

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.113:577.151



Генетические детерминанты уровня ангиотензинпревращающего фермента (данные полногеномных исследований)

Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова, В. В. Фентисов,
О. А. Болховитина, М. И. Чурносков
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Белгород, Россия

Контактная информация:
Камышникова Людмила Александровна,
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
ул. Победы, 85, Белгород,
Россия, 308015,
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

*Статья поступила в редакцию
29.05.24 и принята к печати 20.09.24.*

Резюме

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является ключевым ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и имеет большое значение в раннем прогнозировании, диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), почек, COVID-19. Среди факторов, определяющих уровень АПФ в организме, важную роль играют генетические факторы. Понимание роли конкретных генетических детерминант, связанных с уровнем АПФ, может иметь практическое значение, так как позволит использовать эти генетические детерминанты в качестве маркеров высокого уровня АПФ и, соответственно, маркеров высокого риска развития заболеваний, патогенетически связанных с АПФ. **Цель исследования** — изучить генетические детерминанты уровня/активности АПФ по данным полногеномных ассоциированных исследований (GWAS). **Материал и методы.** Поиск публикаций был выполнен в каталоге GWAS за период с 2010 до 2024 года по ключевым словам: ангиотензинпревращающий фермент (angiotensin-converting enzyme), АПФ (ACE). **Результаты.** На настоящий момент выполнено 7 GWAS-исследований, в результате которых выявлено 14 полиморфных локусов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ, среди которых наибольшее количество SNP находится в двух участках генома — 17q23.3 (8 SNP) и 9q34.2 (4 SNP). Из них 79% (11 SNP) проявляют выраженные плеiotропные эффекты и являются GWAS-значимыми по отношению к показателям, характеризующим липидный и углеводный обмен, иммунный статус, функциональную активность печени и почек, уровень артериального давления, а также эти полиморфизмы ассоциированы с рядом болезней: СССР, COVID-19, болезнью Альцгеймера, венозной тромбоэмболией. Наиболее выраженные плеiotропные эффекты по GWAS-данным проявляют полиморфизмы: rs507666, rs495828, rs8176746 гена *ABO* (9q34.2). По данным полногеномных исследований, со всеми 14 локусами, связанными с уровнем/активностью АПФ, находятся в неравновесии по сцеплению полиморфизмы (более 60 SNP), которые ассоциированы с различными многочисленными признаками, связанными с обменом липидов/углеводов, иммунными и сосудистыми реакциями, функциональным состоянием печени/почек, межклеточными взаимодействиями, свертывающей/противосвертывающей системой, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, COVID-19 и другими. **Заключение.** Уровень/активность АПФ генетически детерминированы

полиморфизмами преимущественно регионов генома 17q23.3 и 9q34.2, которые проявляют выраженные плейотропные фенотипические эффекты.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент, полногеномный поиск ассоциаций, полиморфизмы, ассоциации

Для цитирования: Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Фентисов В. В., Болховитина О. А., Чурносков М. И. Генетические детерминанты уровня ангиотензинпревращающего фермента (данные полногеномных исследований). Артериальная гипертензия. 2024;30(6):537–552. doi:10.18705/1607-419X-2024-2446. EDN: OXDWFP

Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme levels (data from genome-wide studies)

L. A. Kamyshnikova, O. A. Efremova, V. V. Fentisov,
O. A. Bolkhovitina, M. I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Corresponding author:
Lyudmila A. Kamyshnikova,
Belgorod National Research University
85 Pobedy St., Belgorod,
308015, Russia
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

Received 29 May 2024;
accepted 20 September 2024.

Abstract

Angiotensin converting enzyme (ACE) is a key enzyme of the renin-angiotensin-aldosterone system. It plays an important role in the early prognosis, diagnosis and treatment of diseases of the cardiovascular system (CVS), kidneys, and COVID-19. Among the factors determining the ACE level, genetic factors play an important role. Understanding the role of specific genetic determinants associated with ACE levels is important, as these genetic determinants can be potentially used as markers of high ACE levels and, accordingly, markers of high risk of developing ACE-associated diseases. **Objective.** To study the genetic determinants of ACE levels/activity using data genome-wide association search (GWAS). **Design and methods.** A search for publications was performed in the GWAS catalog for the period from 2010 to 2024 using the keywords: angiotensin-converting enzyme, ACE. **Results.** To date, 7 GWAS studies have been carried out, resulting in identification of 14 polymorphic loci associated with the level / activity of ACE. Among them, the largest number of SNPs is located in two regions of the genome — 17q23.3 (8 SNPs) and 9q34.2 (4 SNPs). Out of these, 79 % (11 SNPs) exhibit pronounced pleiotropic effects and are GWAS-significant in relation to indicators of lipid and carbohydrate metabolism, immune status, are associated with the functional activity of the liver and kidneys, blood pressure levels. These polymorphisms are associated with a number of diseases: CVS, COVID-19, Alzheimer's disease, venous thromboembolism. According to GWAS data, the most pronounced pleiotropic effects are exhibited by polymorphisms: rs507666, rs495828, rs8176746 of the *ABO* gene (9q34.2). According to genome-wide studies with all 14 loci associated with the level / activity of ACE, polymorphisms (more than 60 SNPs) are in linkage disequilibrium, which are associated with various numerous traits associated with lipid / carbohydrate metabolism, immune / vascular reactions, functional state of the liver and kidneys, intercellular interactions, coagulation / anticoagulation system, etc., as well as with cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, COVID-19, etc. **Conclusions.** The level / activity of ACE is genetically determined by polymorphisms of predominantly genome regions 17q23.3 and 9q34.2, which exhibit pronounced pleiotropic phenotypic effects.

Key words: angiotensin-converting enzyme, genome-wide association studies, polymorphisms, association

For citation: Kamyschnikova LA, Efremova OA, Fentisov VV, Bolkhovitinina OA, Churnosov MI. Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme levels (data from genome-wide studies). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):537–552. doi:10.18705/1607-419X-2024-2446. EDN: OXDWFP

Введение

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является ключевым ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и калликреин-кининовой систем [1]. АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который регулирует артериальное давление и водно-электролитный баланс [2, 3]. Этот фермент представляет собой экзопептидазу, синтезируемую на плазматических мембранах сосудистых эндотелиальных клеток, главным образом в малом круге кровообращения [4]. Данный фермент также синтезируется в кишечнике и мочеполовом тракте, сердце, жировой ткани и нейрональных клетках головного мозга [4]. Помимо участия в образовании ангиотензина-II, АПФ может разрушать ряд сосудорасширяющих пептидов, включая ангиотензин-(1–7), брадикинин и калликреин, играя таким образом центральную роль вазопрессорного фермента [5]. Более того, АПФ может активировать клеточную передачу сигналов при связывании со своими ингибиторами (АПФ) и брадикинином, что приводит к увеличению продукции АПФ и циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) [6].

АПФ важен для патогенеза ряда заболеваний: сердечно-сосудистой системы (ССС) (гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности (ХСН)), заболеваний легких, хронической болезни почек (ХБП), в том числе диабетической нефропатии, коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), ожирения и болезни Альцгеймера, влияет на мышечную работоспособность и продолжительность жизни [7–11] и имеет решающее значение как точка приложения терапевтического вмешательства [12].

В исследованиях показано, что на уровень АПФ влияют различные факторы (пол, возраст и другие), в том числе генетические [13]. В близнецовых исследованиях продемонстрировано, что наследственные факторы определяют до 47% общей фенотипической изменчивости уровня/активности АПФ в сыворотке [14]. Понимание роли конкретных генетических детерминант, связанных с уровнем/активностью АПФ, может иметь практическое значение, так как позволит использовать эти генетические детерминанты в качестве маркеров высокого уровня/активности АПФ и, соответственно, маркеров высокого риска развития заболеваний, патогенетически связанных с АПФ. Одним из подходов,

позволяющих выявить конкретные генетические факторы, связанные с уровнем/активностью АПФ в организме, является анализ данных полногеномных исследований (GWAS).

Цель исследования — изучить генетические детерминанты уровня/активности АПФ по GWAS-данным.

Материал и методы. Поиск публикаций был выполнен в каталоге GWAS за период с 2010 г. по настоящее время по ключевым словам: ангиотензинпревращающий фермент (angiotensin-converting enzyme), АПФ (ACE).

Полногеномные исследования ассоциаций генетических факторов с уровнем/активностью АПФ

Первое исследование GWAS, опубликованное в 2010 году С. М. Chung et al., посвящено поиску локусов, отвечающих за регуляцию активности АПФ [3]. Авторы провели полногеномное исследование у 1023 человек с ГБ восточноазиатского происхождения. В исследовании выявлено, что два однонуклеотидных полиморфизма (SNP) — rs4343 в гене *ACE* (для аллеля G: $\beta = 16,2$, $p = 3,0 \times 10^{-25}$) и rs495828 в гене *ABO*, *Y_RNA* (для аллеля A: $\beta = 4,9$, $p = 3,5 \times 10^{-8}$) — были связаны с активностью АПФ.

В работе J. S. Kauwe et al., представленной в 2014 году, на выборке из 574 человек с болезнью Альцгеймера (БА) проведено изучение генетических детерминант, определяющих содержание 5 белков, в том числе АПФ в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме [15]. Выявлено, что аллель G SNP rs4968782 *CYB561 / PPIAP55* был связан с более высокими уровнями АПФ в СМЖ ($p = 4 \times 10^{-12}$) и в плазме ($p = 7,93 \times 10^{-16}$) и сниженным риском БА ($\beta = -0,044$, $p = 0,0073$). Следует отметить, что этот SNP связан не только с уровнем АПФ у больных БА, но и у индивидуумов контрольной группы (с сохранными когнитивными функциями), что может свидетельствовать о его «универсальном» значении [15].

В 2021 году М. Pietzner et al. опубликовали GWAS-исследование на выборке из 10708 европейцев [16]. Авторы выделили пять GWAS-значимых полиморфных локусов, влияющих на уровень АПФ,

из которых два расположены в регионе гена *ACE*: rs3730025 (для аллеля A: $\beta = 1,42$; $p = 2 \times 10^{-131}$) и rs4353 (для аллеля A: $\beta = 0,697$; $p = 2 \times 10^{-746}$), еще два SNP в регионе гена *ABO*: rs8176746 (для аллеля T: $\beta = 0,375$; $p = 4 \times 10^{-43}$ и rs115478735 (для аллеля A: $\beta = 0,43$; $p = 1 \times 10^{-146}$) и один SNP в регионе *ST3GAL4 / KIRREL* — rs11603123 (для аллеля A: $\beta = 0,33$; $p = 2 \times 10^{-16}$).

В работе W.P. Bone et al. (2021) проведено исследование на выборке из 1462121 человек с болезнью Альцгеймера [17]. Авторы выявили влияние полиморфизма rs4308 в гене *ACE* на уровень экспрессии АПФ в почках ($p = 4,41 \times 10^{-8}$) и головном мозге и плейотропное влияние данного SNP на артериальное давление и БА ($p = 8 \times 10^{-15}$) [17].

В работе B. Caron et al. (2022) на выборке из 400 здоровых людей западноевропейского происхождения была установлена значимая ассоциация с уровнем АПФ для rs4353 гена *ACE* (для аллеля A: $\beta = -0,226$, $p = 6 \times 10^{-26}$) [13]. Кроме этого, авторы, изучив вклад разных факторов в изменчивость уровня АПФ в плазме, выявили более выраженное влияние на содержание АПФ фракций клеток крови, включая лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тромбоциты (показатель CAR = 0,023) и менее значимое влияние пола (CAR = 0,012) и возраста (CAR = 0,005).

В 2022 г. A. Surapaneni et al. на выборке из 466 афроамериканцев с хронической болезнью почек, связанной с ГБ, выявили 969 генетических детерминант для 900 сывороточных белков, среди которых один SNP rs4362 гена *ACE* был ассоциирован с уровнем АПФ в плазме (для аллеля C: $\beta = -0,64$; $p = 2 \times 10^{-26}$) [18].

A. Gudjonsson et al. в 2022 году представили крупномасштабное GWAS-исследование с участием 5368 европейцев [19]. Авторы выделили 4 локуса, ассоциированных с уровнем АПФ в плазме: rs507666 *ABO* (для аллеля A: $\beta = -0,368$; $p = 9 \times 10^{-38}$); rs7626301 *HRG-AS1*, *HRG* (для аллеля C: $\beta = 0,219$; $p = 3 \times 10^{-31}$); rs116112765 *TANC2* (для аллеля T: $\beta = -1,087$; $p = 1 \times 10^{-57}$); rs4363 *ACE* (для аллеля G: $\beta = 0,588$; $p = 2 \times 10^{-257}$).

Итак, резюмируя вышеприведенные данные, можно отметить следующее. Во-первых, в проведенных на настоящий момент времени 7 GWAS-исследованиях, посвященных оценке генетических детерминант АПФ (табл. 1), выявлено 14 GWAS-значимых полиморфизмов, ассоциированных с АПФ, из них 12 связаны с уровнем АПФ и 2 — с его активностью. Следует отметить, что лишь 1 SNP (rs4353 гена *ACE*) реплицирован в двух исследованиях на GWAS-уровне.

Во-вторых, 14 полиморфизмов, связанных с уровнем/активностью АПФ на полногеномном уровне (табл. 2), расположены в 4 участках генома: 3q27.3 (rs7626301); 9q34.2 (rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828); 11q24.2 (rs11603123); 17q23.3 (rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363). Наибольшее количество GWAS-значимых SNP находятся в 2 регионах генома 9q34.2 (4 SNP) на расстоянии 23,36 kb и 17q23.3 (8 SNP) на расстоянии 74,74 kb. Исходя из этого, можно предположить, что 2 участка генома 9q34.2 и 17q23.3, в которых находится наибольшее число GWAS-значимых SNP, имеют первостепенное значение в регуляции уровня АПФ.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОГЕНОМНЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (GWAS) ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Авторы, год	Ссылка	Исследуемые выборки: человек	Популяция	Количество GWAS-значимых полиморфных локусов ($p \leq 5 \times 10^{-8}$)
Chung CM, 2010	[3]*	1023	восточноазиатская	2
Kauwe JS, 2014	[15]*, **	574	не указана	1
Pietzner M, 2021	[16]*	10708	европейская	5
Bone WP, 2021	[17]*	1462121	не указана	1
Caron B, 2022	[13]*	400	европейская	1
Surapaneni A, 2022	[18]*	466	афроамериканская	1
Gudjonsson A, 2022	[19]*	5368	европейская	4

Примечание: GWAS — полногеномные ассоциированные исследования; * — GWAS-исследование; ** — метаанализ GWAS-данных.

Таблица 2

**ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С УРОВНЕМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
ПО ДАННЫМ ПОЛНОГЕНОМНЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (GWAS)**

Локус	Ген	Полиморфизм SNP (аллель) хромосома: локализация	Признак	<i>Beta</i> , <i>p</i> -значение
3q27.3	<i>HRG-AS1, HRG</i>	rs7626301 (C) 3:186676096	Уровень АПФ	$\beta = 0,22, p = 3 \times 10^{-31}$ [19]
9q34.2	<i>ABO</i>	rs8176746 (T) 9:133255935	Уровень АПФ	$\beta = 0,37, p = 4 \times 10^{-43}$ [16]
		rs507666 (A) 9:133273983	Уровень АПФ	$\beta = -0,37, p = 9 \times 10^{-38}$ [19]
		rs115478735(A) 9:133274295	Уровень АПФ	$\beta = 0,43, p = 1 \times 10^{-146}$ [16]
	<i>ABO, Y_RNA</i>	rs495828 (A) 9:133279294	Активность АПФ	$\beta = 4,9, p = 3 \times 10^{-8}$ [3]
11q24.2	<i>ST3GAL4, KIRREL3</i>	rs11603123 (A) 11:126435600	Уровень АПФ	$\beta = 0,33, p = 2 \times 10^{-16}$ [16]
17q23.3	<i>TANC2</i>	rs116112765 (T) 17:63422371	Уровень АПФ	$\beta = -1,09, p = 1 \times 10^{-57}$ [19]
	CYB561, PPIAP55	rs4968782 (G) 17:63471115	Уровень АПФ в СМЖ	$\beta > 0, p = 4 \times 10^{-12}$ [15]
			Уровень АПФ в плазме	$\beta > 0, p = 8 \times 10^{-16}$ [15]
	<i>ACE</i>	rs3730025(A) 17:63480412	Уровень АПФ	$\beta = 1,42, p = 2 \times 10^{-131}$ [16]
		rs4308 (G) 17:63482264	Уровень АПФ	$\beta > 0, p = 4 \times 10^{-8}$ [17]
		rs4343 (G) 17:63488670	Активность АПФ	$\beta = 16,2, p = 3 \times 10^{-25}$ [3]
		rs4353 (A) 17:63493061	Уровень АПФ	$\beta = 0,697, p = 2 \times 10^{-746}$ [16]
				$\beta = -0,226, p = 6 \times 10^{-26}$ [13]
		rs4362 (C) 17:63496400	Уровень АПФ	$\beta = -0,64, p = 2 \times 10^{-26}$ [18]
		rs4363 (G) 17:63497131	Уровень АПФ	$\beta = 0,59, p = 2 \times 10^{-257}$ [19]

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; SNP — однонуклеотидный полиморфизм; СМЖ — спинно-мозговая жидкость.

В-третьих, три из проведенных 7 GWAS-исследований были выполнены в европейской популяции, и в результате выявлено 9 GWAS-значимых локусов. Важно, что только один rs4353-А реплицирован в двух разных исследованиях у европейцев на полногеномном уровне. В восточноазиатской популяции в одном исследовании выявлено два полиморфизма, влияющих на активность АПФ (rs495828 в гене *ABO / Y_RNA* и rs4343 в гене *ACE*).

В единственном исследовании в афроамериканской популяции только один полиморфизм rs4362 в гене *ACE* значимо связан с уровнем АПФ. Два SNP, rs4968782 и rs4308, показали значимые ассоциации в популяциях неизвестного этнического состава. Таким образом, можно отметить определенные этноспецифические особенности ассоциаций. Так, SNP rs4362 был значим только в афроамериканской популяции; два SNP, rs495828 и rs4343, проявили

эффекты только в восточноазиатской популяции; а SNP rs7626301, rs8176746 rs507666 rs115478735, rs11603123, rs116112765, rs3730025, rs4353, rs4363 явились GWAS-значимыми только в европейской популяции. Следует указать, что количество GWAS-исследований не так многочисленно, поэтому окончательные выводы об этноспецифических особенностях еще рано делать, и нужны дальнейшие исследования в этом направлении.

В-четвертых, генетическими маркерами высокого уровня/активности АПФ в организме являются следующие аллельные варианты: С rs7626301 *HRG-AS1* / *HRG*, Т rs8176746 *ABO*, G rs507666 *ABO*, А rs115478735 *ABO*, А rs11603123 *ST3GAL4* / *KIRREL3*, С rs116112765 *TANC2*, А rs3730025 *ACE*, G rs4308 *ACE*, G rs4363 *ACE* (европейская популяция); Т rs4362 *ACE* (афроамериканская); А rs495828 *ABO/Y_RNA*, G rs4343 *ACE* (восточноазиатская), G rs4968782 *CYB561* / *PPIAP55* (популяция не указана). По полиморфизму rs4353 *ACE* в европейской популяции имеются противоречивые данные, поскольку в исследовании Pietzner M. et al. (2021) [16] аллель А являлся маркером высокого уровня АПФ, а в работе Caron B. et al. (2022) [13] этот же аллель был ассоциирован с низким уровнем АПФ. Данные аллельные варианты после проведенных репликационных исследований могут быть рекомендованы для использования в практической медицине в качестве маркеров высокого уровня/активности АПФ в организме и, соответственно, маркеров высокого риска развития сердечно-сосудистых и других заболеваний, в патогенез которых вовлечен АПФ.

Плейотропные эффекты полиморфных локусов, GWAS-значимых для АПФ

Согласно имеющимся GWAS-данным, среди 14 анализируемых локусов, связанных с уровнем/активностью АПФ, 11 SNP (78,6 %) имеют выраженные плейотропные эффекты (табл. 3) — они ассоциированы с рядом других признаков, патогенетически значимых для сердечно-сосудистых и других заболеваний.

SNP региона 9q34.2 проявляют наиболее выраженные плейотропные эффекты. Так, полиморфизм rs507666 *ABO* в 29 GWAS-исследованиях показал более 100 различных значимых ассоциаций с уровнем липидов (уровни апополипротеин А1 (апоА1), апоВ, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин (ОХ) [20–23]), молекул межклеточных соединений (молекула межклеточной адгезии (ICAM) 1, 2, 4, 5 [19], кадгерин-5, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 и 3 [16], молекула адгезии эн-

дотелиальных клеток (VEGF-R), Р и Е-селектин [49]), маркерами воспаления (С-реактивный белок (СРБ) [20], рецептор интерлейкина-1, (IL-1R) [19], IL-1,3R [16], комплекс Toll-подобный рецептор 4/лимфоцитарный антиген 96 (TLR4/MD-2), [24]), показателями, характеризующими функциональную активность печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин) [20] и почек (креатинин, мочевины, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)), параметрами системы коагуляции (тромбоцитарный гликопротеин 4 уровня (Gp4) [24]), уровнем артериального давления (пульсового и диастолического артериального давления (ДАД)) [23]. Также выявлена связь этого SNP с рядом болезней: ССЗ (хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), инфаркт миокарда (ИМ), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), аортокоронарное шунтирование (АКШ) [25]).

В 18 GWAS-исследованиях для SNP rs495828 *ABO/Y_PHK* (9q34.2) продемонстрировано 44 плейотропных эффекта по отношению к показателям, характеризующим обмен липидов (апоА1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ [26]), функциональную активность почек (мочевая кислота, креатинин, альбумин) и печени (АЛТ, ГГТ), повреждение миокарда (креатинкиназа) [27], а также таких заболеваний, как ИБС [25], плейотропия COVID-19, ИБС и ГБ [28], венозная тромбоземболия (ТЭ) [29].

Полиморфный локус rs8176746 *ABO* в 9 GWAS-исследованиях показал 20 различных ассоциаций с показателями белкового (альбумина, общий белок), углеводного (HbA1C), липидного (апоВ, ЛПНП, ОХ) обмена, печеночными ферментами (АЛТ, АСТ, ЩФ) [20], количеством тромбоцитов [30], уровнем кадгерина-5 (отвечает за межклеточные соединения) [31].

Различные плейотропные эффекты, хотя и менее выраженные, чем для вышеперечисленных локусов области генома 9q34.2, зарегистрированы также и для полиморфизмов, расположенных в регионах 17q23.3 (rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4362, rs4363) и 11q24.2 (rs11603123).

Следует отметить, что для 3 полиморфизмов, GWAS-значимых для АПФ, — rs7626301 *HRG-AS1* / *HRG* (3q27.3); rs116112765 *TANC2* (17q23.3); rs4353 *ACE* (17q23.3), мы не установили никаких плейотропных эффектов при полногеномном уровне значимости.

Таким образом, GWAS-значимые для АПФ локусы в подавляющем большинстве (11/14—78,57%) проявляют выраженные плейотропные эффекты по отношению к уровню липидов, молекулам межкле-

Таблица 3

**ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ, GWAS-ЗНАЧИМЫХ ДЛЯ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Локус	Ген	SNP	Количество исследований GWAS (ассоциаций), PubMed/PMC	Признак
9q34.2	ABO	rs8176746	9(20), 33/144	Уровень АПФ, Gr4 [16], apoB, ЛПНП, ОХ, АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумин, общий белок, HbA1C [20], кадгерин-5 [31], количество тромбоцитов [30]
		rs507666	29(119), 6/55	Уровни АПФ, ICAM 1,2,4,5, IL-1, 6R [19] Уровни: apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ [20–23,], креатинина, мочевины, рСКФ, глюкоза, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, СРБ [20], ДАД, пульсовое давление [23] Уровни кадгерина-5, VEGF 2,3-R, ICAM, IL-1R [16], селектин Р, Е; TLR4/MD-2, Gr4[24] ИБС, ИМ, ЧТКА, АКШ [25]
		rs115478735	8(156), 0/5	Уровень АПФ, галектин 8 [16], apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ, ТГ, ПНЖК омега-6 [32]
	ABO, Y_PHK	rs495828	18(44), 21/80	Активность АПФ [3] АпоА1, B, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ [26], моченая кислота, креатинин, альбумин, креатинкиназа, АЛТ, ГГТ [27] Плейотропия COVID-19 и ИБС; COVID-19 и ГБ [28], ИБС [25], венозная ТЭ [29]
11q24.2	ST3GAL4 KIRRE3	rs11603123	2(4), 0/2	Уровень АПФ, рецептор глиального нейротрофического фактора (GDNF-R), селектин Е [16], ST [33]
	CYB561, PPIAP55	rs4968782	3(9), 0/2	Уровень АПФ в СМЖ и плазме, ММР, И-6 цитокин-CCL 2,4; болезнь Альцгеймера [15], ДАД, САД, использование блокаторов кальциевых каналов [34, 35]
7q23.3	ACE	rs3730025	2(2), 0/6	Уровень АПФ [16] Болезнь Альцгеймера [36]
		rs4308	2(3), 0/8	Уровень АПФ, САД, ДАД, болезнь Альцгеймера, [17]
		rs4343	6(8), 66/199	Активность АПФ [3], уровень аспартилфенилаланина [37]

Локус	Ген	SNP	Количество исследований GWAS (ассоциаций), PubMed/PMC	Признак
7q23.3	ACE	rs4362	2(2), 7/29	Уровень АПФ [18], фенилаланилсерина [37]
		rs4363	2(9), 7/23	Уровень АПФ [19], фенилаланилсерина, аспартилфенилаланина, треонилфенилаланина [38]

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; Gr4 — тромбоцитарный гликопротеин 4-го уровня; apoB — аполипопротеин В; apoA1 — аполипопротеин А1; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХ — общий холестерин; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; HbA1C — гликированный гемоглобин; ICAM — молекула межклеточной адгезии; IL-1,6R — рецепторы интерлейкинов-1 и 6; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ДАД — диастолическое артериальное давление; VEGF 2,3-R — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 и 3; TLR4/MD-2 — Toll-подобный рецептор 4 лимфоцитарного антигена 96; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ГТТ — гамма-глутамилтрансфераза; COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 года; ГБ — гипертоническая болезнь; ТЭ — тромбоэмболия; GDNF-R — рецептор глиального нейротрофического фактора; ST2 — белок ST2 (растворимый интерлейкин-1; подобный рецептору 1) СМЖ — спинномозговая жидкость; MMP — матриксная металлопротеиназа; цитокин-CCL — цитокин (Monocyte Chemoattractant Protein 1) моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; САД — систолическое артериальное давление.

точных соединений, воспалительным белкам, связаны с функциональной активностью печени/почек, уровнем артериального давления, а также выявлена их связь с рядом болезней ССЗ, COVID-19, болезнью Альцгеймера, венозной ТЭ. Наиболее выраженные плеiotропные эффекты по GWAS-данным проявляют полиморфизмы региона 9q34.2 (rs507666, rs495828, rs8176746 гена *ABO*) (рис. 1). Можно предположить, что выраженные плеiotропные эффекты GWAS-значимых для АПФ локусов могут лежать в основе существенной патогенетической роли генетических детерминант АПФ в развитии заболеваний человека и важных для них признаков.

Фенотипические эффекты полиморфизмов, находящихся в неравновесии по сцеплению с GWAS-значимыми для АПФ локусами (GWAS-данные)

На следующем этапе исследования нами проведен анализ связи полиморфных локусов, сильно сцепленных (при $r^2 \geq 0,80$, параметры сцепления оценивались с использованием базы данных *HarjoReg v.4.2*) с АПФ-ассоциированными SNP, с различными признаками/заболеваниями при полногеномном уровне значимости. Установлено, что со всеми 14 GWAS-значимыми для АПФ локусами находятся в неравновесии по сцеплению по-

лиморфизмы, которые ассоциированы с различными многочисленными признаками, связанными с липидным и углеводным обменом, иммунным статусом, сосудистыми реакциями, функциональным состоянием печени и почек, молекулами межклеточных взаимодействий, свертывающей/противосвертывающей системой и другими, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ИМ, ХСН, АГ) и патологией метаболизма (СД2) (табл. 4).

Для 14 локусов, связанных с уровнем / активностью АПФ, обнаружено 60 сильно сцепленных SNP, для которых были зарегистрированы вышеперечисленные GWAS-значимые фенотипические эффекты. Наибольшее число локусов, находящихся в неравновесии по сцеплению и имеющих фенотипическое значение, обнаружено для АПФ-значимых полиморфизмов, локализованных в регионах 9q34.2 (17 SNP для 4 АПФ-значимых локусов, в том числе rs817674617 [5 SNP], rs507666 [5 SNP] rs495828 [4 SNP] и rs115478735 [3 SNP]) и 17q23.3 (38 SNP для 4 АПФ-значимых локусов, в том числе rs4968782 [4 SNP], rs4308 [4 SNP], а также 4 АПФ-значимых локуса находятся в неравновесии по сцеплению между собой [rs4343, rs4353, rs4362, rs4363] и сильно сцеплены еще с 4 SNP, связанными с развитием СД 2 и другими признаками.

Позиция	SNP	Ассоциированные признаки
3q27.3		
18667609	rs7626301	Уровень АПФ
9q34.2		
13325593	rs81767466	Уровень АПФ, Gr4, apoB, ЛПНП, ОХ, АЛТ, АСТ, ЩФ, сывороточный альбумин, общий белок, HbA1C, кадгерина-5, количество тромбоцитов
13327398	rs507666	Уровни АПФ, ICAM1,2,4,5, IL-1,6R, apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ, креатинин, мочевины, рСКФ, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, СРБ, кадгерин-5, VEGF 2,3-R, IL-1RA, ДАД, пульсовое АД, ИБС, ИМ, ЧТКА, АКШ, ИБС
13327429	rs1154787355	Уровень АПФ, галектин 8, apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ, ТГ, ПНЖК омега-6
13327929	rs495828	Активность АПФ
11q24.2		
12643560	rs11603123	Уровень АПФ, GDNF-R, селектин E, ST
17q23.3		
63422371	rs116112765	Уровень АПФ
63471115	rs4968782	Уровень АПФ в СМЖ и плазме, MMP, IL-6 цитокин-CCL 2,4; болезнь Альцгеймера, ДАД, САД, использование блокаторов кальциевых каналов
63480412	rs3730025	Уровень АПФ, болезнь Альцгеймера
63482264	rs4308	Уровень АПФ, болезнь Альцгеймера, САД, ДАД
63488670	rs4343	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина
63493061	rs4353	Уровень АПФ
63496400	rs4362	Уровень АПФ, уровень фенилаланилсерина
63497131	rs4363	Уровень АПФ, фенилаланилсерина, треонилфенилаланина

Рисунок 1. Схема хромосомной локализации SNP, ассоциированных с уровнем ангиотензинпревращающего фермента по GWAS-данным, и их плеiotропные эффекты

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; Gr4 — тромбоцитарный гликопротеин 4-го уровня; apoB — аполипопротеин В; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХ — общий холестерин; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; HbA1C — гликированный гемоглобин; ICAM — молекула межклеточной адгезии; IL-1R — рецептор интерлейкина-1; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; VEGF 2,3-R — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 и 3; ДАД — диастолическое артериальное давление; пульсовое АД — пульсовое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ТГ — триглицериды; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; GDNF-R — рецептор глиального нейтрофического фактора; ST2 — белок ST2 (растворимый интерлейкин-1, подобный рецептору 1); СМЖ — спинномозговая жидкость; MMP — матриксная металлопротеиназа; цитокин-CCL — цитокин (Monocyte Chemoattractant Protein); моноцитарный хемотаксисный белок.

Обращают на себя внимание полиморфизмы, находящиеся в регионе 9q34.2 в сильном сцеплении с АПФ-значимыми локусами, которые проявляют наиболее выраженные плеiotропные эффекты по отношению к большому числу признаков и заболеваний. Так, с АПФ-значимым SNP rs507666 сцеплено 5 локусов, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями липидного (apoA1, B, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ — rs2519093 [22, 32,

39,40], rs495828 [3, 26–29], rs651007 [23, 33, 41, 42]) и углеводного (глюкоза, рецептор инсулина — rs2519093 [24], rs651007 [41]) обмена, печеночными ферментами (АЛТ, ЩФ — rs2519093 [43, 44]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM 1, 2, 4, 5, E, Р-селектин, кадгерин-5, фактора стволовых клеток (SCF), рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 2, 3, галектина-4 — rs651007 [23, 33, 41, 42], rs532436 [16, 19, 22, 24], rs2519093 [13,

**ПОЛИМОРФИЗМЫ, НАХОДЯЩИЕСЯ В НЕРАВНОВЕСИИ ПО СЦЕПЛЕНИЮ
С GWAS-ЗНАЧИМЫМИ ДЛЯ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЛОКУСАМИ ($R^2 \geq 0,80$)
И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ (GWAS-ДАННЫЕ)**

Локус	SNP	SNP (параметры сцепления)	Признак
3q27.3	rs7626301	rs60693099 ($r^2 = 0,95$, $D' = 1,00$)	Уровни протокадгерина-10 [31]
		rs1042464 ($r^2 = 0,95$, $D' = 1,00$)	Уровни аносмина-1, протокадгерина-10, тромбофилия [16, 18, 31]
9q34.2	rs8176746	rs8176759 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ICAM, тромбоциты, ФВ [24]
		rs7470777 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Фактор VIII, ФВ [45]
		rs10901252 ($r^2 = 0,89$, $D' = 1,00$)	ФВ, ИБС, венозная ТЭ [45]
		rs149037075 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	IL3R, ADGRF5 [31]
		rs8176741 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ICAM, антиген CD109, MMP 23, IL3R, TLR1, ADGRF5, ФВ, регуляторы ангиогенеза: семафорин-3G, 4C, 6A, 6B. [16, 19, 24]
	rs507666	rs2519093 ($r^2 = 0,96$, $D' = 0,98$)	Альфа-амилаза, АЛТ, ЩФ, азот мочевины, апоA1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, ICAM 1, 4, Е, Р-селектин, рецептор инсулина, IL-3R, количество: нейтрофилов, лейкоцитов; ИБС, ИМ, венозная ТЭ [13, 19, 22, 24, 31–33, 40, 43]
		rs532436 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	VEGFR-3, КЭИ, ИМ, антиген CD109, рецептор инсулина, IL6R, ICAM 5, ЛПВП, ДАД, галектин-4, ИМ, [16, 19, 22, 24]
		rs600038 ($r^2 = 0,84$, $D' = 1,00$)	ХСН, ЖКБ [34]
		rs651007 ($r^2 = 0,83$, $D' = 0,99$)	ЛПНП, ОХ, ТГ, глюкоз, рецептор инсулина, ЩФ, кадгерина-5, Е, Р-селектин, ICAM 1,2; SCF, VEGFR-2,3, ИБС [23, 33, 41, 42]
		rs495828 ($r^2 = 0,83$, $D' = 0,99$)	Активность АПФ, апоA1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, кадгерин-5, ИБС, плейотропия COVID-19 и ИБС, COVID-19 и ГВ, венозная ТЭ [3, 25-29]
	rs115478735	rs532436 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	VEGFR-3, галектин-4, рецептор инсулина, антиген CD109, IL6R, ICAM 5, ЛПВП, ДАД, КЭИ, ИМ, [16, 19, 22, 24]
		rs635634 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	АпоA1, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, азот мочевины, СРБ, ГГТ лейкоциты, кадгерин-1, ICAM 2,5, селектин Р, TGF, VEGFR-2, IGF-1R, IL-6R, СД2, КЭИ, бронхиальная астма, [13, 16, 22, 31-34, 40, 46]
		rs2519093 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Альфа-амилаза, АЛТ, ЩФ, азот мочевины, апоA1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, рецептор инсулина, IL-3R, Е, Р-селектин, ICAM1,4, количество нейтрофилов и лейкоцитов, венозная ТЭ ИБС, ИМ [13, 19, 22, 24, 31-33, 40, 43]
	rs495828	rs600038 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ЖКБ, ХСН [34]
		rs649129 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ОХ, ЛПНП, билирубин, глюкоза, HbA1C, ICAM, плейотропия ИБС и уровней фактора VII, XI, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1, тканевого активатора плазминогена [23, 34, 42, 45, 47, 48]

Локус	SNP	SNP (параметры сцепления)	Признак
9q34.2	rs495828	rs579459 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	АпоА1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, Е-селектин, ICAM, SCF, HbA1C, ЩФ, ИБС, КЭИ, госпитализация в связи с COVID-19 [12, 23,33, 47, 49, 50]
		rs651007 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ЛПНП, ОХ, ТГ, глюкоза, рецептор инсулина, ЩФ, кадгерин-5, Е,Р-селектин, ICAM 1,2, SCF, VEGFR-2,ИИБС [23, 33, 41, 42]
11q24.2	rs11603123	rs34434834 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ИБС, ФВ [45]
		rs35166255 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Уровень рецептора интерлейкина-1, подобного белку 1(IL1RL1) [19]
		rs35458154 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Е-селектин, фактор VIII, КЭИ [33, 45]
17q23.3	rs116112765	rs28369023 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Рост тела [51]
	rs4968782	rs8077276 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ГГТ [34]
		rs4459609 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ДАД [52]
		rs4277405 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	ССЗ, ДАД, лекарства, действующие на РААС, бета-блокаторы [34, 53]
		rs4295 ($r^2 = 0,93$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ИМТ [23, 54]
	rs3730025	rs138190086 ($r^2 = 0,80$, $D' = 1,00$)	Болезнь Альцгеймера [55]
	rs4308	rs4295 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ИМТ [23, 54]
		rs4459609 ($r^2 = 0,93$, $D' = 1,00$)	ДАД [52]
		rs8077276 ($r^2 = 0,93$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ГГТ [34]
		rs4277405 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	САД, ДАД, лекарства, действующие на РААС, бета-блокаторы [34, 53]
	rs4343	rs4316 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4351 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4353 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [13, 16]
		rs4362 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [18]
		rs4363 ($r^2 = 0,93$, $D' = 0,98$)	Уровень АПФ [19]
	rs4353	rs4316 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4343 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина [3, 37]
		rs4351 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4362 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [18]
		rs4363 ($r^2 = 0,98$, $D' = 0,98$)	Уровень АПФ [19]

Локус	SNP	SNP (параметры сцепления)	Признак
	rs4362	rs4316 ($r^2 = 0,92$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4343 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина [3, 37]
		rs4351 ($r^2 = 0,92$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4353 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [13, 16]
		rs4363 ($r^2 = 0,96$, $D' = 0,98$)	Уровень АПФ [19]
	rs4363	rs4316 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 0,93$, $D' = 0,98$)	СД 2 [30]
		rs4343 ($r^2 = 0,93$, $D' = 0,98$)	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина [3, 37]
		rs4351 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4353 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [13, 16]
		rs4362 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [18]

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ICAM — молекула межклеточной адгезии; ФВ — фактор Виллебранда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТЭ — тромбоэмболия; IL3R — рецептор интерлейкина-3; ADGRF5 — рецептор F5, связанный с белком адгезии G; MMP 23 — матриксная металлопротеиназа 23; TLR1 — Toll-подобный рецептор 1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; апоА1 — аполипопротеин А1; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ИМ — инфаркт миокарда; VEGFR-3 — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; SCF — белковое соединение (Skp1, Cul1, F-box); COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 года; СРБ — С-реактивный белок; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; TGF — тканевой фактор роста; IGF-1R — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; HbA1C — гликированный гемоглобин; IL1RL1 — уровень рецептора интерлейкина-1; подобного белку 1; САД — систолическое артериальное давление; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ИМТ — индекс массы тела.

19, 31]), показателями иммунного статуса (антиген CD109, IL6R IL-3R, количество нейтрофилов, лейкоцитов — rs2519093 [13, 34, 40], rs532436 [16, 19]), различными заболеваниями (ИБС, плеiotропия COVID-19 и ИБС, COVID-19 и ГБ, венозная ТЭ — rs495828 [3, 25–29], ИБС, ИМ, венозная ТЭ — rs2519093 [34, 40] ХСН, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — rs600038 [34]).

АПФ-значимый SNP rs8176746 сцеплен с 5 локусами, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями свертывающей/противосвертывающей системы (тромбоцитами, уровнем фактора фон Виллебранда (ФВ), фактором VIII, венозной ТЭ — rs8176759 [24], rs7470777 [45], rs10901252 [45]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM — rs8176759 [24], матриксная металлопро-

теиназа (MMP) 23, рецептор F5, связанный с адгезионным белком G (ADGRF5) — rs149037075 [31], rs8176741 [16, 19, 24]), параметрами иммунной системы (антиген CD109, IL3R, толл-подобный рецептор 1 CD281 (TLR1) — rs8176741 [16, 19], rs149037075 [31]), регуляторами ангиогенеза (семафорин-3G, 4C, 6 A, 6B — rs8176741 [16, 19]).

С АПФ-значимым SNP rs115478735 сцеплено 3 локуса, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями липидного (апоА1, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ — rs635634 [16, 19, 22, 24], rs2519093 [19, 22, 32, 34 39] и углеводного (рецептор инсулина, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) — rs2519093 [24], rs532436 [24]) профиля организма, функцией печени (АЛТ, ЩФ, ГГТ — rs635634 [46], rs2519093 [13, 19, 31]) и почек (азот

мочевины — rs2519093 [34]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM 1,2,4,5, кадгерин-1, VEGFR-2,3, галектин-4, селектин Е, Р, тканевой фактор роста (TGF) — rs532436 [16, 19, 24], rs635634 [33, 31], rs2519093 [19, 31, 40]), параметрами иммунной системы (антиген CD109, IL3,6R, СРБ, количество нейтрофилов и лейкоцитов — rs532436 [16, 19], rs635634 [31, 46] rs2519093[13, 19, 34, 43]), различными заболеваниями (кардиоэмболический инсульт (КЭИ), ИМ, ГБ, СД2, венозная ТЭ, бронхиальная астма — rs532436, rs635634, rs2519093 [16, 19, 22, 33, 34, 40]).

АПФ-значимый SNP rs495828 сцеплен с 4 локусами, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями свертывающей/противосвертывающей системы (уровни фактора VII, XI, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1, тканевого активатора плазминогена — rs649129 [45]), показателями липидного (апоА1, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ — rs649129 [23, 34, 47], rs579459 [23, 47] rs651007 [23, 42] и углеводного (глюкоза, HbA1C, рецептор инсулина — rs649129 [48], rs579459 [49] rs651007[42]) обмена, функцией печени (билирубин, АЛТ, ЩФ — rs649129 [34]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM 1, 2, VEGFR-2, 3, селектин Е, кадгерин-5 VGF — rs651007 [33, 41], rs579459 [33]), параметрами иммунной системы (антиген CD109, TLR4 — rs651007 [41]), различными заболеваниями (ЖКБ, ХСН — rs600038 [34], ИБС, КЭИ, COVID-19 — rs649129 [34, 45], rs579459 [12, 50])

Резюмируя данные этого раздела работы, можно отметить, что со всеми 14 GWAS-значимыми для АПФ локусами находятся в неравновесии по сцеплению 60 полиморфизмов, которые ассоциированы по данным полногеномных исследований с различными показателями липидного и углеводного обмена, иммунного статуса организма, состояния печени, почек, свертывающей/противосвертывающей систем, молекулами межклеточных взаимодействий, развитием различных заболеваний (ССЗ, метаболических и других). Наибольшее число сильно сцепленных локусов, находящихся в неравновесии по сцеплению и имеющих большое фенотипическое значение, зарегистрировано для АПФ-значимых полиморфизмов, локализованных в регионах 17q23.3 (rs4968782, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363—38 SNP) и 9q34.2 гена *ABO* (rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828—17 SNP).

Заключение

В результате проведенной работы выявлено, что в 7 GWAS-исследованиях установлено 14 полиморфизмов, ассоциированных с уровнем/активно-

стью АПФ, среди которых наибольшее количество SNP находятся в двух регионах генома — 17q23.3 (8 SNP) и 9q34.2 (4 SNP). Подавляющее большинство GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов (79%) проявляют выраженные плейотропные эффекты и вместе с 60 сильно сцепленными локусами ассоциированы на полногеномном уровне значимости с различными показателями, связанными с липидным и углеводным обменом, иммунным статусом организма, артериальным давлением, функциональным состоянием печени и почек, свертывающей/противосвертывающей системой, молекулами межклеточных взаимодействий, развитием различных заболеваний (ССЗ, метаболических и других). Наиболее выраженные плейотропные эффекты характерны для АПФ-значимых полиморфизмов, расположенных в регионе 9q34.2 (rs507666, rs495828, rs8176746 гена *ABO*), а наибольшее число сильно сцепленных локусов, имеющих большое фенотипическое значение, выявлено для полиморфных вариантов, находящихся в регионах 17q23.3 (38 SNP) и 9q34.2 (17 SNP).

Полученные в настоящей работе данные позволяют, с одной стороны, рекомендовать для включения в генетико-эпидемиологические исследования, направленные на изучение патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболизма, иммунной патологии, COVID-19 и других GWAS-значимых для уровня / активности АПФ полиморфизмов, обладающих выраженными плейотропными фенотипическими эффектами, с другой стороны, раскрывают широкие перспективы для будущего практического использования данных полиморфных локусов (после проведения репликационных исследований) в качестве биологических маркеров высокого уровня / активности АПФ и, соответственно, высокого риска развития и неблагоприятного течения заболеваний ССС, метаболизма, COVID-19 и другой патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J et al. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. PLoS ONE. 2013;8(5):e65700. doi:10.1371/journal.pone.0065700
2. Ned RM, Yesupriya A, Imperatore G, Smelser DT, Moonesinghe R, Chang M. H. et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related

traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am J Hypertens*. 2012;25(2):209–215. doi:10.1038/ajh.2011.182

3. Chung CM, Wang RY, Chen JW, Fann CS, Leu HB, Ho HY et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(6):537–544. doi:10.1038/tpj.2009.70

4. Kanugula AK, Kaur J, Batra J, Ankireddypalli AR, Velagapudi R. Renin-angiotensin system: updated understanding and role in physiological and pathophysiological states. *Cureus*. 2023;15(6):e40725. doi:10.7759/cureus.40725

5. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):14. doi:10.3390/jcdd6020014

6. Ayari H, Legedz L, Cerutti C, Lantelme P, Feugier P, Gustin MP et al. Mutual amplification of corticosteroids and angiotensin systems in human vascular smooth muscle cells and carotid atheroma. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(11):1201–8. doi:10.1007/s00109-014-1193-7

7. Иванова Т. А. Полиморфные локусы генов AC026703.1 и HFE ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):22–38. doi:10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2 [Ivanova TA. Polymorphic loci of AC026703.1 and HFE genes are associated with severe hypertension. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy* = Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):22–38. doi:10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2. In Russian].

8. Rudnicki M, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 2009;10:463–476. doi:10.2217/14622416.10.3.463

9. Sultan RH, Elesawy BH, Ali TM, Abdallah M, Assal HH, Ahmed AE et al. Correlations between kidney and heart function bioindicators and the expressions of toll-like, ACE2, and NRP-1 receptors in COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7):1106. doi:10.3390/vaccines10071106

10. Иванова Т. А. Пол-специфические особенности меж-локусных взаимодействий, определяющих подверженность гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):53–68. doi:10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3 [Ivanova TA. Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy* = Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):53–68. doi:10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3. In Russian].

11. Giani JF, Veiras LC, Shen JZY, Bernstein EA, Cao D, Okwan-Duodu D et al. Novel roles of the renal angiotensin-converting enzyme. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;529:111257. doi:10.1016/j.mce.2021.111257

12. Zhang G, Cui X, Zhang L, Liu G, Zhu X, Shangguan J et al. Uncovering the genetic links of SARS-CoV-2 infections on heart failure co-morbidity by a systems biology approach. *ESC Heart Fail*. 2022 Oct;9(5):2937–2954. doi:10.1002/ehf2.14003

13. Caron B, Patin E, Rotival M, Charbit B, Albert ML, Quintana-Murci L et al. Milieu Intérieur Consortium. Integrative genetic and immune cell analysis of plasma proteins in healthy donors identifies novel associations involving primary immune deficiency genes. *Genome Med*. 2022;14(1):28. doi:10.1186/s13073-022-01032-y

14. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343–1346.

15. Kauwe JS, Bailey MH, Ridge PG, Perry R, Wadsworth ME, Hoyt KL et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative;

Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Genome-wide association study of CSF levels of 59 Alzheimer's disease candidate proteins: significant associations with proteins involved in amyloid processing and inflammation. *PLoS Genet*. 2014;10(10):e1004758. doi:10.1371/journal.pgen.1004758

16. Pietzner M, Wheeler E, Carrasco-Zanini J, Cortes A, Koprulu M, Wörheide MA et al. Langenberg C. Mapping the proteogenomic convergence of human diseases. *Science*. 2021;374(6569):eabj1541. doi:10.1126/science.abj1541

17. Bone WP, Siewert KM, Jha A, Klarin D, Damrauer SM. Multi-trait association studies discover pleiotropic loci between Alzheimer's disease and cardiometabolic traits. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):34. doi:10.1186/s13195-021-00773-z.

18. Surapaneni A, Schlosser P, Zhou L, Liu C, Chatterjee N, Arking DE et al. Identification of 969 protein quantitative trait loci in an African American population with kidney disease attributed to hypertension. *Kidney Int*. 2022;102(5):1167–1177. doi:10.1016/j.kint.2022.07.005

19. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, Gudmundsson EF, Jonsson BG, Launer LJ et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nat Commun*. 2022;13(1):480. doi:10.1038/s41467-021-27850-z

20. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, Mars N, Benner C, Aguirre M et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet*. 2021;53(2):185–194. doi:10.1038/s41588-020-00757-z

21. Zhou L, He M, Mo Z, Wu C, Yang H, Yu D et al. A genome wide association study identifies common variants associated with lipid levels in the Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(12):e82420. doi:10.1371/journal.pone.0082420

22. Richardson TG, Leyden GM, Wang Q, Bell JA, Elsworth B, Davey Smith G et al. Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian randomisation. *PLoS Biol*. 2022;20(2):e3001547. doi:10.1371/journal.pbio.3001547

23. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, Ranatunga D, Schaefer C, Kwok PY et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet*. 2017;49(1):54–64. doi:10.1038/ng.3715

24. Katz DH, Tahir UA, Bick AG, Pampana A, Ngo D, Benson MD et al. National Heart, Lung, and Blood Institute TOPMed (Trans-Omics for Precision Medicine) Consortium†. Whole genome sequence analysis of the plasma proteome in black adults provides novel insights into cardiovascular disease. *Circulation*. 2022;145(5):357–370. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055117

25. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;122(3):433–443. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312086

26. de Vries PS, Brown MR, Bentley AR, Sung YJ, Winkler TW, Ntalla I et al. Multiancestry genome-wide association study of lipid levels incorporating gene-alcohol interactions. *Am J Epidemiol*. 2019;188(6):1033–1054. doi:10.1093/aje/kwz005

27. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, Kubo M, Hosono N, Daigo Y et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet*. 2010;42(3):210–5. doi:10.1038/ng.531

28. Guo H, Li T, Wen H. Identifying shared genetic loci between coronavirus disease 2019 and cardiovascular diseases based on cross-trait meta-analysis. *Front Microbiol*. 2022;13:993933. doi:10.3389/fmicb.2022.993933

29. Heit JA, Armasu SM, Asmann YW, Cunningham JM, Matsumoto ME, Pettersen TM et al. A genome-wide association

- study of venous thromboembolism identifies risk variants in chromosomes 1q24.2 and 9q. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1521–31. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04810.x
30. Vuckovic D, Bao EL, Akbari P, Lareau CA, Mousas A, Jiang T et al. The polygenic and monogenic basis of blood traits and diseases. *Cell.* 2020;182(5):1214–1231.e11. doi:10.1016/j.cell.2020.08.008
31. Sun BB, Maranville JC, Peters JE, Stacey D, Staley JR, Blackshaw J et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature.* 2018;558(7708):73–79. doi:10.1038/s41586-018-0175-2.
32. Davyson E, Shen X, Gadd DA, Bernabeu E, Hillary RF, McCartney DL et al. Metabolomic investigation of major depressive disorder identifies a potentially causal association with polyunsaturated fatty acids. *Biol Psychiatry.* 2023;94(8):630–639. doi:10.1016/j.biopsych.2023.01.027.
33. Folkersen L, Gustafsson S, Wang Q, Hansen DH, Hedman ÅK, Schork A et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals. *Nat Metab.* 2020 Oct;2(10):1135–1148. doi:10.1038/s42255-020-00287-2
34. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiba S et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415–1424. doi:10.1038/s41588-021-00931-x.
35. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, Bentley AR, Brown MR, Kraja AT et al. A large-scale multi-ancestry genome-wide study accounting for smoking behavior identifies multiple significant loci for blood pressure. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):375–400. doi:10.1016/j.ajhg.2018.01.015.
36. Schwartzentruber J, Cooper S, Liu JZ, Barrio-Hernandez I, Bello E, Kumasaka N et al. Genome-wide meta-analysis, fine-mapping and integrative prioritization implicate new Alzheimer's disease risk genes. *Nat Genet.* 2021;53(3):392–402. doi:10.1038/s41588-020-00776-w.
37. Shin SY, Fauman EB, Petersen AK, Krumsiek J, Santos R, Huang J et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites. *Nat Genet.* 2014;46(6):543–550. doi:10.1038/ng.2982
38. Feofanova EV, Brown MR, Alkis T, Manuel AM, Li X, Tahir UA et al. Whole-genome sequencing analysis of human metabolome in multi-ethnic populations. *Nat Commun.* 2023 May 30;14(1):3111. doi:10.1038/s41467-023-38800-2. Erratum in: *Nat Commun.* 2023;14(1):6611.
39. van Rooij FJA, Qayyum R, Smith AV, Zhou Y, Trompet S, Tanaka T et al. Genome-wide trans-ethnic meta-analysis identifies seven genetic loci influencing erythrocyte traits and a role for RBPMS in erythropoiesis. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):51–63. doi:10.1016/j.ajhg.2016.11.016
40. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, Gazal S, Burch K, Freund MK et al. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):65–75. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
41. Suhre K, Arnold M, Bhagwat AM, Cotton RJ, Engelke R, Raffler J et al. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nat Commun.* 2017;8:14357. doi:10.1038/ncomms14357. Erratum in: *Nat Commun.* 2017;8:15345.
42. Kim YJ, Go MJ, Hu C, Hong CB, Kim YK, Lee JY et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nat Genet.* 2011;43(10):990–5. doi:10.1038/ng.939
43. Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, Matoba N, Momozawa Y, Ikeda M et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nat Genet.* 2018;50(3):390–400. doi:10.1038/s41588-018-0047-6
44. Chen MH, Raffield LM, Mousas A, Sakaue S, Huffman JE, Moscati A et al. Trans-ethnic and ancestry-specific blood-cell genetics in 746,667 individuals from 5 global populations. *Cell.* 2020;182(5):1198–1213.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.06.045
45. Temprano-Sagrera G, Sitlani CM, Bone WP, Martin-Bornez M, Voight BF, Morrison AC et al. Multi-phenotype analyses of hemostatic traits with cardiovascular events reveal novel genetic associations. *J Thromb Haemost.* 2022;20(6):1331–1349. doi:10.1111/jth.15698
46. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, Kubo M, Hosono N, Daigo Y et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet.* 2010;42(3):210–5. doi:10.1038/ng.531.
47. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, Tao R, Haessler J, Gignoux CR et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature.* 2019;570(7762):514–518. doi:10.1038/s41586-019-1310-4.
48. Chen J, Spracklen CN, Marenne G, Varshney A, Corbin LJ, Luan J et al. Meta-Analysis of Glucose and Insulin-related Traits Consortium (MAGIC). The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits. *Nat Genet.* 2021;53(6):840–860. doi:10.1038/s41588-021-00852-9
49. Wheeler E, Leong A, Liu CT, Hivert MF, Strawbridge RJ, Podmore C et al. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med.* 2017;14(9): e1002383. doi:10.1371/journal.pmed.1002383
50. Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S et al. METASTROKE Consortium; CARDIoGRAM Consortium; C4D Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke.* 2014;45(1):24–36. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002707
51. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, Sidorenko J, Bartell E, Sakaue S et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature.* 2022;610(7933):704–712. doi:10.1038/s41586-022-05275-y.
52. Wain LV, Vaez A, Jansen R, Joehanes R, van der Most PJ, Erzurumluoglu AM et al. Novel blood pressure locus and gene discovery using genome-wide association study and expression data sets from blood and the kidney. *Hypertension.* 2017;70(3):e4–e19. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438
53. Feitosa MF, Kraja AT, Chasman DI, Sung YJ, Winkler TW, Ntalla I et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198166. doi:10.1371/journal.pone.0198166
54. Huang J, Huffman JE, Huang Y, Do Valle I, Assimes TL, Raghavan S et al. Genomics and phenomics of body mass index reveals a complex disease network. *Nat Commun.* 2022;13(1):7973. doi:10.1038/s41467-022-35553-2
55. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC et al. Alzheimer Disease Genetics Consortium (ADGC); European Alzheimer's Disease Initiative (EADI); Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium (CHARGE); Genetic and Environmental Risk in AD/Defining Genetic, Polygenic and Environmental Risk for Alzheimer's Disease Consortium (GERAD/PERADES). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51(3):414–430. doi:10.1038/s41588-019-0358-2
56. Yet I, Menni C, Shin SY, Mangino M, Soranzo N, Adamski J et al. Genetic influences on metabolite levels: a comparison across metabolomic platforms. *PLoS One.* 2016;11(4): e0153672. doi:10.1371/journal.pone.0153672

Информация об авторах

Камышникова Людмила Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-6129-0625. e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru;

Ефремова Ольга Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-6395-1626. e-mail: efremova@bsu.edu.ru;

Фентисов Виталий Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-4053-386X, e-mail: fentisov@bsu.edu.ru;

Болховитина Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ». ORCID: 0000-0002-8331-6873. e-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru;

Чурносов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0003-1254-6134, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

Author information

Lyudmila A. Kamyshnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-6129-0625, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru;

Olga A. Efremova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-6395-1626. E-mail: efremova@bsu.edu.ru;

Vitaly V. Fentisov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-4053-386X, e-mail: fentisov@bsu.edu.ru;

Olga A. Bolkhovitina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-8331-6873. e-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru;

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0003-1254-6134, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru.