



Ассоциация полиморфизма *ABCG5* и *ABCG8* с желчнокаменной болезнью и раком желчного пузыря

И.Н. Григорьева^{1*}, Т.Е. Нотова², Д.Л. Непомнящих³

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

² ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Цель обзора: анализ роли вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов *ABCG5* и *ABCG8* при желчнокаменной болезни (ЖКБ) и раке желчного пузыря (РЖП).

Основные положения. Транспортёры оттока стеролов *ABCG5* и *ABCG8* имеют ключевое значение в печеночной секреции и кишечной абсорбции холестерина. *ABCG5/G8* представляет собой человеческий ген желчных камней *LITH9*. Один из основных генетических факторов риска ЖКБ rs11887534 (D19H) *ABCG8* как ВНП с «приобретением функции» повышает активность транспортера в 3,2 раза, что приводит к перенасыщению желчи холестерином и увеличению риска ЖКБ. В среднем rs11887534 повышает риск ЖКБ у детей в 4 раза, у взрослых — в 2 раза, что доказано в популяционных полногеномных исследованиях и в метаанализах во всем мире. Наличие аллеля H D19H (rs11887534) связано с двукратным риском рецидива ЖКБ после холецистэктомии. Результаты исследований связи ЖКБ с другими ВНП генов *ABCG8* (T400K, A632V, M429V, C54Y) и *ABCG5* (E604Q, R50C) являются противоречивыми.

В популяционных исследованиях rs11887534 связан с 4-кратным повышением риска РЖП, причем риск более выражен (в 4,9 раза) у больных РЖП с камнями в желчном пузыре. Мы не обнаружили исследований ВНП генов *ABCG5* и *ABCG8* при билиарной патологии в России.

Заключение. В большинстве исследований подтверждена роль rs11887534 гена *ABCG8* как предиктора ЖКБ и РЖП, однако требуются реплицирующие исследования ВНП генов *ABCG5* и *ABCG8* при билиарной патологии в России.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, рак желчного пузыря, ВНП, *ABCG5*, *ABCG8*, rs11887534

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л. Ассоциация полиморфизма *ABCG5* и *ABCG8* с желчнокаменной болезнью и раком желчного пузыря. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(2):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-37-44>

Association of *ABCG5* and *ABCG8* Polymorphisms with Gallstone Disease and Gallbladder Cancer

Irina N. Grigor'eva^{1*}, Tatiana E. Notova², David L. Nepomnyashchikh³

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

³ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to analyze the role of nucleotide sequence variants (NSVs) of *ABCG5* and *ABCG8* genes in gallstone disease (GSD) and gallbladder cancer (GBC).

Key points. *ABCG5* and *ABCG8* are key sterol efflux transporters that regulate hepatic secretion and intestinal absorption of cholesterol. *ABCG5/G8* is the human *LITH9* gallstone gene. One of the major genetic risk factors for GSD rs11887534 (D19H) *ABCG8*, as a 'gain-of-function' NSV, increases the activity of this transporter by 3.2 times, which leads to supersaturation of bile with cholesterol and an increased risk of GSD. On average, rs11887534 increases

the risk of GSD in children by 4 times, in adults — by 2 times, which has been proven in population, genome-wide studies and meta-analyses worldwide. The presence of the H allele D19H (rs11887534) is associated with a two-fold risk of recurrence of GSD after cholecystectomy. The results of the studies of the associations of GSD with other NSVs of *ABCG8* (T400K, A632V, M429V, C54Y) and *ABCG5* (E604Q, R50C) genes are contradictory. In population studies, rs11887534 was associated with a 4-fold increase in the risk of GBC, and the risk is more prominent (4.9 times) in patients with GBC and gallstones. We found no studies of the NSVs of the *ABCG5* and *ABCG8* genes in biliary pathology in Russia.

Conclusion. Most studies confirm the role of the rs11887534 *ABCG8* gene as a predictor of GSD and GBC; however, replicating studies of NSVs of *ABCG5* and *ABCG8* genes in biliary pathology in Russia are needed.

Keywords: gallstone disease, gallbladder cancer, NSV, *ABCG5*, *ABCG8*, rs11887534

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

For citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L. Association of *ABCG5* and *ABCG8* Polymorphisms with Gallstone Disease and Gallbladder Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(2):37–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-2-37-44>

Введение

Белки-транспортёры АТФ-связывающей кассеты (ATP-binding cassette, ABC) изучают более 50 лет; в 1986 г. они были объединены в одно из крупнейших семейств мембранных белков, переносящих многочисленные субстраты, и сейчас представлены 48 белками, которые подразделены на семь подсемейств (A–G) [1, 2]. У человека функции белков ABC разнообразны и обеспечивают обширные ключевые (пато)физиологические процессы, что делает их причинными факторами целого ряда заболеваний: сидостеролемии, ишемической болезни сердца (ИБС), желчнокаменной болезни (ЖКБ), атеросклероза, внутрипеченочного холестаза, муковисцидоза, болезни Танжера, злокачественных новообразований и др. [1, 3–6].

Характеристика белков-транспортёров стеролов *ABCG5*/*ABCG8*

ABCG5/8 состоит из полипептидов G5 и G8, у человека гены транспортёров оттока стеролов *ABCG5/G8* расположены рядом на хромосоме 2p21 [2]. Хотя *ABCG8* как транспортёр функционирует вместе с *ABCG5*, однако G5 и G8 различаются по сигнатурным мотивам и миссенс-мутациям, связанным с образованием желчных камней [7]. Два белка переносят нейтральные стеролы из гепатоцитов и энтероцитов в желчь и в просвет кишечника соответственно, то есть могут одновременно снижать уровень холестерина в плазме и увеличивать экскрецию холестерина с желчью [4, 8, 9]. Белки *ABCG5/G8* играют ключевую роль в поддержании гомеостаза холестерина в организме, регулируя печеночную секрецию билиарного холестерина, кишечную абсорбцию холестерина, обратный транспорт холестерина, транскишечную экскрецию холестерина [2], что, например, может снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 4].

В печени (с участием многих факторов, в том числе аполипопротеинов) холестерин в основном превращается в желчные соли, это снижает его концентрацию в плазме и улучшает выведение избыточного количества холестерина из организма [2, 10]. Перенасыщение желчи холестерином является ключевым моментом в образовании желчных камней [11], поэтому важная роль генов белков *ABCG5/G8* как транспортёров оттока стеролов из гепатоцитов в желчь обусловила **цель обзора** — проанализировать роль вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов *ABCG5* и *ABCG8* при ЖКБ и раке желчного пузыря (РЖП).

Мы проанализировали и оценили исследования, описывающие анализ связи между генами *ABCG5* и *ABCG8* и билиарной патологией в базах данных PubMed, PubMed Central (PMC), OMIM, Google Scholar и РИНЦ с 1980 по 2024 гг. Для отбора исследований использовалась стратегия поиска по тексту и заголовку MeSH с различным сочетанием с использованием фраз «функции *ABCG5/G8*», «полиморфизм *ABCG5/G8*», «варианты *ABCG5* или *ABCG8*», «rs11887534», «желчнокаменная болезнь» или «рак желчного пузыря» в сочетании с «*ABCG5/G8*», «*ABCG5*» или «*ABCG8*». Мы исключили из анализа статьи о гематологических причинах ЖКБ.

Краткие сведения о ЖКБ и ее генетической предрасположенности

В XXI в. ЖКБ встречается у 10–20 % населения в экономически развитых странах, и, по оценкам, каждый год диагностируется около 1 млн новых случаев заболевания [2]. В наших исследованиях ЖКБ, наряду с другими многочисленными результатами, мы также подтвердили значение основных факторов риска ЖКБ в холелитогенезе: женский пол, возраст, избыточный вес, наличие

сопутствующих заболеваний, например ИБС [12], артериальной гипертензии [13], наследственной отягощенности и генетических факторов: полиморфизмов генов *APOE*, *IL-1 β* , *TNF- α* , *TRPM8*, *ADRB1* [13–15] и планируем исследование роли rs11887534 гена *ABCG8*. Генетическая предрасположенность при ЖКБ обоснована во многих исследованиях [16–20]: семейный характер ЖКБ подтверждает 2–3-кратное повышение риска заболевания среди родственников первой степени родства [18, 19], а также в исследованиях близнецов оценка общего риска развития камней в желчном пузыре составляет 25–29 % [19, 20].

Характеристика rs11887534 гена *ABCG8*

К 2023 г. выявлено более 700 вариантов миссенс для генов *ABCG5* и *ABCG8* согласно веб-сайту PubMed (PubMed.gov) [6]. Большинство миссенс-вариантов являются доброкачественными, тогда как большинство дисфункциональных аллелей в выбранных, вероятно, патогенных миссенс-мутантах *ABCG5/G8* являются дисфункциональными из-за их неспособности гетеродимеризовать *ABCG5* и *ABCG8* и перемещаться за пределы эндоплазматического ретикулула, чем нарушается транспорт стеролов на клеточную поверхность [8].

ВНП D19H гена *ABCG8*, также обозначаемый rs11887534 (это номер конкретного ВНП в каталоге базы данных SNP), является миссенс-вариацией, при которой отрицательно заряженная аминокислота гистидин заменяет положительно заряженную аспарагиновую кислоту (изменение G на C) [16, 17]. Так, вклад генотипа при ЖКБ по сравнению с референтным («диким») генотипом DD составляет: *ABCG8* D19H, DD = 0, HH = 3,2, то есть у гомозигот по минорному («мутантному») аллелю H в 3,2 раза повышен риск ЖКБ [4]. ВНП rs11887534 может влиять на функцию белка-транспортера *ABCG8*, что приводит к образованию желчных камней в более раннем возрасте [21, 22]: литогенный аллель H *ABCG8* D19H присутствовал у 14,9 % детей с желчными камнями и встречался в этой когорте в три раза чаще по сравнению с детьми контрольной группы (частота 5,2 %); у детей-носителей отношение шансов развития ЖКБ (ОШ) равно 4,04 ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой детей-неносителей H-аллеля; аналогичный показатель ОШ у взрослых равен 1,90 ($p < 0,01$) [23]. Авторы подтвердили, что литогенный вариант rs11887534 связан с повышенным транспортом холестерина (или с пониженной абсорбцией), возможно, в сочетании с повышенным синтезом холестерина в печени, что может способствовать образованию камней у носителей варианта риска [23]. В шведском исследовании монозиготных близнецов подтвердили, что по сравнению с «бескаменным» контролем (9,4 %), носителями rs11887534 являлись 20,8 % близнецов с ЖКБ, что в 2,5 раза увеличивало риск ЖКБ [24].

Экспериментальные доказательства в поддержку этой гипотезы получены при изучении литогенных (*lith*) локусов мышей, которые локализованы совместно примерно с 27 «вероятными» генами-кандидатами ЖКБ: так, с помощью исследований QTL (quantitative trait locus mapping) идентифицирован ген *ABCG5/G8* как новый человеческий литогенный ген *LITH9* [25].

ВНП rs11887534 при ЖКБ

Однонуклеотидный полиморфизм D19H *ABCG8* (rs11887534) является наиболее часто встречающимся (частота минорного аллеля H — более 5 %), хорошо изученным [2–6, 9, 16, 17, 21–29, 31–43] и сильным генетическим фактором риска ЖКБ, сравнимым по величине с известными факторами риска, такими как женский пол, ожирение [4, 23, 27].

Первое полногеномное ассоциативное исследование (genome wide association study, GWAS) ЖКБ (2007) идентифицировало rs11887534 как связанный с ЖКБ: выявлено двукратное увеличение риска ЖКБ у носителей H-аллеля D19 (ОШ = 2,2; $P = 1,4 \times 10^{-14}$) [16, 33], что аналогично популяционному риску около 11 %, причем связь была сильнее у пациентов с холестериновыми желчными камнями, возможно, потому, что rs11887534 связан с повышенной эффективностью транспорта холестерина в желчь [16]. В крупномасштабном мета-анализе GWAS (2016) (8720 случаев ЖКБ и 55 152 контроля) подтверждена роль rs11887534 в восприимчивости к желчным камням (ОШ = 1,69; $P = 2,44 \times 10^{-60}$) [34].

ВНП гена *ABCG8* D19H (rs11887534) считается мутацией с «приобретением функции» [23] (рис.): аллель H D19H увеличивает транспортную активность литогенного локуса *ABCG5/G8* в 3,2 раза [28], включая отток холестерина в желчь, и, следовательно, приводит к перенасыщению желчи и развитию ЖКБ [4]. При этом носители аллеля H D19H имеют более низкие уровни холестерина [42] и стеролов в сыворотке [30] и меньшую частоту инфаркта миокарда: ОШ для инфаркта миокарда — 0,83 (т.е. риск на 17 % ниже) [4]. И наоборот, генетическая изменчивость, связанная со сниженной активностью *ABCG5/G8*, защищает от желчных камней [4].

Наличие аллеля H D19H (rs11887534) связано с двукратным риском рецидива ЖКБ более чем через полгода после холецистэктомии: в когортном исследовании 2308 человек в многофакторном анализе для этого аллеля ОШ составило 1,97 ($p = 0,034$) [29], то есть наличие аллеля риска может дополнительно усилить литогенную предрасположенность у лиц, уже страдающих ЖКБ [23].

Связь между уровнями холестерина в крови и в желчи имеет клиническое значение, поскольку препараты, снижающие уровень холестерина ЛНП (статины, фибраты, эзетимиб), могут действовать на концентрацию холестерина в желчи

Функция транспортеров ABCG8, ABCB4 и ABCB11 и ее изменение при ВНП гена *ABCG8* D19H (rs11887534)

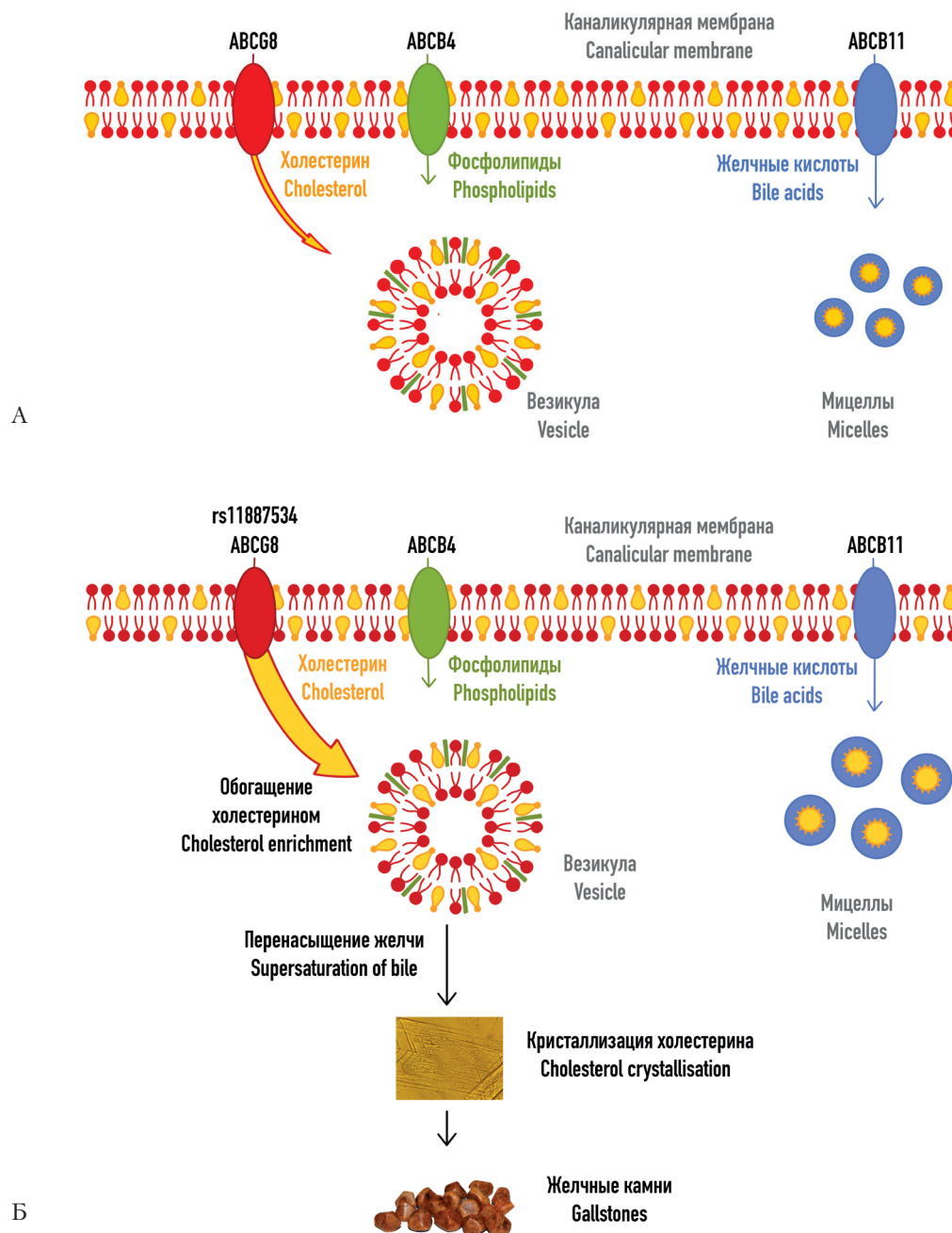


Рисунок. А — в норме холестерин, фосфолипиды и желчные кислоты секретируются расположенными на каналикулярной мембране транспортерами ABCG8, ABCB4 и ABCB11, соответственно, из гепатоцитов в желчь. Холестерин нерастворим в воде, желчные везикулы и мицеллы осуществляют транспорт холестерина в желчь; Б — при ВНП rs11887534 *ABCG8* увеличивается отток холестерина в желчь, образуются желчные камни. ABC — АТФ-связывающая кассета (транспортер)

Figure. А — normally, cholesterol, phospholipids, and bile acids are secreted by located on the canalicular membrane ABCG8, ABCB4, and ABCB11 transporters, respectively, from the hepatocytes into the bile. Cholesterol is insoluble in water, bile vesicles and micelles transport cholesterol in bile; Б — in NSV rs11887534 *ABCG8*, the outflow of cholesterol into bile increases, gallstones are formed. ABC — ATP-binding cassette (transporter)

противоположно. Исходя из того они повышают или понижают экскрецию холестерина в желчь через ABCG5/G8 и в итоге либо защищают от ЖКБ (статины), либо повышают ее риск (эзетимиб и фибраты) [4].

Считается, что влияние ВНП ABCG5/G8 на образование желчных камней опосредовано увеличением экспрессии *LXR-alpha* (liver X receptor alpha — печеночный X рецептор альфа) [31].

Учитывая географические и этнические различия в распространенности ЖКБ, связь rs11887534 с повышенным риском ЖКБ изучена и доказана в исследованиях у населения Европы, Азии, Америки: в США [2, 3], Финляндии [8], Польше [23], Германии [22, 29], Швеции [24], Дании [26], Чили, Китае [28, 31, 32], Латинской Америке [35], Индии [36, 37], Тайване [21, 38], Иране [39], Канаде [40] и в метаанализах [16, 34, 41, 43]. В среднем rs11887534 повышает риск ЖКБ в 2 раза, что доказано в популяционных (ОШ = 1,80–4,04), полногеномных исследованиях (ОШ = 1,70–2,20) и в метаанализах (ОШ = 1,89–2,40) во всем мире.

Другие ВНП гена ABCG8, ассоциированные с ЖКБ

В локусе ABCG5/8 аллель 19Н является не единственным литогенным вариантом. Для других ВНП гена ABCG8 (T400K, A632V, M429V, C54Y) в одних исследованиях подтверждена связь с ЖКБ у людей [6, 21, 40, 43, 44], в других — нет: T400K [21, 37, 43], T400K и Y54C [41], A632V [21, 44].

ВНП гена ABCG5, ассоциированные с ЖКБ

Носители ВНП Q604E гена ABCG5 (rs6720173) имеют повышенный риск развития ЖКБ независимо от возраста, пола и индекса массы тела [21, 42]. Ассоциация с ЖКБ подтверждена для ВНП гена ABCG5 R50C — ОШ = 1,89 [2, 28, 33]. ВНП rs11887534 и rs6720173 в значительной степени связаны с липидным профилем литогенной плазмы крови у 34 пар братьев и сестер с ЖКБ [42].

ВНП rs11887534, ассоциированные с РЖП

По сравнению со злокачественными опухолями ЖКТ других локализаций, например с раком поджелудочной железы [45], РЖП является наименее изученным. РЖП редко встречается в развитых странах: так, в США регистрируется менее 5000 случаев в год [46]. Вероятно, это происходит отчасти из-за высокой частоты холецистэктомий по поводу ЖКБ во всем мире — более 1 млн оперативных вмешательств в год в мире [2]. Во всем мире РЖП имеет низкую смертность, но в некоторых географических областях отмечена высокая смертность, особенно среди женщин, например до 21,5/100 000 в Северной Индии [47, 48]. Наличие камней в желчном пузыре сопровождается самым высоким риском РЖП (относительный риск составляет 4,9) [48].

Повышенному риску развития рака в желчных путях способствуют: ВНП гена ABCG8, генов, участвующих в метаболизме липидов [49], ВНП в генах toll-подобных рецепторов *TLR2* и *TLR4*, цитохрома P450 1A1 (*CYP1A1*), гена-супрессора опухоли *TP53* и др. [46]. В индийской популяции частота rs11887534 была в 1,79 раза выше у пациентов с РЖП, причем риск более выражен — в 1,85 раза — у больных РЖП с камнями в желчном пузыре [50]. В двух популяционных исследованиях показано, что rs11887534 связан с повышением риска РЖП в 2–4 раза [25, 32, 35].

Возможно, что rs11887534 приводит к повышенному образованию камней в желчном пузыре, последующему воспалению и, следовательно, к предрасположенности к РЖП, но рак по своей природе требует множественных генетических изменений, и особенности вклада этого ВНП еще предстоит изучить. Так, GWAS выявил сильную связь между риском РЖП и распространенными ВНП в хромосомной области 7q21.12, ответственной за гены *ABCB1* и *ABCB4* в Индии [51] и *ABCB4* в Чили [52]. Также неясно, изменяет ли rs11887534 виды ксеностеролов, которые концентрируются в желчи, что приводит к образованию желчных камней, длительному воспалению, образованию генотоксических агентов, а затем и к онкогенезу.

Остается открытым вопрос, какие дополнительные литогенные факторы риска необходимы для повышения риска ЖКБ у носителей варианта ABCG8, возможно, это вредные ВНП гена ABCB4, снижающие его активность как транслокатора из гепатоцитов в желчь фосфолипидов, участвующих в формировании везикул и солюбилизации холестерина в желчи (рис.) [53].

Ограничения

Эта статья не является систематическим обзором. Достоинством статьи является учет последних доступных публикаций о функции транспортеров стеролов ABCG5 и ABCG8, их влиянии на липидный обмен, о важной роли ВНП rs11887534 гена ABCG8 при ЖКБ у детей и у взрослых и при РЖП. До сих пор в России не опубликовано ни одного исследования как распространенности ВНП генов ABCG5 и ABCG8 при ЖКБ и РЖП, так и их клинических аспектов, а также ВНП других генов и факторов, опосредующих эффекты этих генов.

Заключение

Причинами ЖКБ являются сложные генетические и экологические факторы. Распространенность ЖКБ в мире растет из-за эпидемии ожирения, которая связана с гиперлипидемией и метаболическим синдромом. Транспортный белок ABCG5/G8 играет ключевую роль в печеночной секреции и кишечной абсорбции холестерина: один из основных генетических факторов риска ЖКБ — вариант D19H гена ABCG8 (rs11887534) ассоциирован

с повышением активности транспортера в 3,2 раза, что приводит к перенасыщению желчи холестерином и увеличению риска ЖКБ в 2 раза у взрослых и в 4 раза — у детей. Наличие аллеля H D19H связано с двукратным риском рецидива ЖКБ после холецистэктомии [29]. *ABCG5/G8* идентифицирован как ген желчных камней *LITH9* в патогенезе ЖКБ у людей. Поскольку перенасыщение желчи холестерином у носителей rs11887534 манифестирует уже в детском возрасте, эти генетические

дефекты должны быть выявлены как можно раньше для проведения первичной профилактики ЖКБ, возможно, с помощью генной терапии.

Поэтому *ABCG5/G8*-зависимый путь, играющий важную роль в образовании холестериновых желчных камней, может быть потенциальной терапевтической мишенью при ЖКБ, а также в профилактической медицине, что поможет значительно снизить риск ЖКБ и РЖП, поскольку желчные камни являются самым сильным предиктором РЖП.

Литература / References

- Moore J.M., Bell E.L., Hughes R.O., Garfield A.S. ABC transporters: Human disease and pharmacotherapeutic potential. *Trends Mol Med.* 2023;29(2):152–72. DOI: 10.1016/j.molmed.2022.11.001
- Wang H.H., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Recent advances in the critical role of the sterol efflux transporters ABCG5/G8 in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1276:105–36. DOI: 10.1007/978-981-15-6082-8_8
- Patel S.B., Graf G.A., Temel R.E. ABCG5 and ABCG8: More than a defense against xenosterols. *J Lipid Res.* 2018;59(7):1103–13. DOI: 10.1194/jlr.R084244
- Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. The ABCG5/8 cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(20):2121–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.12.055
- Scholz M., Horn K., Pott J., Gross A., Kleber M.E., Delgado G.E., et al. Genome-wide meta-analysis of phytosterols reveals five novel loci and a detrimental effect on coronary atherosclerosis. *Nat Commun.* 2022;13(1):143. DOI: 10.1038/s41467-021-27706-6
- Teng M.S., Yeh K.H., Hsu L.A., Chou H.H., Er L.K., Wu S., et al. Differential effects of ABCG5/G8 gene region variants on lipid profile, blood pressure status, and gallstone disease history in Taiwan. *Genes (Basel).* 2023;14(3):754. DOI: 10.3390/genes14030754
- Zein A.A., Kaur R., Hussein T.O.K., Graf G.A., Lee J.Y. ABCG5/G8: A structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(5):1259–68. DOI: 10.1042/BST20190130
- Graf G.A., Cohen J.C., Hobbs H.H. Missense mutations in ABCG5 and ABCG8 disrupt heterodimerization and trafficking. *J Biol Chem.* 2004;279(23):24881–8. DOI: 10.1074/jbc.M402634200
- Yu L., Li-Hawkins J., Hammer R.E., Berge K.E., Horton J.D., Cohen J.C., et al. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest.* 2002;110(5):671–80. DOI: 10.1172/JCI16001
- Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. *Атеросклероз.* 2023;19(1):479–88. [Grigor'eva I.N., Notova T.E. Apolipoprotein E gene polymorphism, gallstone disease, diabetes 2 type and lipid metabolism disorders. *Atherosclerоз.* 2023;19(1):479–88. (In Russ.)]. DOI: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-479-488
- Wang H.H., Li X., Patel S.B., Wang D.Q. Evidence that the adenosine triphosphate-binding cassette G5/G8-independent pathway plays a determinant role in cholesterol gallstone formation in mice. *Hepatology.* 2016;64(3):853–64. DOI: 10.1002/hep.28570
- Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малютина С.К. К вопросу об ассоциации между ишемической болезнью сердца и желчнокаменной болезнью (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз.* 2019;15(2):32–8. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Malyutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerоз.* 2019;15(2):32–8. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20190205
- Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Татарникова Н.П., Максимов В.Н. Некоторые общие гены-кандидаты в патогенезе желчнокаменной болезни и артериальной гипертензии. *Атеросклероз.* 2014;10(2):43–50. [Lebedeva M.S., Grigor'eva I.N., Tatarnikova N.P., Maksimov V.N. Some common candidate genes in arterial hypertension and gallstone disease pathogenesis. *Atherosclerоз.* 2014;10(2):43–50. (In Russ.)].
- Григорьева И.Н., Слободчикова М.А., Максимов В.Н., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Полиморфизм кодирующей части гена АРОЕ и литогенность желчи у лиц с наследственной отягощенностью по желчнокаменной болезни. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология.* 2011;9(1):93–8. [Grigor'eva I.N., Slobodchikova M.A., Maximov V.N., Denisova D.V., Zavayalova L.G. Polymorphism of the APOE gene and bile lithogenicity in the persons with positive familial history for gallstone disease. *Vestnik NSU. Series: Biology.* 2011;9(1):93–8. (In Russ.)].
- Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Шахтштейн Е.В., Рябиков А.Н., Веревкин Е.Г., Воевода М.И. Желчнокаменная болезнь: результаты собственных 20-летних исследований (часть 1: Эпидемиология, липиды крови и желчи, Полиморфизм аполипопротеина Е). *Дневник Казанской медицинской школы.* 2016;2(12):18–23. [Grigor'eva I.N., Ragino Yu.I., Schakhtschneider E.V., Ryabikov A.N., Verevkin E.G., Voevoda M.I. Gallstone disease: Results of our 20-year studies (Part 1: epidemiology, lipids of blood serum and bile, apolipoprotein E polymorphism). *Dnevnik Kazanskoy Meditsinskoy Shkoly.* 2016;2(12):18–23. (In Russ.)].
- Buch S., Schafmayer C., Völzke H., Becker C., Franke A., von Eller-Eberstein H., et al. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet.* 2007;39(8):995–9. DOI: 10.1038/ng2101
- Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y. Genetics of gallstone disease and their clinical significance: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(3):316–26. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563
- Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R., Sasan S., Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology.* 1995;22(1):138–41.
- Nakeeb A., Comuzzie A.G., Martin L., Sonnenberg G.E., Swartz-Basile D., Kissebah A.H., et al. Gallstones: Genetics versus environment. *Ann Surg.* 2002;235(6):842–9. DOI: 10.1097/0000658-200206000-00012
- Katsika D., Grjibovski A., Einarsson C., Lammert F., Lichtenstein P., Marschall H.U. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: A Swedish study of 43,141 twin pairs. *Hepatology.* 2005;41(5):1138–43. DOI: 10.1002/hep.20654
- Kuo K.K., Shin S.J., Chen Z.C., Yang Y.H., Yang J.F., Hsiao P.J. Significant association of ABCG5 604Q and ABCG8 D19H polymorphisms with gallstone disease. *Br J Surg.* 2008;95(8):1005–11. DOI: 10.1002/bjs.6178

22. Grünhage F., Acalovschi M., Tirziu S., Walier M., Wienker T.F., Ciocan A., et al. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette transporter for cholesterol. *Hepatol. 2007*;46(3):793–801. DOI: 10.1002/hep.21847
23. Krawczyk M., Niewiadomska O., Jankowska I., Janowski K., Wieckowski S., Lebensztejn D., et al. Common variant p.D19H of the hepatobiliary sterol transporter ABCG8 increases the risk of gallstones in children. *Liver Int. 2022*;42(7):1585–92. DOI: 10.1111/liv.15186
24. Katsika D., Magnusson P., Krawczyk M., Grünhage F., Lichtenstein P., Einarsson C., et al. Gallstone disease in Swedish twins: Risk is associated with ABCG8 D19H genotype. *J Intern Med. 2010*;268(3):279–85. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02249.x
25. Wittenburg H., Lyons M.A., Li R., Kurtz U., Mössner J., Churchill G.A., et al. Association of a lithogenic Abcg5/Abcg8 allele on Chromosome 17 (Lith9) with cholesterol gallstone formation in PERA/EiJ mice. *Mamm Genome. 2005*;16(7):495–504. DOI: 10.1007/s00335-005-0006-2
26. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. Sterol transporter adenosine triphosphate-binding cassette transporter G8, gallstones, and biliary cancer in 62,000 individuals from the general population. *Hepatology. 2011*;53(2):640–8. DOI: 10.1002/hep.24046
27. Krawczyk M., Wang D.Q., Portincasa P., Lammert F. Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis. 2011*;31(2):157–72. DOI: 10.1055/s-0031-1276645
28. von Kampen O., Buch S., Nothnagel M., Azocar L., Molina H., Brosch M., et al. Genetic and functional identification of the likely causative variant for cholesterol gallstone disease at the ABCG5/8 lithogenic locus. *Hepatology. 2013*;57(6):2407–17. DOI: 10.1002/hep.26009
29. von Schönfels W., Buch S., Wolk M., Aselmann H., Egberts J.H., Schreiber S., et al. Recurrence of gallstones after cholecystectomy is associated with ABCG5/8 genotype. *J Gastroenterol. 2013*;48(3):391–6. DOI: 10.1007/s00535-012-0639-3
30. Berge K.E., von Bergmann K., Lutjohann D., Guerra R., Grundy S.M., Hobbs H.H., et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res. 2002*;43(3):486–94.
31. Jiang Z.Y., Parini P., Eggertsen G., Davis M.A., Hu H., Suo G.J., et al. Increased expression of LXR alpha, ABCG5, ABCG8, and SR-BI in the liver from normolipidemic, nonobese Chinese gallstone patients. *J Lipid Res. 2008*;49(2):464–72. DOI: 10.1194/jlr.M700295-JLR200
32. Xu H.L., Cheng J.R., Andreotti G., Gao Y.T., Rashid A., Wang B.S., et al. Cholesterol metabolism gene polymorphisms and the risk of biliary tract cancers and stones: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Carcinogenesis. 2011*;32(1):58–62. DOI: 10.1093/carcin/bgq194
33. Goodloe R., Brown-Gentry K., Gillani N.B., Jin H., Mayo P., Allen M., et al. Lipid trait-associated genetic variation is associated with gallstone disease in the diverse Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *BMC Med Genet. 2013*;14:120. DOI: 10.1186/1471-2350-14-120
34. Joshi A.D., Andersson C., Buch S., Stender S., Noor-dam R., Weng L.C., et al. Four susceptibility loci for gallstone disease identified in a meta-analysis of genome-wide association studies. *Gastroenterology. 2016*;151(2):351–63.e28. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.007
35. Bustos B.I., Pérez-Palma E., Buch S., Azócar L., Riveras E., Ugarte G.D., et al. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Sci Rep. 2019*;9(1):772. DOI: 10.1038/s41598-018-35852-z
36. Srivastava A., Srivastava A., Srivastava K., Choudhuri G., Mittal B. Role of ABCG8 D19H (rs11887534) variant in gallstone susceptibility in northern India. *J Gastroenterol Hepatol. 2010*;25(11):1758–62. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06349.x
37. Siddapuram S.P., Mahurkar S., Duvvuru N.R., Mitnala S., Guduru V.R., Rebala P., et al. Hepatic cholesterol transporter ABCG8 polymorphisms in gallstone disease in an Indian population. *J Gastroenterol Hepatol. 2010*;25(6):1093–8. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06309.x
38. Liang K.W., Huang H.H., Wang L., Lu W.Y., Chou Y.H., Tantoh D.M., et al. Risk of gallstones based on ABCG8 rs11887534 single nucleotide polymorphism among Taiwanese men and women. *BMC Gastroenterol. 2021*;21(1):468. DOI: 10.1186/s12876-021-02060-5
39. Milanizadeh S., Mohebbi S.R., Khanyaghma M., Mohammad Alizadeh A.H. ATP binding cassette and cholecystokinin A receptor genetic variations in gallstone susceptibility. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2017*;10(Suppl 1):S108–16.
40. Rudkowska I., Jones P.J. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease. *Nutr Rev. 2008*;66(6):343–8. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2008.00042.x
41. Jiang Z.Y., Cai Q., Chen E.Z. Association of three common single nucleotide polymorphisms of ATP binding cassette G8 gene with gallstone disease: A meta-analysis. *PLoS One. 2014*;9(1):e87200. DOI: 10.1371/journal.pone.0087200
42. Acalovschi M., Ciocan A., Mostean O., Tirziu S., Chioresan E., Keppeler H., et al. Are plasma lipid levels related to ABCG5/ABCG8 polymorphisms? A preliminary study in siblings with gallstones. *Eur J Intern Med. 2006*;17(7):490–4. DOI: 10.1016/j.ejim.2006.04.012
43. Chauhan T., Mittal R.D., Mittal B. Association of common single nucleotide polymorphisms of candidate genes with gallstone disease: A meta-analysis. *Indian J Clin Biochem. 2020*;35(3):290–311. DOI: 10.1007/s12291-019-00832-1
44. Wang Y., Jiang Z.Y., Fei J., Xin L., Cai Q., Jiang Z.H., et al. ATP binding cassette G8 T400K polymorphism may affect the risk of gallstone disease among Chinese males. *Clin Chim Acta. 2007*;384(1–2):80–5. DOI: 10.1016/j.cca.2007.06.004
45. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023*;33(3):49–60. [Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Tov N.L., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Metabolic risk factors and their impact on quality of life in patients with pancreatic cancer, acute or exacerbated chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023*;33(3):49–60. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60
46. Pandey M. Risk factors for gallbladder cancer: A re-appraisal. *Eur J Cancer Prev. 2003*;12(1):15–24. DOI: 10.1097/00008469-200302000-00004
47. Garcia P., Lamarca A., Diaz J., Carrera E., Roa J.C. Current and new biomarkers for early detection, prognostic stratification, and management of gallbladder cancer patients. *Cancers (Basel). 2020*;12(12):3670. DOI: 10.3390/cancers12123670
48. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer. 2006*;118(7):1591–602. DOI: 10.1002/ijc.21683
49. Andreotti G., Chen J., Gao Y.T., Rashid A., Chen B.E., Rosenberg P., et al. Polymorphisms of genes in the lipid metabolism pathway and risk of biliary tract cancers and stones: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008*;17(3):525–34. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2704

50. *Srivastava A., Tulsyan S., Pandey S.N., Choudhuri G., Mittal B.* Single nucleotide polymorphism in the ABCG8 transporter gene is associated with gallbladder cancer susceptibility. *Liver Int.* 2009;29(6):831–7. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01907.x
51. *Mhatre S., Wang Z., Nagrani R., Badwe R., Chiplunkar S., Mittal B., et al.* Common genetic variation and risk of gallbladder cancer in India: A case-control genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):535–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30167-5
52. *Boekstegers F., Marcelain K., Barahona Ponce C., Baez Benavides P.F., Müller B., de Toro G., et al.* ABCB1/4 gallbladder cancer risk variants identified in India also show strong effects in Chileans. *Cancer Epidemiol.* 2020;65:101643. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101643
53. *Stättermayer A.F., Halilbasic E., Wrba F., Ferenci P., Trauner M.* Variants in ABCB4 (MDR3) across the spectrum of cholestatic liver diseases in adults. *J Hepatol.* 2020;73(3):651–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.036

Сведения об авторах

Григорьева Ирина Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Контактная информация: grigorieva2024@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Нотова Татьяна Евгеньевна — врач-терапевт, гастроэнтеролог, ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Контактная информация: notovivan007@mail.ru; 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

Непомнящих Давид Львович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dln_nco@mail.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л.

Сбор и обработка материалов: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Непомнящих Д.Л.

Написание текста: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е.

Редактирование: Григорьева И.Н.

Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Григорьева И.Н.

Information about the authors

Irina N. Grigor'eva* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences.

Contact information: grigorieva2024@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Tatiana E. Notova — Therapist, Gastroenterologist, Novosibirsk State Regional Clinical Hospital.

Contact information: notovivan007@mail.ru; 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

David L. Nepomnyashchikh — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: dln_nco@mail.ru; 630091, Novosibirsk, Krasnyi Avenue, 52.

Authors' contributions

Concept and design of the study: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.

Collection and processing of the material: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Nepomnyashchikh D.L.

Writing of the text: Grigor'eva I.N., Notova T.E.

Editing: Grigor'eva I.N.

Proof checking and approval with authors: Grigor'eva I.N.

Поступила: 03.01.2024 Принята: 03.06.2024 Опубликовано: 30.04.2025
Submitted: 03.01.2024 Accepted: 03.06.2024 Published: 30.04.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author