвене-тесту ( $p = 0,007$ ). Для того чтобы учесть возможные влияния межполовой изменчиво-

сти по ИМТ и уровню образования, были использованы непараметрические методы анализа связи суммарного балла МоСА с генетической вариабельностью *APOE*.

Выделение ДНК проводили фенол-хлороформным методом. Генотипирование осуществлено методом ПЦР в режиме реального времени с использованием TaqMan проб фирмы Applied Biosystems (США) по протоколу производителя.

Проверка соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди—Вайнберга (РХВ) выполнена с использованием критерия  $\chi^2$  К. Пирсона [19]. Поиск ассоциаций генотипической изменчивости с общим показателем когнитивных функций (МоСА) проводили непараметрическими методами Краскела — Уоллиса и медианного теста.

При раздельном исследовании SNP rs429358 и rs7412 использовано четыре вида анализа наследуемости:

а) кодоминантный, когда оба аллеля (1, 2) влияют на фенотип (тестируются три генотипа в двухаллельной системе, 11 : 12 : 22);

б) доминантный — минорный (редкий) аллель в гомо- и гетерозиготном состоянии тестируется против распространённого аллеля (11 : 12+22);

в) рецессивный — редкий аллель в гомозиготном состоянии тестируется против распространённого аллеля в гомо- и гетерозиготном состоянии (11+12 : 22);

д) сверхдоминирование — гомозиготы против гетерозигот (11+22 : 12).

Расчёты проведены в пакете статистических программ «Statistica 6.0». Принят 5% уровень значимости.

Анализ ассоциаций белковых генотипов apoE с МоСА осуществлён по 6 вариантам:

1) все 6 возможных генотипов ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ );

2) носители аллеля (-ей)  $\epsilon 2$  против всех остальных ( $\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3 + \epsilon 2/\epsilon 4 : \epsilon 3/\epsilon 3 + \epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$ );

3) носители аллеля (-ей)  $\epsilon 4$  против всех остальных ( $\epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4 : \epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3 + \epsilon 3/\epsilon 3$ );

4) гомозиготы  $\epsilon 3/\epsilon 3$  против всех остальных ( $\epsilon 3/\epsilon 3 : \epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$ );

5) гомозиготы  $\epsilon 3/\epsilon 3$  против носителей аллеля (-ей)  $\epsilon 2$  ( $\epsilon 3/\epsilon 3 : \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$ );

6) гомозиготы  $\epsilon 3/\epsilon 3$  против носителей аллеля (-ей)  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 3/\epsilon 3 : \epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$ ).

Расчёт отношения шансов (OR) и 95% доверительно-го интервала (95% CI) по дизайну случай-контроль выполнен путём сравнения двух групп со значениями общего балла МоСА выше или равным медиане ( $Me \geq 23$ ) и ниже медианы ( $Me < 23$ ) [20].

### Результаты и обсуждение

Частоты и количество аллелей, генотипов, соответствие их распределения РХВ, ожидаемая гетерозиготность полиморфных вариантов rs429358 и rs7412 гена *APOE*, а также средние, медианные, минимальные и максимальные значения суммы баллов теста МоСА для генотипов представлены в табл. 2. Наблюдается близкое к статистически значимому отклонение частот генотипов от РХВ по полиморфному варианту rs7412 за счёт недостатка гетерозигот (отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой  $D = -0,065 \pm 0,046$ ;  $p = 0,088$ ). Возможно, это обусловлено стохастическими причинами, вследствие низкой частоты аллеля T — 7,5%.

В табл. 3 показаны результаты раздельного анализа связи полиморфных вариантов rs429358 и rs7412 с общим баллом МоСА при тестировании четырёх вариантов наследования: кодоминантный, доминантный, рецессивный и сверхдоминирование.

Наиболее высокая статистически значимая ассоциация обнаружена для rs429358 при аутосомно-доминант-

Таблица 1

### Общие данные о структуре выборки

№	Признак	Мужчины (177)	Женщины (518)	Всего (695)	p
1	Возраст (лет)	71,7 ± 6,0	71,8 ± 5,6	71,8 ± 5,7	0,782
2	Рост (см)	170,9 ± 6,6	157,8 ± 6,3	161,2 ± 8,6	<10 <sup>-6</sup>
3	Вес (кг)	80,0 ± 13,5	73,3 ± 13,2	75,0 ± 13,6	<10 <sup>-6</sup>
4	ИМТ	27,3 ± 4,1	29,4 ± 4,9	28,9 ± 4,8	10 <sup>-6</sup>
5	СД	140,9 ± 20,7	141,7 ± 21,9	141,5 ± 21,6	0,695
6	ДД	80,2 ± 12,8	79,3 ± 12,1	79,6 ± 12,3	0,434
7	ЧСС	71,4 ± 10,8	72,3 ± 9,8	72,1 ± 10,1	0,326
8	Ур. обр. (лет)	14,3 ± 3,2	13,0 ± 3,1	13,3 ± 3,1	10 <sup>-6</sup>
9	МоСА	21,8 ± 4,2	22,2 ± 3,8	22,1 ± 3,9	0,184

Примечание. В таблице приведены данные однофакторного дисперсионного анализа (ОФДА) межгрупповых отличий мужчин и женщин. В скобках указан объём выборки, показаны средние значения и стандартные отклонения признака. Ур. обр. — общее количество лет, потраченных на получение образования в годах; p — достигнутый уровень значимости F критерия Фишера для ОФДА.

ном типе наследования по обоим тестам (табл. 3). У носителей генотипа ТТ среднее значение и стандартное отклонение суммы баллов МоСА составило  $22,37 \pm 3,79$  (Me = 23), а у носителей генотипов СС + СЕ —  $21,39 \pm 4,21$  (Me = 22). Это свидетельствует о снижении

когнитивных способностей пожилых людей, носителей аллеля С, в среднем на один балл.

Отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (95% CI) имеют сниженные когнитивные способности (Me < 23) в пожилом возрасте для носителей geno-

Таблица 2

**Общая характеристика полиморфных вариантов rs429358 и rs7412 гена APOE и значения суммы баллов теста МоСА для генотипов (N = 695)**

Генотип/аллель	Количество	%	Hexp	$\chi^2$	p	МоСА, среднее	Me (Min – Max)
rs429358							
Генотип ТТ	530	76,26				22,37	23 (7 – 30)
Генотип СТ	151	21,73	22,44	0,70	0,403	21,40	22 (6 – 30)
Генотип СС	14	2,01				21,21	22 (14 – 27)
Аллель Т	1211	87,12					
Аллель С	179	12,88					
rs7412							
Генотип СС	598	86,04				22,09	23 (6 – 30)
Генотип СТ	90	12,95	13,84	2,90	0,088	22,53	23 (14 – 30)
Генотип ТТ	7	1,01				20,86	22 (11 – 25)
Аллель С	1286	92,52					
Аллель Т	114	7,48					

Примечание. Медианные (Me), минимальные (Min) и максимальные (Max) значения суммы баллов теста МоСА;  $\chi^2$ , p – значения критерия и достигнутый уровень значимости соответствия РХВ.

Таблица 3

**Анализ связи полиморфных вариантов rs429358 и rs7412 с общим баллом МоСА**

Полиморфизм	CoD		AD		AR		OD	
	K-W	me	K-W	me	K-W	me	K-W	me
rs429358	<b>0,017</b>	<b>0,016</b>	<b>0,005</b>	<b>0,013</b>	<b>0,328</b>	<b>0,040</b>	<b>0,009</b>	0,064
rs7412	0,658	0,776	0,731	0,693	0,462	0,501	0,566	0,835

Примечание. В таблице приведены достигнутые уровни значимости ассоциаций генотипической изменчивости двух полиморфных вариантов APOE с МоСА по тесту Краскела–Уоллиса (K-W) и медианному тесту (me). Анализ выполнен для четырёх вариантов наследования: кодоминатный (CoD), аутомно-доминантный (AD), аутомно-рецессивный (AR) и сверхдоминирование (OD). Полужирным шрифтом выделены достигнутые уровни значимости менее 5%.

Таблица 4

**Общая структура выборки по генотипам apoE и значениям общих баллов МоСА**

№	Генотип	Количество	%	МоСА	Me (Min – Max)
1	$\epsilon 3/\epsilon 3$	453	65,18	$22,36 \pm 3,82$	23 (7 – 30)
2	$\epsilon 3/\epsilon 4$	131	18,85	$21,24 \pm 4,35$	22 (6 – 29)
3	$\epsilon 2/\epsilon 3$	70	10,07	$22,56 \pm 3,48$	23 (14 – 29)
4	$\epsilon 4/\epsilon 4$	14	2,01	$21,21 \pm 3,87$	22 (14 – 27)
5	$\epsilon 2/\epsilon 4$	20	2,88	$22,45 \pm 3,41$	22 (17 – 30)
6	$\epsilon 2/\epsilon 2$	7	1,01	$20,86 \pm 4,67$	22 (11 – 25)
7	Все	695	100	$22,13 \pm 3,91$	23 (6 – 30)

Примечание. В таблице приведены численности и частоты 6 генотипов apoE, средние значения, стандартные отклонения, медианы, минимальные и максимальные значения суммарного балла МоСА.

типов СС и СТ составляют 1,59 и 1,10–2,30 ( $\chi^2 = 6,77$ ;  $p = 0,009$ ). Для аллеля rs429358\*С OR (95% CI) равен 1,51 (1,09 – 2,10;  $\chi^2 = 6,66$ ;  $p = 0,01$ ).

Для полиморфного варианта rs7412 не выявлено статистически значимых ассоциаций с общим баллом МоСА ни по одному варианту наследования признака.

Анализ ассоциаций белковых генотипов apoE выполнен по 6 вариантам (см. разд. «Материалы и методы»). В табл. 4 представлены средние значения, стандартные отклонения, медианы, минимальные и максимальные значения суммарного балла МоСА и численности всех 6 возможных генотипов apoE.

Не показано статистически значимой ассоциации 6 генотипов apoE со значениями суммарного балла МоСА ни по методу Краскела — Уоллиса ( $p = 0,096$ ), ни по медианному тесту ( $p = 0,104$ ). Однако параметрическим методом ОФДА Р. Фишера получено значение близкое к статистически значимому ( $F = 2,17$ ;  $p = 0,056$ ). При этом дисперсии признака в группах гомогенны по тесту Лавене ( $p = 0,361$ ). То есть, различия обусловлены средними значениями признака в группах, а не разбросом внутригрупповых данных.

Из 4 таблицы видно, что минимальное среднее значение суммарного балла МоСА, минимумы минимального и максимального значений теста (11–25) показаны для генотипа  $\epsilon 2/\epsilon 2$ . Не выявлено статистически значимой связи данного белкового варианта при тестировании OR снижения когнитивных способностей против всех остальных генотипов.

Анализ носителей аллеля  $\epsilon 2$  против всех остальных генотипов ( $\epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3 + \epsilon 2/\epsilon 4 : \epsilon 3/\epsilon 3 + \epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$ ) также не показал статистически значимой ассоциации (по Краскелу — Уоллису  $p = 0,731$ ; по медианному тесту  $p = 0,693$ ). Ранее было показано, что изоформа APOE  $\epsilon 2$  приводит к наследственной гиперхолестеролемии III типа (OMIM 67347) [21], гипертриглицеридемии и алкогольному циррозу печени с ранним проявлением [22], инвалидизацией (нарушением инструментальной деятельности) у мужчин [23].

Обнаружена ассоциация аллеля  $\epsilon 4$  с риском снижения когнитивных способностей в пожилом возрасте ( $\epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4 : \epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3 + \epsilon 3/\epsilon 3$ ;  $p = 0,005$  и  $0,013$  для Краскела — Уоллиса и медианного тестов соответственно). Носители аллеля  $\epsilon 4$  обладают в среднем пониженным значением суммарного балла МоСА. Этот аллель является предрасполагающим к инфаркту миокарда [8], БА [9, 24], неблагоприятен для достижения возраста долгожительства в абхазской популяции [10], и в то же время его носители проявляют сниженные когнитивные способности в пожилом возрасте ( $21,39 \pm 4,21$  и  $22,37 \pm 3,79$  у носителей  $\epsilon 4$  против остальных генотипов соответственно).

В среднем повышенные когнитивные способности показаны у носителей наиболее распространенного генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (65,18%) по сравнению со всеми остальными

ми ( $22,36 \pm 3,82$  и  $21,71 \pm 4,04$ ;  $p = 0,028$  и  $0,021$  для Краскела — Уоллиса и медианного тестов, соответственно). У индивидов, не являющихся носителями генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , OR иметь сниженные когнитивные способности в пожилом возрасте составляет 1,39 при 95% CI 1,00–1,92 ( $\chi^2 = 4,23$ ;  $p = 0,040$ ).

Далее было проанализировано, какие аллели apoE по сравнению с  $\epsilon 3/\epsilon 3$  оказывают большее влияние на риск сниженных когнитивных способностей в пожилом возрасте (варианты 5 и 6, см. разд. «Материалы и методы»).

В результате тестирования генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 3$  против носителей  $\epsilon 2$  ( $\epsilon 3/\epsilon 3 : \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 2 + \epsilon 2/\epsilon 3$ ) не выявлено статистически значимой ассоциации ( $p = 0,782$  и  $0,370$  для Краскела — Уоллиса и медианного тестов соответственно). Показано, что носительство аллеля  $\epsilon 4$  в большей степени повышает риск пониженных когнитивных способностей в пожилом возрасте ( $\epsilon 3/\epsilon 3 : \epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$ ;  $p = 0,005$  и  $0,013$  для Краскела — Уоллиса и медианного тестов соответственно; OR = 1,64; 95% CI (1,11–2,44);  $\chi^2 = 6,76$ ;  $p = 0,009$ ).

Как и в настоящем исследовании, негативный эффект на скорость восприятия и эпизодическую память у носителей аллеля  $\epsilon 4$  выявлен в популяционной выборке из 2694 пожилых индивидов (60–102 года) без деменции [25]. Кроме того, в этом исследовании более высокий возраст ассоциирован с более сильным генетическим эффектом APOE на общие когнитивные способности (global cognition). Однако этот эффект взаимодействия был частично обусловлен наличием доклинических случаев деменции в изученной выборке. При исключении будущих случаев деменции, влияние APOE на эпизодическую память и глобальное мышление было ослаблено. Авторы предполагают, что часть эффектов APOE на эффективность когнитивной деятельности в старости может быть обусловлена процессами, связанными с деменцией.

Тем не менее, данные о влиянии аллеля  $\epsilon 4$  на когнитивные способности пожилых людей без деменции противоречивы. Так, не было обнаружено влияния данного аллеля на кратко- и долгосрочную эпизодическую память, скорость восприятия, внимание и исполнительные функции в выборке 213 человек без деменции (>60 лет) из Бразилии [26].

В другом, австрийском исследовании двух групп пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями и здорового контроля (131 и 764 человека) на протяжении 3 лет при сравнении носителей аллеля  $\epsilon 4$  с остальными генотипами выявлено, что в здоровой группе контроля в течение 36 месяцев наблюдается умеренное ускорение спада параметра вербальной эпизодической памяти. В группе с умеренными когнитивными нарушениями обнаружен повышенный спад когнитивных способностей по целому ряду когнитивных задач, предположительно отражающих ранние когнитивные признаки БА. Учитывая длительный продромальный период

этого заболевания, авторы делают вывод, что полученные данные воздействия  $\epsilon 4$ -фенотипа в большей мере объясняются периодом, предшествующем БА с поздним началом. То есть, возрастное снижение когнитивных способностей (cognitive ageing) не зависит от аллеля  $\epsilon 4$  [27].

Таким образом, при изучении вклада аллеля  $\epsilon 4$  *APOE* в снижение когнитивных способностей в пожилом возрасте к настоящему времени нельзя сделать однозначного вывода о его природе. Либо он обусловлен накапливающимися процессами развития деменции, либо так называемой «доброкачественной старческой забывчивостью» или, иными словами, физиологическими инволютивными изменениями, представляющими собой вариант возрастной нормы.

Для российской популяции также показано влияние аллеля  $\epsilon 4$  *APOE* у родственников больных БА как на когнитивные способности (на уровне тенденции), так и на особенности характера в пределах клинической нормы [28]. При проведении сравнительного анализа частоты и характера психических нарушений когнитивного и некогнитивного спектра у 110 детей и 24 sibсов пациентов с БА в зависимости от генотипа apoE была установлена более высокая частота носителей аллеля  $\epsilon 4$  среди родственников 1-й степени родства лиц с БА по сравнению с российской популяцией. Не обнаружено статистически значимых различий в частоте синдрома мягкого когнитивного снижения (МСИ), психоорганического синдрома и депрессивных реакций дезадаптации у родственников пациентов с БА в зависимости от Apo-генотипа. Частота признаков, свидетельствующих о конституциональной недостаточности когнитивного функционирования, не имела статистически значимой ассоциации с наличием аллеля  $\epsilon 4$ , однако выявлена тенденция к их большей частоте у носителей  $\epsilon 4$ -аллеля. В группе детей личностная акцентуация по возбудимому и тревожно-мнительному типу статистически значимо ассоциировалась с генотипом  $\epsilon 4$ /\*, тогда как нормотимический тип личности и реакции раздражительной слабости — с его отсутствием. В группе sibсов статистически достоверная корреляция с  $\epsilon 4$ /\* установлена только для низкого уровня успеваемости в школе [цит. по: 28].

### Заключение

Таким образом, в ходе проведенного анализа взаимосвязи двух полиморфных вариантов (rs429358 и rs7412) гена *APOE* и с вариабельностью когнитивных функций пожилых людей, определяемых по общему баллу MoCA, показано, что наибольшее влияние на риск пониженных когнитивных способностей в пожилом возрасте оказывают аллель rs429358\*С и белковые гаплотипы  $\epsilon 4/\epsilon 4 + \epsilon 2/\epsilon 4 + \epsilon 3/\epsilon 4$ .

Вероятно, выявленные ассоциации свидетельствуют о перекрывающейся (общей) генетической природе на-

следования психотических расстройств личности, деменции и интеллекта с «доброкачественными возрастными когнитивными нарушениями».

### Список литературы

1. Mahley RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanded role in cell biology. *Science*. 1988;240:622-630.
2. Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, et al. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. *Neuron*. 1993;11:575-580.
3. <http://omim.org/entry/107741>
4. Fullerton, SM, Clark AG, Weiss KM, et al. Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67:881-900.
5. Corbo, RM, Scacchi R. Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world: is APOE\*4 a 'thrifty' allele? *Ann. Hum. Genet.* 1999;63:301-310.
6. Zhang C, Pierce BL. Genetic susceptibility to accelerated cognitive decline in the US Health and Retirement Study. *Neurobiol Aging*. 2014 Jun;35(6):1512.e11-8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.021. Epub 2013 Dec 26.
7. Soerensen M, Dato S, Tan Q, et al. Evidence from case-control and longitudinal studies supports associations of genetic variation in APOE, CETP, and IL6 with human longevity. *Age (Dordr)*. 2013 Apr;35(2):487-500. DOI: 10.1007/s11357-011-9373-7. Epub 2012 Jan 12.
8. Konialis C, Spengos K, Iliopoulos P, et al. The APOE E4 Allele Confers Increased Risk of Ischemic Stroke Among Greek Carriers. *Adv Clin Exp Med*. 2016 May-Jun;25(3):471-8. DOI: 10.17219/acem/38841.
9. Han Z, Huang H, Gao Y, Huang Q. Functional annotation of Alzheimer's disease associated loci revealed by GWAS. *PLoS One*. 2017 Jun 26;12(6):e0179677. DOI: 10.1371/journal.pone.0179677. eCollection 2017.
10. Спицын ВА, Макаров СВ, Квеквескири КБ, Самохин АС, Бец ЛВ, Бычкова ЛС, Спицына НХ. К генетическому исследованию феномена долгожительства на примере анализа абхазской популяции; Полиморфизм APOE. *Медицинская генетика*. 2015;14(1):32-35.
11. Салахов РР, Макеева ОА, Голубенко МВ, Барбараш ОЛ, Пузырев ВП. Ассоциации полиморфизма генов TOMM40 и APOE с количественными фенотипами сердечно-сосудистой системы в популяции русских Сибирского региона. *Медицинская генетика*. 2016;15(5):24-27.
12. Степанов ВА., Бочарова АВ, Марусин АВ и др. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в Российской популяции. *Молекулярная биология*. 2014;48(6):952-962
13. Степанов ВА, Бочарова АВ, Садуакасова КЗ и др. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов. *Генетика*, 2015;51(2):227-235
14. Бочарова АВ, Степанов ВА, Марусин АВ и др. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндотипов. *Генетика*. 2017;53(1):100-108.
15. <https://newpsyhelp.ru/index.php/clinical-scales/135-moca.html>
16. Nasreddine ZS, Phillips NA., Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(4):695-696. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x. PMID: 15817019.
17. Davis DHJ, Creavin ST, Yip JLY, et al. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other de-

mentias. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD010775. DOI: 10.1002/14651858.CD010775.pub2.

18. Makeeva O, Markova V, Zhukova I, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) population-based study of Russian elderly. *Alzheimer's and Dementia*. 2012;8(4):S773.

19. Вейр Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 400 с.

20. Cornfield J A Method for Estimating Comparative Rates from Clinical Data. Applications to Cancer of the Lung, Breast, and Cervix. *Journal of the National Cancer Institute*. 1951;11:1269-1275.

21. <http://omim.org/entry/617347>

22. Hernandez-Nazara ZH, Ruiz-Madrigal B, Martinez-Lopez E, Roman S, Panduro A. Association of the epsilon 2 allele of APOE gene to hypertriglyceridemia and to early-onset alcoholic cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008 Apr;32(4):559-566. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00607.x. Epub 2008 Jan 30.

23. Kulminski A, Ukraintseva SV, Arbeev KG, et al. Association between APOE epsilon 2/epsilon 3/epsilon 4 polymorphism and disability severity in a national long-term care survey sample. *Age Age-*

*ing*. 2008 May;37(3):288-93. DOI: 10.1093/ageing/afn003. Epub 2008 Feb 4.

24. <http://omim.org/entry/104310>

25. Laukka EJ, Lovden M, Herlitz A, et al. Genetic effects on old-age cognitive functioning: a population-based study. *Psychol Aging*. 2013 Mar;28(1):262-74. DOI: 10.1037/a0030829. Epub 2012 Dec 31.

26. Quintas JL1, Souza VC, Henriques AD, et al. Lack of association between apolipoprotein E genotypes and cognitive performance in the non-demented elderly. *Psychogeriatrics*. 2014 Mar;14(1):11-6. DOI: 10.1111/psyg.12029. Epub 2013 Oct 7.

27. Albrecht MA1, Szoek C2, Maruff P3, Savage G4, et al. Longitudinal cognitive decline in the AIBL cohort: The role of APOE ε4 status. *Neuropsychologia*. 2015 Aug;75:411-9. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.008. Epub 2015 Jun 20.

28. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Рошина ИФ, Коровайцева ГИ. АРОЕ-генотип и психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия*. 2013;57(1):13-23.