НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА В МЕДИЦИНЕ
RESEARCH' n PRACTICAL MEDICINE JOURNAL
том 1.№1.2014

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ *APOE* НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ЖЕЛЕЗА И ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ НЕОПЛАСТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

Иванова Т.А., Полуэктова М.В., Хорохорина В.А., Воробьёва О.А., Чиркова Т. В., Мкртчян Л. С., Сыченкова Н. И., Крикунова Л. И., Рябченко Н. И.

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)
249031, Российская Федерация, Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д.10.

Ключевые слова:
аполипопротеин Е, генотипы, метаболизм железа, рак эндометрия.

Keywords:
apolipoprotein E, genotype, iron metabolism, endometrial cancer

Резюме:

Цели исследования.

Ассоциации *APOE* генотипа с уровнем железа в плазме и риском возникновения неопластических заболеваний эндометрия не изучались. Целью работы был анализ генотипических ассоциаций аполипопротеина Е (*APOE*) с биохимическими показателями метаболизма железа и липидов у больных гиперплазией и раком эндометрия, а также у здоровых женщин.

Материалы и методы.

Биохимические показатели метаболизма железа и липидов в крови женщин с диагнозом гиперплазия эндометрия (53 человека), эндометриоидная аденокарцинома первой стадии (87 человек) и здоровые женщины (70 человек) определялись на автоматическом анализаторе «OLYMPUS AU – 400». Генотипирование гена *APOE (E2, rs7412 и E4 rs429358)* проводили с использованием методики полимеразной цепной реакции с последующей обработкой специфической рестриктазой Cfo1 (Promega) и определением длин фрагментов рестрикции.

Основные результаты.

Наблюдается статистически значимое снижение величин сывороточного железа, насыщения трансферрина, липопротеинов высокой плотности с одной стороны, и статистически значимое увеличение индекса массы тела, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой. Выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей *E3, E4, E2* между группами больных и здоровых женщин (P=0,048). Частота аллеля *E3* снижалась, а аллеля *E2* повышалась в ряду здоровые-ГЭ-РЭ. Показано, что у больных раком эндометрия и здоровых носительниц генотипа *E3/E2* повышены показатели сывороточного железа по сравнению с другими генотипами *APOE* (P= 0,0014 и 0,0363 соответственно). В группе больных гиперплазией носительницы минорных генотипов *E2/E4, E4/E4* отличаются достоверно повышенным уровнем триглицеридов (0,0389).

Выводы.

Генотип *E3/E2 APOE* ассоциирован с повышенным уровнем железа и риском рака эндометрия. Ассоциации генотипов *APOE 2/2, 2/4, 4/4 и 3/2* с неопластическими заболеваниями эндометрия необходимо исследовать в дальнейшем. Полученные данные могут быть использованы для создания системы маркеров для определения высокого уровня предрасположенности к злокачественным заболеваниям женской репродуктивной системы.

Для корреспонденции:
Иванова Татьяна Ильинична,
кандидат биологических наук,
заведующая лабораторией молекулярной и клеточной радиобиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России.
Адрес: 249031, Российская Федерация,
Калужская область, г. Обнинск, ул. Жукова, д. 10
Телефон:+7 (484) 393-64-57,
e-mail: stasia14@yandex.ru
Статья поступила 01.11.2014,
принята к печати 12.12.2014.

For correspondence:
Ivanova Tatiana Ilinichna,
PhD, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
10, Zhukov street, Obninsk, 249036,
Kaluga region, Russian Federation
Tel: +7(484) 393-64-57,
e-mail: stasia14@yandex.ru

INFLUENCE OF *APOE* GENOTYPES ON BIOCHEMICAL INDICES OF IRON AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH THE ENDOMETRIUM NEOPLASTIC DISEASES AND HEALTHY WOMEN

Ivanova T.A., Poluektova M.V., Khorokhorina V.A., Vorob'eva O.A., Chirkova T.V.,
Mkrtchyan L.S., Sychenkova N.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I.
Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF (Obninsk, Russian Federation), 10, Zhukov street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russian Federation

Abstract:

Objective. *APOE* genotype association with the level of iron in plasma and the risk of endometrial neoplastic diseases has not been studied. The aim of the work was to analyze the genotypic associations of the apolipoprotein E (*APOE*) with iron and lipid levels in endometrial hyperplasia (EH)/endometrial cancer (EC) patients and healthy women.

Materials and methods. The biochemical blood levels of iron and cholesterol metabolism detected in women d with diagnosed endometrial hyperplasia (53), endometrial cancer (87) and healthy women (70) are determined on an automated analyzer «OLYMPUS AU – 400". The genotyping was performed with a PCR-RFLP (polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism) technique.

Results. A statistically significant decrease in the levels of serum iron, transferrin saturation, high-density lipoprotein on the one hand, and a statistically significant increase in body mass index, triglycerides, very low density lipoproteins, atherogenic index in patients with endometrial adenocarcinoma was observed. Statistically significant differences in the distribution of *E3, E4, E2* allele frequencies between patients and healthy women (P = 0.048) was revealed. *E3* allele frequency was reduced, and the *E2* allele was increased in patients with EC. It was shown that the serum iron level was significantly increased in EC patients and healthy carriers of the genotype *E3/E2* (P= 0,0014 and 0,0363 respectively). There was significantly elevated triglyceride level in carriers of the minor genotypes *E2/E4, E4/E4* among patients with EH (0,0389).

Conclusions. Genotype *E3/E2* compared with other APOE genotypes under study is associated with elevated levels of iron and the risk of endometrial cancer. The association *APOE 2/2, 2/4, 4/4* as well as *3/2* with endometrial neoplastic diseases requires further investigation. The data obtained can be the basis for the creation of a marker system for determining a high level susceptibility to malignant disease of the female reproductive system.

Введение

В структуре заболеваемости женского населения Российской Федерации рак тела матки занимает третье место [1], и за последние годы летальность в течение первого года после постановки диагноза возрастает [2]. Опухолевым заболеваниям женской репродуктивной системы часто предшествуют гиперпластические процессы [3]. Среди эндогенных факторов в развитии злокачественных заболеваний органов женской репродуктивной системы большое значение имеет генетическая предрасположенность.

Известно, что наследуемые полиморфные варианты ряда генов ассоциированы с разными заболеваниями, так как могут влиять на количество, активность и стабильность соответствующих белков. Особенно это касается генов предрасположенности к многофакторным заболеваниям [4,5]. Для многих генов, ассоциированных с нейродегенеративными или иммунопролиферативными болезнями, была показана вовлечённость в неопластические процессы [6]. Одним из таких генов является ген аполипопротеина Е (*APOE*). Белок APOE представлен тремя основными изоформами (*E2, E3,* and *E4*), которые кодируются тремя кодоминантными аллелями *APOE*2*, *APOE*3*, *APOE*4* [7]. APOE синтезируется в печени, мозге, макрофагах. Обнаружена ассоциация генотипов *APOE* с метаболизмом липидов, окислительным стрессом, воспалительными процессами, различными аспектами старения и процессами канцерогенеза [8,9]. Известно, что факторами риска возникновения рака эндометрия являются нарушенный метаболизм липидов, в частности ожирение, и оксидативный стресс, существенную роль в интенсификации которого играют катехоловые эстрогены и ионы железа [10,11]. Имеются данные о том, что риск эстроген-зависимых раков связан с определенными аллелями генов, участвующих в метаболизме железа [12–15]. Известно, что аполипопротеин Е является антиоксидантом. Степень выраженности антиоксидантных свойств наибольшая у изоформы *E2*. Можно предполагать наличие отличительных особенностей разных генотипов *APOE* не только в обмене липидов, но и в других метаболических путях, в частности, в метаболизме железа. В ходе анализа литературы нам не удалось найти данные о роли изоформ *APOE* в метаболизме железа. Обусловленные полиморфизмом *APOE* сдвиги в уровне биохимических показателей не только липидов, но и железа, могут быть факторами риска возникновения аденокарциномы эндометрия. Ранее нами были получены результаты, демонстрирующие ассоциацию аллеля *APOE*2 с раком эндометрия (Патентная заявка «Способ определения риска развития рака тела матки». Регистрационный номер 2014128053). В данной работе проведено исследование генотипических корреляций *APOE* с биохимическими показателями метаболизма железа и липидов.

Материалы и методы

Объектом исследования была периферическая кровь женщин с диагнозом гиперплазия эндометрия (53 человека), эндометриоидная аденокарцинома первой стадии (T1) по классификации FIGO (87 человек) и здоровые женщины

Таблица 1
Характеристика обследованных лиц
(клинико-биохимические показатели статуса метаболизма железа и липидов, среднее ± SD)

Показатели	Референтные значения	Контроль	Гиперплазия эндометрия	Рак эндометрия
Число	-	70	53	87
Возраст	-	52,51±11,24	52,58±10,64	55,44±8,48
P	-	-	0,9701	0,0706
Индекс массы тела, кг/м2	18-25	23,42±4,82	28,37±5,26	34,06±7,97
P	-	-	0,1589	**P<0.0001**
Железо мкмоль/л	10,7-32,2	16,20 ± 6,10	14,54 ± 9,58	13,40±6,21
P	-	-	0,3014	**0,0016**
ОЖСС мкмоль/л	45,3-77,1	63,22 ± 8,62	62,98 ± 10,14	63,37 ± 11,76
P	-	-	0,1899	0,3486
Насыщение транферрина %	15-50	27,19 ± 11,60	23,50 ± 15,06	21,66 ± 10,39
P	-	-	0,1243	**0,0004**
Трансферрин г/л	2-3,6	2,86 ± 0,46	2,80 ± 0,49	2,86±0,52
P	-	-	0,5027	0,3196
Ферритин мкг/л	10-200	134,4 ±107,8	61,27 ± 62,68	92,07 ± 75,53
P	-	-	**0,0446**	0,4267
Триглицериды ммоль/л	0,51-2,16	1,39 ± 0,58	1,48 ± 0,93	1,80 ± 0,81
P	-	-	0,1137	**0,0022**
Холестерин ммоль/л	3-5,2	5,85 ± 1,01	6,07 ± 1,50	5,99±1,27
P	-	-	0,3579	0,5944
Хол-ЛПВП	0,89-1,53	1,45 ± 0,28	1,36 ± 0,29	1,33 ± 0,33
P	-	-	0,0834	**0,0086**
Хол-ЛПНП	1,69-3,4	3,80 ± 0,92	4,02 ± 1,29	3,84 ± 1,14
P	-	-	0,3169	0,6821
Хол-ЛПОНП	0,26-1,04	0,64 ± 0,26	0,68 ± 0,43	0,82 ± 0,37
P	-	-	0,1338	**0,0028**
Коэффициент атерогенности	0-3,5	3,16 ± 0,92	3,54 ± 1,05	3,73 ± 1,4
P	-	-	0,0796	**0,0051**

Таблица 2
Частота генотипов и аллелей *E2, E3, E4* гена *APOE* среди здоровых и больных женщин

Статус	Рак эндометрия 87 человек	Гиперплазия эндометрия 53 человека	Здоровые 70 человек
	Число (%)	Число (%)	Число (%)
E3/E3	44 (51)	31 (58)	45 (64)
E3/E4	15 (17)	11 (21)	17 (24)
E3/E2	20 (23)	8 (15)	8 (12)
E2/E4	6 (7)	2 (4)	0
E4/E4	2 (2)	1 (2)	0
E3	123 (70)	81(76)	115 (82)
E4	25 (14)	15 (15)	17 (12)
E2	28 (16)	10 (9)	8 (6)
Сумма	174	106	140

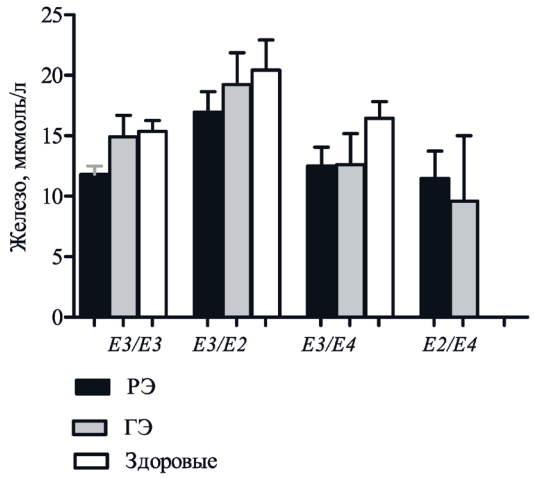

Рисунок 1. Содержание сывороточного железа у здоровых и больных женщин с полиморфными генотипами аполипопротеина Е (*APOE*). По оси абцисс – генотипы *APOE*. РЭ – рак эндометрия, ГЭ – гиперплазия эндометрия.

(70 человек). Средний возраст здоровых и больных гиперплазией женщин составлял 52,5 года, в то время как в группе больных раком этот показатель равен 55 годам (Таблица 1). Обследуемые подписывали форму информированного согласия на участие в данном проекте, а врачом заполнялась анкета, включающая данные о возрасте, росте, весе, этнической принадлежности, диагнозе заболевания. Исследование одобрено Этической комиссией МРНЦ.

Биохимические исследования сыворотки крови проводились в группе клинической биохимии отделения лабораторной диагностики ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития на автоматическом анализаторе «OLYMPUS AU- 400», производство Германия с использованием родных фирменных реагентов. Биохимический спектр крови включал определение ферритина, железа сыворотки, общей железосвязывающей способности (ОЖСС), процент насыщения трансферрина железом, трансферрин, холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности. Эти показатели и характеристика обследованных лиц приведены в таблице 1. В основе количественного определения железа на анализаторе «OLYMPUS» лежал колориметрический фотометрический метод с использованием в качестве

Таблица 3
Частота генотипов и аллелей *E2, E3, E4* гена *APOE* среди здоровых и больных женщин

Статус *APOE*	Число	Возраст	Железо мкмоль/л	ОЖСС мкмоль/л	Насыщение трансферрин %	Трансферрин г/л	Ферритин мкг/л
РАК ЭНДОМЕТРИЯ							
E3/E3	44	55,22±8,61	11,8±4,64	59,94±11,16	20,21±8,62	2,75±0,52	94,82±76,70
E3/E2	20	58,47±5,24	17,22±7,48	63,7±11,38	26,71±11,33	2,93±0,43	94,32±68,83
P		0,1344	0,0014	0,231	0,0158	0,2125	0,870
E3/E4	15	52,27±11,13	12,5±5,99	66,89±12,03	19,93±10,92	3,06±0,61	80,54±87,88
P		0,3050	0,3906	0,05	0,921	0,0723	0,408
E2/E4+E4/E4	6+2	59,63±8,98	11,48±6,41	67,83±15,38	17,92±10,52	2,75 ± 0,33	72,39±52,94
P		0,1948	0,639	0,090	0,508	0,9954	0,751
ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ							
E3/E3	31	54,97±11,55	14,91±9,90	62,95±11,00	24,59±17,01	2,80±0,53	56,80±46,59
E3/E2	8	52,7±9,30	19,24±7,43	64,70±8,60	30,10±12,11	2,86±0,46	33,72±18,88
P		0,5336	0,2576	0,5667	0,1806	0,7020	0,1817
E3/E4	11	50,0±8,95	12,61±8,49	59,17±9,31	21,07±12,98	2,66±0,497	74,28±95,80
P		0,2537	0,497	0,3215	0,5862	0,713	0,9316
E2/E4+E4/E4	2+1	46,0±5,20	9,6±7,6	64,9±8,97	16,75±10,47	2,63±0,396	78,19±88,91
P		0,0796	0,5216	0,6968	0,6032	0,5518	0,7614
ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ							
E3/ E3	45	53,31±12,11	15,36±5,98	62,17±9,99	25,85±10,64	2,84±0,50	69,35±64,99
E3/E2	8	52,86±9,52	20,43±7,05	59,46±5,25	34,10±10,03	2,77±0,57	109,7±88,67
P		0,696	0,0363	0,46	0,0473	0,502	0,0738
E3/E4	17	49,47±9,73	16,45±5,65	59,40±7,88	28,24±10,12	2,58	89,35±85,83
P		0,253	0,52	0,309	0,429	0,128	0,568

хромогена ТПТЗ ((2,4,6-три (2-пиридил)-5-триазина); ОЖСС – колориметрический фотометрический с использованием нитрозо – ПСАП (Nitroso-PSAP); трансферрина и ферритина – метод иммунотурбидиметрии.

Геномную ДНК выделяли с помощью набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega») в соответствии с протоколом производителя. Для определения концентрации выделенной ДНК использовали спектрофотометр NanoDrop1000. Генотипирование гена *APOE* (*E2 rs7412 и E4 rs429358*) проводили с использованием методики полимеразной цепной реакции с последующей обработкой специфической рестриктазой Cfo1 (Promega) и определением длин фрагментов рестрикции. Продукты рестрикции фракционировали посредством электрофореза в 8% полиакриламидном геле.

Статистический анализ проводили стандартными методами с помощью пакета программ «WinSTAT 2003.1», интегрированного в Excel. Для обнаружения различий между средними значениями двух выборок, внутри которых показатели нормально распределены, применяли t-критерий для независимых выборок, при сравнении более чем двух независимых выборок – однофакторный дисперсионный анализ (One Way ANOVA). В случае, когда распределение не соответствовало нормальному, использовали непараметрические тесты: для двух независимых выборок – Манн-Уитни, при сравнении более чем двух независимых выборок – Крускал и Уоллис (Kruskal-Wallis test).

Результаты

Биохимические показатели метаболизма железа и липидов между группами больных и здоровых женщин представлены в таблице 1. Наблюдается статистически значимое снижение величин сывороточного железа, насыщения трансферрина, липопротеинов высокой плотности (Хол-ЛПВП) с одной стороны, и статистически значимое увеличение индекса массы тела (ИМТ), триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности (Хол-ЛПОНП), коэффициента атерогенности у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой.

Частоты носителей генотипов и аллелей гена *APOE* представлены в таблице 2. Носительниц минорных генотипов *E2/E2, E2/E4, E4/E4* среди здоровых женщин не обнаружено, а генотип *E2/E2* не обнаружен и у больных женщин. Доли носительниц генотипов *E3/E3, E3/E4, E3/E2* среди здоровых женщин составляют 64%, 24%, 12% соответственно. В группе больных раком эндометрия доли носительниц генотипов *E3/E3, E3/E4, E3/E2, E2/E4, E4/E4* равны 51%, 17%, 23%, 7% и 2%, а среди больных гиперплазией эндометрия – 58%, 21%, 15%,4% и 2% соответственно.

Таблица 4

Показатели липидного обмена у больных и здоровых женщин в зависимости от генотипа *APOE* (среднее ± SD)

Статус *APOE*	Число	Триглицериды	Холестерин	ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП	Коэффициент атерогенности	ИМТ
РАК ЭНДОМЕТРИЯ								
E3/E3	44	1,724±0,9	5,88±1,09	1,30±0,27	3,8± 1,0	0,80±0,42	3,72±1,50	33,85±6,72
E3/E2	20	1,82±0,74	6,15±1,46	1,41±0,29	3,90± 1,3	0,84±0,34	3,44±1,12	36,56±10,4
P		0.409	0,6246	0,2395	0.980	0.400	0,850	0,6084
E3/E4	15	1,88 ± 0,74	5,45 ± 1,41	1,10 ± 0,31	3,45 ± 1,20	0,86±0,33	4,06±1,7	33,22±7,74
P		0.38	0,2379	0,0678	0,4433	0,3801	0,414	0,6786
E2/E4+ E4/E4	6+2	1,35±0,73	6,99 ± 1,21	1,61±0,52	4,8±1,10	0,62±0,34	3,58±1,17	29,80±5,50
P		0.3165	0,059	0,1557	0,054	0,300	0,777	0,1979
ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ								
E3/ E3	31	1,35±0,58	6,28±1,65	1,41±0,26	4,24±1,47	0,617±0,27	3,497±1,07	28,27±4,25
E3/E2	8	1,46±0,63	5,70±0,99	1,49±0,38	3,53±0,85	0,67±0,29	3,01±1,15	27,43±6,89
P		0,6511	0,5313	0,7411	0,3845	0,6509	0,2732	0,5560
E3/E4	11	1,55±1,61	5,55±1,18	1,27±0,28	3,57±0,79	0,71±0,74	3,45±0,79	29,67±8,99
P		0,4066	0,2645	0,1406	0,3098	0,4065	0,8413	0,9074
E2/E4+ E4/E4	2+1	2,19±0,45	5,83±0,49	1,11±0,20	3,71±0,28	1,00±0,21	4,35±0,96	27,32±4,34
P		**0,0389**	1	0,0557	0,9274	**0,0388**	0,1816	0,7270
ЗДОРОВЫЕ ЖЕНЩИНЫ								
E3/E3	45	1.34±0.58	5.88±1.07	1.49±0.33	3.79±0.85	0.61±0.27	3.09±0.88	27,38±4,97
E3/E2	7	1.17±0.24	5.32±1.27	1.50±0.21	3.28±1.25	0.54±0.11	2.60±0.93	23,76±2,35
P		0.601	0.228	0.738	0.249	0.638	0.222	**0,0413**
E3/E4	17	1.56±0.69	6.01±0.95	1.41±0.29	3.89±1.06	0.71±0.32	3.41±1.07	26,48±5,03
P		0.198	0.426	0.344	0.502	0.187	0.298	0,8053

Биохимические показатели метаболизма железа у больных и здоровых женщин с разными генотипами *APOE* приведены в таблице 3, рис. 1.

Во всех трёх группах (рак тела матки, гиперплазия эндометрия, здоровые) выявлено увеличение значений сывороточного железа и насыщения трансферрина у носительниц генотипа *E3/E2*. В группах здоровых и больных раком эндометрия женщин различия показателей железа сыворотки и насыщения трансферрина между носительницами референтного генотипа *E3/E3* и генотипа *E3/E2* достоверны (P = 0,0014 и P = 0,0363; P = 0,0158 и P = 0,0473 соответственно) (Табл. 3).

Биохимические показатели метаболизма липидов у больных и здоровых женщин с разными генотипами *APOE* приведены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4 в группах больных раком эндометрия и здоровых достоверные различия между показателями метаболизма липидов у носителей разных полиморфных генотипов *APOE* не выявлены, кроме показателя индекса массы тела для здоровых носительниц генотипа *E3/E2*. В группе больных гиперплазией эндометрия носители генотипа *E2/E4* имели наиболее высокие показатели триглицеридов, ЛПОНП. Различия значений по сравнению с референтным генотипом *E3/E3* статистически достоверны (P = 0,0389 и P = 0,0388 соответственно).

У здоровых женщин прослеживается тенденция увеличения значений триглицеридов, холестерина, ЛПНП, ЛПОНП, коэффициента атерогенности для носителей генотипа *E3/E4* и, напротив, снижение указанных показателей для генотипа *E3/E2*. В данной подгруппе обнаружено достоверное снижение индекса массы тела по сравнению с генотипом *E3/E3* (P = 0,0413). Что касается значений ЛПВП, то для носителей генотипа *E3/E2* они наибольшие, а для *E3/E4* – наименьшие среди представленных трёх групп.

Обсуждение и выводы

В ходе проведённых исследований выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей *E3, E4, E2* между группами больных и здоровых женщин (P=0,048) (Табл. 2). Частота аллеля *E3* снижалась, а аллеля *E2* повышалась в ряду здоровые – ГЭ – РЭ (P тренд 0,011 и 0,004 соответственно). Проведённый анализ обнаружил повышенную частоту аллеля *E2* в группе больных раком эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами (P = 0,0037). Минорные генотипы *E2/E4, E4/E4* в отличие от больных женщин среди здоровых не обнаружены. Частота генотипа *E3/E2* среди больных раком эндометрия почти в два раза превышает таковую в здоровой группе (P=0,034) (Табл. 2). Полученные данные позволяют предположить, что генотипы *E3/E2*, *E2/E4* и *E4/E4* гена *APOE* могут быть факторами, предрасполагающими к развитию рака эндометрия. Ранее для носителей этих генотипов была выявлена ассоциация с колоректальным раком [16,17]. В работе Huvila J. была показана повышенная экспрессия АПОЕ в недифференцированной аденокарциноме эндометрия, причём по сравнению с высокодифференцированной и умеренно-дифференцированной формами превышение экспрессии было в 13,1 (P = 0.001) и в 9,7 (P=0.007) раз соответственно. Авторы полагают, что экспрессия *APOE* отражает степень злокачественности опухоли и определяет её дальнейшую эволюцию [18]. Влияние аллеля *E2* гена APOE на развитие заболеваний не является однозначным: он считается протективным в отношении нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера; может как повышать, так и понижать риск атеросклероза, ассоциирован с развитием гиперлипопротеинемии III типа [19]. Эффект аллеля *E2* может быть связан с разными биологическими механизмами, ведущими к развитию атерогенеза, онкологических и метаболических заболеваний.

Сравнение биохимических показателей метаболизма железа и липидов между двумя группами больных и здоровых женщин выявило аналогичные закономерности в сдвиге биохимического профиля у больных с неопластическими заболеваниями эндометрия. Если в группе больных гиперплазией наблюдается сдвиг биохимического профиля на уровне тенденции (только для ферритина выявлено статистически значимое понижение показателя, P = 0,0446), то у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой выявлены статистически значимые изменения показателей по сравнению со здоровыми. Это снижение величин сывороточного железа, насыщения трансферрина, липопротеинов высокой плотности с одной стороны, и статистически значимое увеличение индекса массы тела (ИМТ), триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности, коэффициента атерогенности (Таблица 1).

Результаты анализа генотипических ассоциаций *APOE* с биохимическими показателями метаболизма железа и липидов у больных и здоровых женщин приведены в таблицах 3 и 4. Во всех трёх группах (рак тела матки, гиперплазия эндометрия, здоровые) выявлено увеличение значений сывороточного железа и насыщения трансферрина у носительниц генотипа *E3/E2*. Для группы носительниц минорных генотипов по сравнению с другими генотипами эти показатели оказались наименьшими у больных раком эндометрия и гиперплазией эндометрия, хотя различия обнаружены на уровне статистической тенденции.

На основании вышеизложенного можно предположить, что полиморфизм *E2*, *E3*, *E4* аполипопротеина Е влияет на биохимические параметры метаболизма железа. Возможно, это обусловлено наличием разного числа цистеиновых остатков аминокислотной последовательности в трёх изоформах белка или изменённой конформацией рецептор-связывающего домена [20].

Известно, что антиоксидантная активность *APOE* наиболее выражена у изоформы *E2*, а наименьшая – у изоформы *E4*. Одним из механизмов антиоксидантного действия *E2* считают способность связываться с металлами [21,22]. В ходе исследований содержания нетрансферрин-связанного железа (НТСЖ) в периферической крови женщин в постменопаузе было установлено, что более высокие значения НТСЖ ассоциированы с повышенными уровнями сывороточного железа, насыщения трансферрина [23]. В нашей работе для носительниц генотипов *E3/E2* наблюдаются повышенные значения показателей сывороточного железа и насыщения трансферрина во всех трёх группах (Табл. 3, Рис. 1).

Недавно получены данные, указывающие на существенную роль взаимодействия между металлами и *APOE* в патогенезе синдрома Альцгеймера: *APOE* модулирует гомеостаз металлов в мозге, а металлы регулируют уровень *APOE* [24]. Аналогичная связь может прослеживаться и в патогенезе рака эндометрия.

Известно, что *APOE* экспрессируется в макрофагах. Нарушение функций макрофагов ведёт к развитию хронических воспалений, а также к инициации и прогрессии опухолей. Недавно было установлено, что для макрофагов двух типов активации профиль экспрессии генов, регулирующих гомеостаз железа, различен. Макрофаги первого типа опосредуют накопление железа, а макрофаги второго типа поставляют железо в близлежащее микроокружение. Опухоль ассоциированные макрофаги, обладающие противовоспалительными и иммуносупрессорными свойствами, схожи с макрофагами второго типа активации. В последнее время всё больше накапливается данных, демонстрирующих, что повышенное содержание железа в микроокружении опухоли создаёт благоприятные условия для её прогрессии [25]. В настоящее время железо считают главным металлом, приводящим к накоплению активных форм кислорода в ходе окислительно-восстановительных реакций катехоловых эстрогенов и реакции Фентона [26]. Дисбаланс железа является уникальным физиологическим свойством организма женщины, которое оказывает влияние на здоровье как до менопаузы, так и во время неё и после. Дефицит железа может провоцировать рецидив эстрогензависимых раков у женщин молодого и среднего возраста, в то время как перегрузка железом стимулирует канцерогенез у женщин пожилого возраста [11]. Интенсивный метаболизм раковых клеток сопровождается повышением уровня активных форм кислорода (АФК) и усилением оксидативного стресса. Чтобы избежать его, раковая клетка использует антиоксиданты, которые не позволяют активным формам кислорода накапливаться в токсичных количествах. Благодаря сбалансированному механизму взаимодействия АФК и антиоксидантов в раковой клетке повышена частота мутаций, которые способствуют туморогенезу [27]. За счёт более выраженных антиоксидантных свойств изоформы *E2* неопластические процессы в ряде случаев могут происходить у её носителей более интенсивно по сравнению с носителями изоформ *E3* и *E4*.

Анализ генотипических ассоциаций *APOE* с метаболизмом липидов не выявил достоверные различия у больных и здоровых женщин (Таблица 4). У здоровых женщин наблюдается более благоприятный липидный профиль для носительниц генотипа *E3*/*E2*, что соответствует данным литературы. В данной подгруппе обнаружено достоверное снижение индекса массы тела по сравнению с генотипом *E3*/*E3*, и наоборот, в группе больных раком эндометрия этот показатель у носительниц генотипа *E3*/*E2* имел тенденцию быть выше относительно других генотипов. Для носительниц генотипа *E3*/*E4* в группах контроля и больных прослеживается тенденция увеличения значений триглицеридов, ЛПОНП, а в группе больных гиперплазией эндометрия эти показатели оказались наиболее высокими у носительниц генотипа *E2*/*E4*.

Для носительниц генотипов *E3*/*E2* и *E3*/*E4* наблюдаются противоположные тенденции для величин общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в ряду здоровые – ГЭ – РЭ: возрастают для *E3*/*E2* (5,32; 5,7; 6,15; достоверность аппроксимации R2=0,998 и 3,28; 3,53; 3,9; R2=0,988 соответственно) и снижаются для *E3*/*E4* (6,0; 5,6; 5,45; R2=0,936 и 3,89; 3,57; 3,45; R2=0,936 соответственно). Для носителей генотипа *E3*/*E3* линейный тренд не наблюдается ни в одном из случаев (R2 = 0,00). В отношении других показателей липидного профиля тенденции однонаправленны.

В Нидерландах было проведено масштабное исследование ассоциаций между генотипами *APOE*, уровнем холестерина и возникновением злокачественных заболеваний у людей старшей возрастной группы (70–82 лет). Показано, что низкий уровень холестерина ассоциирован с повышенным риском возникновения злокачественных заболеваний. Авторы обнаружили, что у носителей аллеля *E2* уровень холестерина оказался ниже по сравнению с аллелями *E4* и *E3*, но риск возникновения злокачественных заболеваний у них не превышал таковой для носителей аллелей *E4* и *E3* [28]. В данном исследовании выборка включала как мужчин, так и женщин, а разные типы онкологических заболеваний суммировались, и анализ ассоциаций аллеля *E2* с аденокарциномой эндометрия не проводился. В настоящий момент известно, что вклад разных генотипов *APOE* в заболеваемость зависит от возраста, пола и типа опухоли [29,30]. В ходе полногеномных ассоциативных исследований и в результате широкомасштабного анализа корреляций липидного профиля с генотипами *APOE* был обнаружен положительный тренд в сторону увеличения ЛПНП и холестерина в ряду *E2*/*E2*, *E3*/*E2*, *E2*/*E4*, *E3*/*E3*, *E3*/*E4*, *E4*/*E4* (47771 человек, p-trend: 2,1 × 10–49 и 54377 человек, p-trend: 2 × 10–152 соответственно) и отрицательный для уровня аполипопротеина E (7841 человек, P-trend: 6 × 10–26) и липопротеинов высокой плотности (50571 человек, P-trend: 1,6 × 10–49). Что касается триглицеридов, то носители генотипов *E3*/*E2* и *E4*/*E4* имели повышенные концентрации по сравнению с генотипом *E3*/*E3* [31,32]. Наши данные не противоречат этим наблюдениям. В результате широкомасштабных исследований ассоциативных связей между липидным профилем и раком эндометрия обнаружена строгая корреляция с повышенным уровнем триглицеридов, особенно для женщин в постменопаузе [10,33]. Можно предположить существование механизмов, связывающих метаболизм триглицеридов с развитием рака эндометрия.

В нашем исследовании показано, что существуют небольшие сдвиги в липидном профиле для генотипов *APOE* как в пределах подгрупп, так и между ними. Выявлена тенденция повышения значений триглицеридов для носительниц генотипов *E3*/*E2* и *E3*/*E4* среди женщин больных раком тела матки и гиперплазией эндометрия, а для трёх носительниц минорных генотипов в группе больных гиперплазией эндометрия это превышение было значимым.

Таким образом, в ходе проведённого исследования показано, что у больных раком эндометрия наблюдается нарушение метаболизма железа и липидов. Выявлены

статистически значимые различия в распределении частот аллелей *E3*, *E4*, *E2* между группами больных и здоровых женщин (P = 0,048). Частота аллеля *E3* снижалась, а аллеля *E2* повышалась в ряду здоровые – ГЭ – РЭ. Показано, что полиморфные генотипы *APOE* могут участвовать в развитии канцерогенеза, оказывая влияние на метаболизм железа. В частности, *E3*/*E2* ассоциирован с повышенными показателями сывороточного железа и насыщения трансферрина по сравнению с другими генотипами *APOE* и чаще встречается среди больных раком эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами. Носительницы минорных генотипов *E2*/*E4*, *E4*/*E4* в группе больных гиперплазией эндометрия отличаются достоверно повышенным уровнем триглицеридов.

Обнаруженный эффект *APOE* 2 указывает на необходимость учитывать свойства этой изоформы белка и открывает перспективы для дальнейшего изучения механизма инициации и прогрессии рака эндометрия. Полученные данные могут быть в основе создания маркерной системы для определения высокого уровня предрасположенности к злокачественным заболеваниям женской репродуктивной системы. Своевременное определение полиморфных генотипов *APOE* может предотвратить наступление болезни или помочь выбрать лечебную тактику.

Исследования проведены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Калужской области (проект № 14–44–03072).

Информация о соавторах:

1. Полуэктова Марина Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая отделом лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
2. Хорохорина Вера Алексеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной радиобиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
3. Воробьёва Ольга Александровна, научный сотрудник отделения лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
4. Чиркова Татьяна Вадимовна, старший научный сотрудник отделения лабораторной диагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
5. Мкртчян Лиана Сирекановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
6. Сыченкова Наталия Ивановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
7. Крикунова Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевых и комбинированных методов лечения гинекологических заболеваний МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
8. Рябченко Николай Ильич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной радиобиологии МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России

Information about co-authors:

1. Poluektova Marina Victorovna, PhD, Head of the Division of Laboratory Diagnostics Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
2. Khorokhorina Vera Alekseevna, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
3. Vorob'eva Olga Alexandrovna, Researcher of the Division of Laboratory Diagnostics Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
4. Chirkova Tatiana Vadimovna, Senior Researcher of the Division of Laboratory Diagnostics Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
5. Mkrtchyan Liana Sirekanovna, PhD, MD, Leading Researcher of the Department of Radiation and Combined Treatment of Gynecological Diseases Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
6. Sychenkova Natalia Ivanovna, PhD, MD, Leading Researcher of the Department of Radiation and Combined Treatment of Gynecological Diseases Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
7. Krikunova Ludmila Ivanovna, MD, MD, Professor, Head of the Department of Radiation and Combined Treatment of Gynecological Diseases Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF
8. Ryabchenko Nikolay Il'ich, MD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Molecular and Cellular Radiobiology Medical Radiology Centre of Hertsen FMRC MH RF

Список литературы

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). [Книга]. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2014. – стр. 250.
2. Ашрафян Л А., Киселёв А. И., Муйжнек Е. Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. [Книга]. – Москва: Димитрейд График Групп, 2009. – стр. 176.
3. Кулаков В И., Прилепская В. Н. Практическая гинекология: клинические лекции. [Книга]. – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – стр. 752.
4. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. [Книга]. – Санкт – Петербург: Н-Л, 2009. – стр. 528.
5. Кучер А. Н., Бабушкина Н. П., Буйкин С. В., Пузырёв В. П. Плейотропные эффекты генов предрасположенности к многофакторным заболеваниям. [Журнал]. – Москва: [б. н.], 2013 г. – Т. 2. – стр. 13–23.
6. Mehan M. R., Nunez-Iglesias J., Dai C. et al. An integrative modular approach to systematically predict. [Journal]//BMC Bioinformatics. – 2010. – Vol. 11. – pp. 1–12.
7. Weisgraber K. H., Rall S. C., Mahley R. W. Human E apoprotein heterogeneity: cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms [Journal]//Journal of Biological Chemistry. – 1981. – Vol. 256. – pp. 9077–9083.
8. Jofre-Monseny L., Minihane A. M., Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. [Journal]//Molecular Nutrition & Food Research. – 2008. – Vol. 52. – pp. 131–145.
9. Villeneuve S., Brisson D., Marchant N. L., Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6 – pp. 1–11.
10. Lindemann K., Vatten L. J., Ellstrøm-Engh M., Eskild A. Serum lipids and endometrial cancer risk: Results from the HUNT-II study. [Journal]//International Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 124. – pp. 2938–2941.
11. Huang Xi. Does iron have a role in breast cancer? [Journal]// Lancet Oncology. – 2009. – Vol. 9. – pp. 803–808.
12. Kondrashova T. V., Neriishi K., Ban S. et al. Frequency of hemochromatosis gene (HFE) mutations in Russian healthy women and patients with estrogen-dependent cancers. [Journal]// Biochimica et Biophysica Acta. – 2006. – Vol. 1762. – pp. 59–65.
13. Hong C. C., Ambrosone C. B., Ahn J. et al. Genetic variability in iron-related oxidative stress pathways (Nrf2, NQ01, NOS3, and HO-1), iron intake, and risk of postmenopausal breast cancer [Journal]//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16. – pp. 1784–1794.
14. Gannon P. O., Medelci S., Le Page C. et al. Impact of hemochromatosis gene (HFE) mutations on epithelial ovarian cancer risk and prognosis. [Journal]//The International Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 128. – pp. 2326–2334.
15. Marques O., da Silva B. M., Porto G., Lopes C. Iron homeostasis in breast cancer. [Journal]//Cancer Letters. – 2014. – Vol. 347. – pp. 1–14.
16. Watson M. A., Gay L., Stebbings W. S. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and colorectal cancer: gender-specific modulation of risk and prognosis [Journal]//Clinical Science. – 2003. – Vol. 104. – pp. 537–545.
17. Slattery M. L., Sweeney C., Murtaugh M. et al. Associations between apoE genotype and colon and rectal cancer [Journal]// Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – pp. 1422–1429.
18. Huvila J., Brandt A, Rojas C. R., et al. Gene expression profiling of endometrial adenocarcinomas reveals increased apolipoprotein E expression in poorly differentiated tumors. [Journal]// International Journal of Gynecological Cancer. – 2009. – Vol. 19. – pp. 1226–1231.
19. 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. [Journal]//The Journal of Lipid Research. – 1982. – Vol. 23. – pp. 1224–1235.
20. Pham T., Kodvawala A., Hui D. Y. The Receptor Binding Domain of Apolipoprotein E Is Responsible for Its Antioxidant Activity [Journal]//Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – pp. 7577–7582.
21. Miyata M., Smith J. D. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. [Journal]//Nature Genetics. – 1996. – Vol. 14. – pp. 55–61.
22. Suri S., Heise V, Trachtenberg A. J., Mackay C. E. The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ?2. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. [Journal]//Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37. – pp. 2878–2886.
23. Van der A D. L., Marx J. J., Grobbee D. E. et al. Non–Transferrin-Bound Iron and Risk of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women [Journal]//Circulation. – 2006. – Vol. 113. – pp. 1942–1949.
24. Xu H., Finkelstein D. I., Adlard P. A. Interactions of metals and Apolipoprotein E in Alzheimer's disease [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6. – pp. 1–7.
25. Allavena P., Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumour-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment. [Journal]//Clinical And Experimental Immunology. – 2012. – Vol. 167. – pp. 195–205.
26. Okoh V., Deoraj A., Roy D. Estrogen-induced reactive oxygen speciesmediated signaling contribute to breast cancer [Journal]//Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1815. – pp. 115–133.
27. Cairns R. A., Harris I. S., Mak T. W. Regulation of cancer cell metabolism. [Journal]//Nature Reviews Cancer. – 2011. – Vol. 11. – pp. 85–95.
28. Trompet S., Jukema J. W., Katan M. B., et al. Apolipoprotein e genotype, plasma cholesterol, and cancer: a Mendelian randomization study [Journal]//The American Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 170. – pp. 1415–1421.
29. Kulminski A. M., Culminskaya I., Arbeev K. G. et al. Trade-off in the effect of the APOE gene on the ages at onset of cardiocascular disease and cancer across ages, gender, and human generations. [Journal]//Rejuvenation Res. – 2013. – Vol. 16. – pp. 28–34.
30. Kulminski A. M., Arbeev K. G., Culminskaya I. et al. Age, gender, and cancer but not neurodegenerative and cardiovascular diseases strongly modulate systemic effect of the Apolipoprotein *E4* allele on lifespan. [Journal]//PLOS Genet. – 2014. – Vol. 10. – pp. 1–12.
31. Teslovich T. M., Musunuru K., Smith A. V. et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids [Journal]//Nature. – 2010. – Vol. 466. – pp. 707–713.
32. Khan T. A., Shah T., Prieto D. et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. [Journal]//International Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 42. – pp. 475–492.
33. Seth D. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study [Journal]//International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics. – 2012. – Vol. 3. – pp. 122–133.

References

1. Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). [Kniga]. – Moskva: FGBU «MNIOI im. P. A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2014. – str. 250.
2. Ashrafjan L. A., Kiseljov A. I., Mujzhnek E. L. Patogeneticheskaja profilaktika raka reproduktivnyh organov. [Kniga]. – Moskva: Dimitrejd Grafik Grupp, 2009. – str. 176.
3. Kulakov V. I., Prilepskaja V. N. Prakticheskaja ginekologija: klinicheskie lekcii. [Kniga]. – Moskva: MEDpress-inform, 2008. – str. 752.
4. Baranov V. S. Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny. [Kniga]. – Sankt – Peterburg: N-L, 2009. – str. 528.
5. Kucher A. N., Babushkina N. P., Bujkin S. V., Puzyrjov V. P. Plejotropnye jeffekty genov predraspolozhennosti k mnogofaktornym zabolevanijam. [Zhurnal]. – Moskva: [b. n.], 2013 g. – T. 2. – str. 13–23.
6. Mehan M. R., Nunez-Iglesias J., Dai C. et al. An integrative modular approach to systematically predict. [Journal]//BMC Bioinformatics. – 2010. – Vol. 11. – pp. 1–12.
7. Weisgraber K. H., Rall S. C., Mahley R. W. Human E apoprotein heterogeneity: cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms [Journal]//Journal of Biological Chemistry. – 1981. – Vol. 256. – pp. 9077–9083.
8. Jofre-Monseny L., Minihane A. M., Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk. [Journal]//Molecular Nutrition & Food Research. – 2008. – Vol. 52. – pp. 131–145.
9. Villeneuve S., Brisson D., Marchant N. L., Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6. – pp. 1–11.
10. Lindemann K., Vatten L. J., Ellstrøm-Engh M, Eskild A. Serum lipids and endometrial cancer risk: Results from the HUNT-II study. [Journal]//International Journal of Cancer. – 2009. – Vol. 124. – pp. 2938–2941.
11. Huang Xi. Does iron have a role in breast cancer? [Journal]//Lancet Oncology. – 2009. – Vol. 9. – pp. 803–808.
12. Kondrashova T. V., Neriishi K, Ban S, et al. Frequency of hemochromatosis gene (HFE) mutations in Russian healthy women and patients with estrogen-dependent cancers. [Journal]//Biochimica et Biophysica Acta. – 2006. – Vol. 1762. – pp. 59–65.
13. Hong C. C., Ambrosone C. B., Ahn J. et al. Genetic variability in iron-related oxidative stress pathways (Nrf2, NQ01, NOS3, and HO-1), iron intake, and risk of postmenopausal breast cancer [Journal]//Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2007. – Vol. 16. – pp. 1784–1794.
14. Gannon P. O., Medelci S., Le Page C. et al. Impact of hemochromatosis gene (HFE) mutations on epithelial ovarian cancer risk and prognosis. [Journal]//The International Journal of Cancer. – 2011. – Vol. 128. – pp. 2326–2334.
15. Marques O., da Silva B. M., Porto G, Lopes C. Iron homeostasis in breast cancer. [Journal]//Cancer Letters. – 2014. – Vol. 347. – pp. 1–14.
16. Watson M. A., Gay L., Stebbings W. S. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and colorectal cancer: gender-specific modulation of risk and prognosis [Journal//Clinical Science. – 2003. – Vol. 104. – pp. 537–545.
17. Slattery M. L., Sweeney C., Murtaugh M. et al. Associations between apoE genotype and colon and rectal cancer [Journal]//Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – pp. 1422–1429.
18. Huvila J., Brandt A., Rojas C. R. et al. Gene expression profiling of endometrial adenocarcinomas reveals increased apolipoprotein E expression in poorly differentiated tumors. [Journal]//International Journal of Gynecological Cancer. – 2009. – Vol. 19. – pp. 1226–1231.
19. 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. [Journal]//The Journal of Lipid Research. – 1982. – Vol. 23. – pp. 1224–1235.
20. Pham T., Kodvawala A., Hui D. Y. The Receptor Binding Domain of Apolipoprotein E Is Responsible for Its Antioxidant Activity [Journal]//Biochemistry. – 2005. – Vol. 44. – pp. 7577–7582.
21. Miyata M., Smith J. D. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. [Journal]//Nature Genetics. – 1996. – Vol. 14. – pp. 55–61.
22. Suri S., Heise V., Trachtenberg A. J., Mackay C. E. The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE ε2. Neuroscience and Biobehavioral Reviews. [Journal]//Neuroscience and Biobehavioral Reviews. – 2013. – Vol. 37. – pp. 2878–2886.
23. Van der A D. L., Marx J. J., Grobbee D. E. et al. Non–Transferrin-Bound Iron and Risk of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women [Journal]//Circulation. – 2006. – Vol. 113. – pp. 1942–1949.
24. Xu H., Finkelstein D. I., Adlard P. A. Interactions of metals and Apolipoprotein E in Alzheimer's disease [Journal]//Frontiers in Aging Neuroscience. – 2014. – Vol. 6. – pp. 1–7.
25. Allavena P., Mantovani A. Immunology in the clinic review series; focus on cancer: tumour-associated macrophages: undisputed stars of the inflammatory tumour microenvironment. [Journal]//Clinical And Experimental Immunology. – 2012. – Vol. 167. – pp. 195–205.
26. Okoh V., Deoraj A., Roy D. Estrogen-induced reactive oxygen speciesmediated signaling contribute to breast cancer [Journal]//Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1815. – pp. 115–133.
27. Cairns R. A., Harris I. S., Mak T. W. Regulation of cancer cell metabolism. [Journal]//Nature Reviews Cancer. – 2011. – Vol. 11. – pp. 85–95.
28. Trompet S., Jukema J. W., Katan M. B., et al. Apolipoprotein e genotype, plasma cholesterol, and cancer: a Mendelian randomization study [Journal]//The American Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 170. – pp. 1415–1421.
29. Kulminski A. M., Culminskaya I., Arbeev K. G. et al. Trade-off in the effect of the APOE gene on the ages at onset of cardiocascular disease and cancer across ages, gender, and human generations. [Journal]//Rejuvenation Res. – 2013. – Vol. 16. – pp. 28–34.
30. Kulminski A. M., Arbeev K. G., Culminskaya I. et al. Age, gender, and cancer but not neurodegenerative and cardiovascular diseases strongly modulate systemic effect of the Apolipoprotein *E4* allele on lifespan. [Journal]//PLOS Genet. – 2014. – Vol. 10. – pp. 1–12.
31. Teslovich T. M., Musunuru K., Smith A. V., et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids [Journal]//Nature. – 2010. – Vol. 466. – pp. 707–713.
32. Khan T. A., Shah T., Prieto D., et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of primary biomarker data from up to 60,883 individuals. [Journal]//International Journal of Epidemiology. – 2013. – Vol. 42. – pp. 475–492.
33. Seth D. Lipid profiles and the risk of endometrial cancer in the Swedish AMORIS study [Journal]//International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics. – 2012. – Vol. 3. – pp. 122–133.