



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-5

УДК 575.174.015.3:616.127-005.4(470.3)

Связь полиморфизма rs12328675 *COBLL1* с коронарной болезнью сердца и промежуточными фенотипами атеросклероза: валидационное исследование у жителей Центральной России

М.И. Чурилин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. К. Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
Автор для переписки: М.И. Чурилин (*trpmi2@yandex.ru*)

Резюме

Актуальность: Известно, что развитие ишемической болезни сердца (ИБС), как полигенной мультифакториальной патологии, детерминировано сложным взаимодействием между генетическими и средовыми факторами. Результаты генетических исследований позволяют говорить о широком спектре полиморфных вариантов генов – т.н. однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), вносящих вклад в патогенез ИБС в различных популяциях мира. **Цель исследования:** Анализ ассоциации полиморфного варианта rs12328675 гена *COBLL1* с показателями липидного обмена и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) у жителей Центральной России. **Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили образцы геномной ДНК биобанка Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (N=1340), полученные от 719 больных ИБС и 621 относительно здоровых добровольцев. **Результаты:** Установлено, что генотип rs12328675-C/C гена *COBLL1* ассоциирован с повышенным риском развития ИБС, в то время как генотип rs12328675-T/C, наоборот, был связан с пониженным риском развития болезни (P=0,004). SNP rs12328675 гена *COBLL1* был статистически значимо ассоциирован с уровнем общего холестерина крови (P=0,028, эффект сверхдоминирования). Данный полиморфизм также был связан с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий (P=0,009, аддитивный эффект). Биоинформатический анализ позволил охарактеризовать функциональную значимость SNP rs12328675 гена *COBLL1*. В частности, посредством связывания различных транскрипционных факторов может модулироваться экспрессия гена *COBLL1* в сердечной мышце и коронарных артериях, что может иметь патогенетическое значение для развития ишемической болезни сердца. **Заключение:** В результате установлено, что у жителей Центральной

России полиморфный вариант rs12328675 гена *COBLL1* ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца, а также с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ТИМ и общим холестерином крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; общий холестерин крови; толщина комплекса интима-медиа сонных артерий; ген *COBLL1*; однонуклеотидный полиморфизм

Для цитирования: Чурилин МИ. Связь полиморфизма RS12328675 *COBLL1* с коронарной болезнью сердца и промежуточными фенотипами атеросклероза: валидационное исследование у жителей Центральной России. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(2):209-218. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-8

Association of rs12328675 *COBLL1* polymorphism with coronary heart disease and intermediate phenotypes of atherosclerosis: validation study in Central Russia

Michail I. Churilin 

Kursk State Medical University,
3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russia

Corresponding author: Michail I. Churilin (mpmi2@yandex.ru)

Abstract

Background: It is known that the development of coronary heart disease (CHD) as a polygenic multifactorial pathology is determined by a complex interaction between genetic and environmental factors. The results of genetic research allow us to speak about a wide range of polymorphic variants of genes – the so-called single-nucleotide polymorphisms (SNP), which contribute to the pathogenesis of CHD in various populations of the world. **The aim of the study:** To analyze the association of the polymorphic variant rs12328675 of the *COBLL1* gene with lipid metabolism parameters and the thickness of the carotid intima-media complex, and the risk of developing coronary heart disease (CHD) in Central Russia. **Materials and methods:** The material for the study was genomic DNA samples from the Biobank Of the research Institute of genetic and molecular epidemiology of Kursk State Medical University (N=1340), obtained from 719 patients with IHD and 621 relatively healthy volunteers. **Results:** It was found that the rs12328675-C/C genotype of the *COBLL1* gene was associated with an increased risk of CHD, while the rs12328675-T/C genotype, on the contrary, was associated with a reduced risk of developing the disease (P=0,004). SNP rs12328675 of the *COBLL1* gene was statistically significantly associated with the level of total blood cholesterol (P=0,028, overdomination effect). This polymorphism was also associated with the thickness of the intima-media complex of the carotid arteries (P=0,009, additive effect). Bioinformatic anal-

ysis allowed us to characterize the functional significance of the *COBLL1* gene SNP rs12328675. In particular, by binding various transcription factors, the expression of the *COBLL1* gene in the heart muscle and coronary arteries can be modulated, which may have pathogenetic significance for the development of coronary heart disease.

Conclusion: As a result, it was found that the inhabitants of Central Russia have the polymorphic variant rs12328675 of the *COBLL1* gene associated with the development of coronary heart disease, as well as with the thickness of the carotid intima-media complex TIM and total blood cholesterol.

Keywords: coronary heart disease; total blood cholesterol; carotid intima media thickness; *COBLL1* gene; single nucleotide polymorphism

For citation: Churilin MI. Association of RS12328675 *COBLL1* polymorphism with coronary heart disease and intermediate phenotypes of atherosclerosis: validation study in Central Russia. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(2):209-218. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-5

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – распространенное сердечно-сосудистое заболевание, являющееся ведущей причиной смертности, инвалидизации, потери трудоспособности населения, как во всем мире, так и в Российской Федерации [1]. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий является ведущей причиной развития ИБС, которое возникает вследствие нарушений липидного обмена, характеризующихся отложением холестерина (ХС) в интима сосудов. Установлено, что развитие ИБС, как и любого полигенного мультифакториального заболевания, детерминировано сложным взаимодействием средовых и генетических факторов [2]. За последние годы генетические исследования представили данные о широком спектре полиморфных вариантов генов – т.н. однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), вносящих вклад в патогенез ИБС в различных популяциях мира. В частности, общее число обнаруженных ассоциаций уже в 2015 году превышало 15000, из них более сотни локусов, контролирующих уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови, многие из которых показали ассоциации с ишемической болезнью сердца [3, 4, 5]. В то же время масштабных генетических исследований по валидации результатов GWAS генов-регуляторов липидного обмена и ИБС в российских популяциях до настоящего времени не проводилось. Исследование связи генетических маркеров с патогенезом

и клиническими проявлениями ИБС становится все более актуальным в аспекте трансляции результатов GWAS в клиническую практику с целью улучшения качества ранней диагностики болезни и разработки подходов к персонализированной терапии и профилактике заболевания [6]. Однако вопрос о прямой экстраполяции результатов крупных международных исследований в клиническую практику в отдельно взятых регионах мира, в частности в российской популяции на данный момент остается открытым в связи с потенциальной генетической гетерогенностью болезни в различных популяциях мира [7, 8].

Цель исследования. Анализ ассоциации полиморфного варианта rs12328675 гена *COBLL1* – генетического маркера, в отношении которого установлена связь с метаболизмом холестерина в ходе GWAS, с показателями липидного обмена и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, и риском развития ишемической болезни сердца у жителей Центральной России.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили образцы геномной ДНК биобанка Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета (N=1340), собранные ранее в рамках проведенных генетико-эпидемиологических исследований мульт-

тифакториальных заболеваний [9, 10, 11]. Полученные от неродственных индивидов славянского происхождения уроженцев Центральной России (преимущественно г. Курска и Курской области). Основная выборка включала 719 больного ишемической болезнью сердца, которые находились на стационарном лечении в кардиологическом отделении, отделении сосудистой хирургии и рентгенохирургических методов диагностики областной клинической больницы (БМУ КОКБ), кардиологическом отделении больницы скорой медицинской помощи (ОБУЗ КГКБ СМП) г. Курска. Диагноз ИБС устанавливался квалифицированными врачами-кардиологами на основании результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования (данные суточного мониторирования ЭКГ, коронарографии). Контрольная группа (N=621) формировалась во время проведения профессиональных медицинских осмотров, из числа медперсонала и пациентов лечебно-профилактических учреждений, не страдающих хроническими заболеваниями, сотрудников образовательных и других учреждений г. Курска за аналогичный период времени. Группы больных ИБС и контроля не отличались друг от друга, как по полу, так и по возрасту ($P > 0,05$).

Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий была измерена ультразвуковым диагностическим сканером MyLab™40 («Esaote», Голландия) на расстоянии 1–1,5 см проксимальнее бифуркации по задней стенке. Для оценки показателей липидного обмена использовалась венозная кровь, взятая натощак. Оценивались следующие показатели липидного обмена в сыворотке крови: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (Х-ЛПВП) и триглицериды (ТГ). Для определения уровня липидов крови использовали наборы реагентов «Analyscon» и «Roche Diagnostics» (Германия). Выделение геномной ДНК проводилось стандартным двухэтапным методом фенольно-

хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование rs12328675 гена *COBLL1* проводилось путем мультиплексного генотипирования SNPs на генетическом анализаторе MALDI-TOF MassARRAY-4 производства Agena Bioscience (США).

Сопоставление частоты минорного аллеля rs12328675 гена *COBLL1* между европейской популяцией и популяцией жителей Центральной России проводилось с помощью критерия χ^2 (хи-квадрат) с использованием референсных данных проекта «1000 геномов» (<https://www.ensembl.org>). Тест Колмогорова-Смирнова использовался для оценки соответствия липидных показателей и ТИМ нормальному распределению. Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития ИБС оценивались по показателю отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов (95% CI) методом множественной логистической регрессии с коррекцией по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Фенотипические эффекты rs12328675 гена *COBLL1* на показатели липидного обмена и ТИМ оценивались методом линейного регрессионного анализа. Статистический анализ проводился с помощью программы SNPStats. (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/start.htm>). Для функционального аннотирования rs12328675 гена *COBLL1* и оценки его регуляторного потенциала использовались различные биоинформатических инструменты и интернет-ресурсы: rSNPbase 3.0 (<http://rsnp.psych.ac.cn>), представляющая информацию по регуляторным SNPs, портал GTEx (GTEx portal, <https://gtexportal.org>) по тканеспецифической экспрессии и регуляции генов, atSNP (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>) для оценки аффинности влияния аллельных вариантов SNPs на связывающую способность транскрипционных факторов (ТФ). Эффекты ТФ на генную экспрессию оценивали посредством анализа генных онтологий по категории «молекулярная функция» с использованием интернет-ресурса Gene

Ontology (<http://geneontology.org>) и базы данных Uniprot (<https://www.uniprot.org>).

Результаты и их обсуждение. Тестирование частот генотипов на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) позволило установить их статистически значимое отклонение от РХВ ($P < 0,0001$), которое связано со снижением уровня наблюдаемой гетерозиготности ($H_{obs}=0,162$) относительно ее ожидаемого значения ($H_{exp}=0,275$). Частоты минорного аллеля rs12328675-С гена *COBLL1* в популяциях жителей Центральной России составило 0.165, тогда как в популяциях

Европы это значение составило 0,157 ($P=0,68$), что указывает на отсутствие различий в частоте минорного аллеля между популяциями. Проведен анализ ассоциации аллелей и генотипов rs12328675 гена *COBLL1* с риском развития ишемической болезни сердца, результаты которого представлены в таблице 1. Установлено, что генотип rs12328675-С/С гена *COBLL1* ассоциирован с повышенным риском развития ИБС, в то время как генотип rs12328675-Т/С, наоборот, был связан с пониженным риском развития болезни.

Таблица 1

Ассоциация полиморфного варианта rs12328675 гена *COBLL1* с риском развития ИБС у жителей Центральной России

Table 1

Association of the rs12328675 polymorphic variant of the *COBLL1* gene with the risk of CHD in Central Russia

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	N (%)		OR (95% CI) ¹	P ²
		Здоровые (N=621)	Больные ИБС (N=719)		
<i>COBLL1</i> Т>С (rs12328675)	Т/Т	465 (74,9)	546 (75,9)	1,00	0,004
	Т/С	117 (18,8)	100 (13,9)	0,73 (0,54-0,98)	
	С/С	39 (6,3)	73 (10,2)	1,59 (1,06-2,40)	
	С	0,157	0,171	1,11 (0,90-1,36)	0,33

Примечание: ¹отношения шансов и 95% доверительные интервалы ассоциации SNP с риском развития ИБС; ²уровень значимости ассоциации генотипов (кодоминантная модель) и аллелей с риском развития ИБС.

Note: ¹odds ratio and 95% confidence intervals of SNP Association with CHD risk; ²level of significance of association of genotypes (codominant model) and alleles with the risk of CHD.

Было оценено влияние SNP rs12328675 гена *COBLL1* на уровни липидов плазмы крови и ТИМ у больных ИБС. Предварительно каждый липидный показатель и ТИМ был оценен на предмет нормальности распределения с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Оказалось, что все исследуемые количественные показатели являются ненормальными признаками ($P < 0,05$), в связи с чем данные переменные в таблице 2 были представлены в виде медиан (Me) и интерквартильных размахов (Q1/Q3). Для оценки влияния SNP rs12328675 гена *COBLL1*, данные показатели подверглись нормализации для

последующего применения линейного регрессионного анализа.

Как видно из таблицы 2, rs12328675 гена *COBLL1* был статистически значимо ассоциирован с уровнем общего холестерина крови ($P=0,028$, эффект сверхдоминирования). Причем у курильщиков носителей генотипа rs12328675-Т/С наблюдалось более выраженное увеличение уровня холестерина крови. Кроме того, наблюдалась тенденция в ассоциации SNP rs12328675 с уровнем триглицеридов крови ($P=0,08$). Также было установлено, что данный полиморфизм связан с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ($P=0,009$, аддитивный эффект).

Таблица 2

Связь полиморфного варианта rs12328675 гена *COBLL1* с липидными показателями и ТИМ у больных ИБС

Table 2

Relationship of the rs12328675 polymorphic variant of the *COBLL1* gene with lipid parameters and TIM in CHD patients

Генотипы <i>COBLL1</i> (rs12328675)	ОХС		ХС ЛНП		ХС ЛВП		ТГ		ТИМ	
	Me	Q1/Q3 ¹	Me	Q1/Q3 ¹	Me	Q1/Q3 ¹	Me	Q1/Q3 ¹	Me	Q1/Q3 ¹
ТТ	5,59	4,60/6,18	3,51	2,31/4,20	1,10	0,99/1,34	1,80	1,47/2,69	0,70	0,55/0,85
ТС	5,80	4,89/6,29	3,76	2,50/4,20	1,18	1,01/1,40	1,72	1,28/2,14	0,65	0,50/0,78
СС	5,25	4,43/6,00	2,94	2,06/3,95	1,30	1,02/1,48	1,47	0,90/2,68	0,56	0,48/0,69
<i>P</i> ²	0,028^{OD}		0,16		0,17		0,06		0,009^A	

Примечание: ¹медианы липидных показателей у носителей различных генотипов (25%/76% квартили); ²уровень статистической значимости влияния SNP на липидные показатели и ТИМ (трансформированные значения, линейный регрессионный анализ); OD – модель сверхдоминирования, А – аддитивная модель.

Note: ¹median lipid parameters in carriers of different genotypes (25% / 76% quartile); ²level of statistical significance of the influence of SNP on lipid parameters and TIM (transformed values, linear regression analysis); OD-overdomination model, a-additive model

Биоинформатический анализ позволил охарактеризовать функциональную значимость SNP rs12328675 гена *COBLL1*. В частности, использование геномнотранскриптомных данных портала GTEx позволило обнаружить статистически значимый eQTL (expression Quantitative Trait Locus). Так один cis-eQTL для SNP rs12328675 ($P=0,008$) был обнаружен в коронарных артериях, указывая на то, что продукт гена *COBLL1* может быть причастным к формированию атеросклеротических поражений коронарных артерий аорты. Другой eQTL (trans-eQTL) в миокарде предсердия сердца ассоциирован с изменением экспрессии гена *GRB14* ($P=0,0001$). Этот ген кодирует белок, связывающий рецептор фактора роста, который взаимодействует с рецепторами инсулина и рецепторами инсулиноподобного фактора роста [12]. Наличие trans-eQTL для SNP rs12328675 может свидетельствовать о потенциальной ко-экспрессии генов *COBLL1* и *GRB14* посредством каких-то общих регуляторных механизмов, в частности под влиянием общих транскрипционных факторов. Согласно данным портала rSNPBase SNP rs12328675 имеет регуляторный потенциал и находится в неравновесии по сцеплению еще с тремя регуля-

торными SNPs (<http://rsnp.psych.ac.cn>). Кроме того, регион rs12328675 попадает в область связывания с циркуляторной РНК (circRNA).

С целью выявления участков связывания для ТФ в области SNP rs12328675 нами был применен онлайн инструмент atSNP (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>), позволяющий оценивать аффинность влияния ДНК-последовательностей, охватывающей SNP, на связывание регуляторного ТФ. В результате нами были установлены ТФ (8 ТФ loss-off-function, 10 ТФ gain off-function), способные связываться с участком SNP rs12328675 гена *COBLL1* ($P<0,01$). В отношении следующих ТФ-активаторов выявлены участки связывания в области SNP rs12328675: AP1, JUN, POU2F1, RARB, RBPJ и комплекс SMAD2::SMAD3::SMAD4 (при наличии аллеля С) и POU1F1, RUNX1, SOX8, ТВР (при наличии аллеля Т). В отношении ТФ двойного действия (активаторов-репрессоров) выявлены участки связывания в области изучаемого SNP: FOXA2 и GATA3 (при наличии аллеля Т) и E2F8, TFAP2C, VACH2 (при наличии аллеля С). В отношении ТФ-репрессора выявлены участки связывания в области SNP rs12328675 для MYEF2 и NFIL3 (при

наличии аллеля T). Кроме того, выявлен участок связывания для SOAT1 (при наличии аллеля C), эффект которого на транскрипцию гена не известен.

COBLL1 (cordon-bleu protein-like) – ген, кодирующий белок, который обнаружен в клетках всех типов тканей. Функции гена не изучены до конца, но ему отводится роль в реорганизации актинового цитоскелета и регуляции морфогенеза нейронов. Полиморфизм T>C (rs12328675) расположен в 3 нетранслируемой части гена *COBLL1*. Из литературы известно, что rs12328675 связан с повышением уровня холестерина ЛПВП и триглицеридов крови в европейской популяции [5]. Кроме того, полиморфные варианты гена *COBLL1* ассоциированы с различными фенотипами, включая индекс массы тела [12], отношение талии-бедра, уровень ХС-ЛВП [5], уровень ТГ, каждый из которых представляет собой фактор риска ИБС.

В результате нашего исследования показано, что аллель rs12328675-C гена *COBLL1*, ассоциированный с повышенным риском развития ИБС, создает участки связывания для ТФ-активаторов транскрипции, среди которых наибольший интерес представляют: AP-1 (или JUN), RARB (UniProtKB – P10826), RBPJ (UniProtKB – P10826), а также комплекс белков SMAD2 (UniProtKB – Q15796), SMAD3 (UniProtKB – P84022) и SMAD4 (UniProtKB – Q13485). Так, транскрипционный фактор AP-1 (UniProtKB – P05412) вовлечен в модуляцию воспаления, в том числе артериальных сосудов, и играет роль в развитии атеросклероза (Meijer et al, 2012). Подавление ретиноидных рецепторов, одним из которых является RARB, может угнетать абсорбцию холестерина в кишечнике и воспалительные процессы. RBPJ известен как активатор воспаления посредством привлечения лейкоцитов в очаг воспаления [13, 14]. Белки SMAD являются внутриклеточными сигнальными молекулами, опосредующими эффекты трансформирующего фактора роста, который играет важную роль в развитии атеросклероза [15, 16]. E2F8 (UniProtKB –

A0AVK6) является ТФ двойного действия (чаще репрессор), но способен действовать в качестве активатора экспрессии генов, вовлеченных в ангиогенез: он связывается с HIF1A, распознает и связывается с промотор гена *VEGFA* и активирует его экспрессию [17]. SOAT1 (UniProtKB – P35610), или стерол О-ацилтрансфераза 1 с неизвестной молекулярной функцией в отношении влияния на транскрипцию генов, также обладала потенциалом связывания с «проатерогенным аллелем» С SNP rs12328675. SOAT1 катализирует образование сложных эфиров жирных кислот и холестерина, которые менее растворимы в мембранах, чем холестерин, а также играет роль в сборке липопротеинов и абсорбции холестерина [18]. Установлено, что дефицит SOAT1 связан с развитием атеросклероза посредством вовлеченности в транспорт холестерина и воспаление [19, 20].

Заключение. Таким образом, в результате исследования установлено, что у жителей Центральной России полиморфный вариант rs12328675 гена *COBLL1* ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца, а также с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий ТИМ и общим холестерином крови. Также установлено, что курение является фактором риска, потенцирующим проатерогенный эффект данного SNP генов на уровень общего холестерина крови. Согласно данным проведенного нами *in silico* анализа данный полиморфизм характеризуется регуляторным потенциалом. В частности, посредством связывания различных транскрипционных факторов может модулироваться экспрессия гена *COBLL1* в сердечной мышце и коронарных артериях, что может иметь патогенетическое значение для развития ишемической болезни сердца. Однако для более глубокого понимания вклада данного гена в развитие коронарного атеросклероза и последующего клинического использования его полиморфных локусов необходимо проведение экспериментальных исследований по функциональной оценке SNPs на транскрипционном и биохимическом уровнях.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection. *Physiological Genomics*. 2018;50(2):77-97. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00041.2017>
2. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-334. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>
3. Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(D1):D1001-D1006. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229>
4. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nature Genetics*. 2018;50(11):1514-1523. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9>
5. Pilling LC, Kuo CL, Sicinski K, et al. Human longevity: 25 genetic loci: associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging*. 2017;9(12):2504-2520. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.101334>
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-454. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>
7. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*. 2019;177(1):26-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>
8. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, et al. Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):823-836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.056>
9. Polonikov AV, Ivanov VP, Belugin DA, et al. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(4):555-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04542.x>
10. Polonikov AV, Vialykh E, Vasil'eva O, et al. Genetic variation in glutathione S-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(3):511-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9764-y>
11. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017;27(2):57-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261>
12. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. Multi-ancestry Genome-Wide Association Study of Lipid Levels Incorporating Gene-Alcohol Interactions. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(6):1033-1054. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwz005>
13. Nus M, Martínez-Poveda B, MacGrogan D, et al. Endothelial Jag1-RBPJ signalling promotes inflammatory leucocyte recruitment and atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2016;112(2):568-580. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw193>
14. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(8):1391-6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000133605.89421.79>
15. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor-β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell and Tissue Research*. 2012;347(1):155-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1189-3>
16. Weijts BG, Bakker WJ, Cornelissen PW, et al. E2F7 and E2F8 promote angiogenesis through transcriptional activation of VEGFA in cooperation with HIF1. *EMBO Journal*. 2012;31(19):3871-84. DOI: <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.231>

17. Das A, Davis MA, Rudel LL. Identification of putative active site residues of ACAT enzymes. *Journal of Lipid Research*. 2008;49(8):1770-81. DOI: 10.1194/jlr.M800131-JLR200

18. King CC, Newton AC. The adaptor protein Grb14 regulates the localization of 3-phosphoinositide-dependent kinase-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(36): 37518-37527. DOI: 10.1074/jbc.M405340200

19. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Annals of Translational Medicine*. 2016;4(13):256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33

20. Meijer CA, Le Haen PA, van Dijk RA, et al. Activator protein-1 (AP-1) signalling in human atherosclerosis: results of a systematic evaluation and intervention study. *Clinical Science*. 2012;122(9):421-8. DOI: 10.1042/CS20110234

References

1. Chen QM, Maltagliati AJ. Nrf2 at the heart of oxidative stress and cardiac protection. *Physiological Genomics*. 2018;50(2):77-97. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00041.2017>

2. Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-334. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.160>

3. Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Research*. 2014;42(D1):D1001-D1006. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229>

4. Klarin D, Damrauer SM, Cho K, et al. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nature Genetics*. 2018;50(11):1514-1523. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0222-9>

5. Pilling LC, Kuo CL, Sicinski K, et al. Human longevity: 25 genetic loci: associated in 389,166 UK biobank participants. *Aging*. 2017;9(12):2504-2520. DOI: 10.18632/aging.101334

6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-454. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>

7. Sirugo G, Williams SM, Tishkoff SA. The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*. 2019;177(1):26-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.048>

8. Webb TR, Erdmann J, Stirrups KE, et al. Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(7):823-836. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.056

9. Polonikov AV, Ivanov VP, Belugin DA, et al. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: pilot study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22(4):555-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04542.x>

10. Polonikov AV, Vialykh E, Vasil'eva O, et al. Genetic variation in glutathione S-transferase genes and risk of nonfatal cerebral stroke in patients suffering from essential hypertension. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2012;47(3):511-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12031-012-9764-y>

11. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017;27(2):57-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261>

12. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. Multi-ancestry Genome-Wide Association Study of Lipid Levels Incorporating Gene-Alcohol Interactions. *American Journal of Epidemiology*. 2019;188(6):1033-1054. DOI: 10.1093/aje/kwz005

13. Nus M, Martínez-Poveda B, MacGrogan D, et al. Endothelial Jag1-RBPJ signalling promotes inflammatory leucocyte recruitment and atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2016;112(2):568-580. DOI: 10.1093/cvr/cvw193

14. Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y, et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2004;24(8):1391-6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000133605.89421.79>

15. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor- β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell and*

Tissue Research. 2012;347(1):155-75. DOI: 10.1007/s00441-011-1189-3

16. Weijts BG, Bakker WJ, Cornelissen PW, et al. E2F7 and E2F8 promote angiogenesis through transcriptional activation of VEGFA in cooperation with HIF1. EMBO Journal. 2012;31(19):3871-84. DOI: 10.1038/emboj.2012.231

17. Das A, Davis MA, Rudel LL. Identification of putative active site residues of ACAT enzymes. Journal of Lipid Research. 2008;49(8):1770-81. DOI: 10.1194/jlr.M800131-JLR200

18. King CC, Newton AC. The adaptor protein Grb14 regulates the localization of 3-phosphoinositide-dependent kinase-1. Journal of Biological Chemistry. 2004;279(36): 37518-37527. DOI: 10.1074/jbc.M405340200

19. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Annals of Translational Medicine. 2016;4(13):256. DOI: 10.21037/atm.2016.06.33

20. Meijer CA, Le Haen PA, van Dijk RA, et al. Activator protein-1 (AP-1) signalling in human atherosclerosis: results of a systematic

evaluation and intervention study. Clinical Science. 2012;122(9):421-8. DOI: 10.1042/CS20110234

Статья поступила в редакцию 14 января 2020 г.
Поступила после доработки 31 марта 2020 г.
Принята к печати 22 апреля 2020 г.

Received 14 January 2020

Revised 31 March 2020

Accepted 22 April 2020

Информация об авторе

Михаил Иванович Чурилин, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», E-mail: mpmi2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6064-986X.

Information about the author

Michail I. Churilin, Assistance Lecturer of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Kursk State Medical University, E-mail: mpmi2@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6064-986X.