

DOI 10.52727/2078-256X-2022-18-4-354-361

Анализ ассоциации распространенного варианта rs13107325 гена-транспортера двухвалентных катионов *SLC39A8* с показателями липидного обмена подростков г. Новосибирска

С.В. Михайлова¹, Д.Е. Иваношук¹, П.С. Орлов¹, Д.В. Денисова², Е.В. Шахтшнейдер^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Нарушение липидного обмена – один из главных факторов риска развития атеросклероза у человека. В ходе полногеномных исследований ассоциаций выявлены десятки генов, варианты которых ответственны за предрасположенность к дислипидемиям. Однако многие из ассоциаций либо не подтверждаются при репликации, либо оказываются специфичными для отдельных популяций. Целью данной работы была оценка распространенности одного из наиболее плейотропных полиморфизмов генома человека – rs13107325 – в популяционной выборке подростков г. Новосибирска и анализ его ассоциации с показателями липидного обмена. В работе использовались образцы крови и данные обследования 1582 подростков, собранные в ходе стандартизированного медицинского обследования в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале Института цитологии и генетики СО РАН. Генотипирование по rs13107325 гена *SLC39A8* выполнено при помощи ПЦР в режиме реального времени, для оценки корреляции генотипов с показателями липидного обмена использовали однофакторный дисперсионный анализ. Установлено, что частота аллеля T варианта rs13107325 ($p = 0,05 \pm 0,004$) в европеоидной выборке Западной Сибири ниже наблюдаемой в европейских популяциях. Ассоциация с показателями липидного обмена (содержанием в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности), а также индексом массы тела не обнаружена ни в целом, ни в какой-либо из групп, различавшихся периодами отбора проб и контрастными по среднему уровню потребления пищи. Данный факт может говорить о том, что вклад варианта rs13107325 в дислипидемии у подростков Западной Сибири незначителен, и средние показатели потребления пищи не влияют на пенетрантность rs13107325 в отношении нарушения липидного обмена и индекса массы тела.

Ключевые слова: гиперлипидемия, ген *SLC39A8*, rs13107325, холестерин липопротеинов высокой плотности, индекс массы тела, триглицериды.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Михайлова С.В. – вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи или ее критический пересмотр, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Иваношук Д.Е. – вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи или ее критический пересмотр; Орлов П.С. – анализ и интерпретация данных; Денисова Д.В. – сбор, анализ и интерпретация данных; Шахтшнейдер Е.В. – подготовка статьи или ее критический пересмотр, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-28-00866.

Автор для переписки. Иваношук Д.Е., e-mail: dinara2084@mail.ru

Для цитирования: Михайлова С.В., Иванощук Д.Е., Орлов П.С., Денисова Д.В., Шахтшнейдер Е.В. Анализ ассоциации распространенного варианта rs13107325 гена транспортера двухвалентных катионов *SLC39A8* с показателями липидного обмена подростков г. Новосибирска. *Атеросклероз*, 2022; 18 (4): 354–361. doi: 10.52727/2078256X-2022-18-4-354-361

Analysis of the association of the common variant rs13107325 of the divalent cation transporter gene *SLC39A8* with the lipid profile among Novosibirsk adolescents

S.V. Mikhailova¹, D.E. Ivanoshchuk¹, P.S. Orlov¹, D.V. Denisova², E.V. Shakhtshneider^{1,2}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
10, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Violation of lipid metabolism is one of the main risk factors for the atherosclerosis in humans. In the course of genome-wide association studies, dozens of gene variants have been identified, to be responsible for predisposition to dyslipidemias. However, many of the associations are either not confirmed by replication or turn out to be specific for certain populations. The aim of the study was to assess the prevalence of one of the most pleiotropic polymorphisms of the human genome – rs13107325 – in a population sample of adolescents in Novosibirsk and to analyze its association with lipid metabolism. The study used blood samples and data from examinations of 1582 adolescents collected during a standardized medical examination at the Institute of Internal and Preventive Medicine – branch of ICG SB RAS. Genotyping for rs13107325 of the *SLC39A8* gene was carried out using real-time PCR. A one-way ANOVA was used to assess the correlation of genotypes with lipid levels and body mass index. It was shown that the frequencies of the rs13107325 variant among whites of Western Siberia are lower than the European ones ($p = 0.05 \pm 0.004$). An association with lipid metabolism (total cholesterol, triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol level) as well as with body mass index was not confirmed either overall or in any of the groups differing in sampling periods (contrasting in the average food intake). This may indicate that the contribution of the rs13107325 variant to dyslipidemia in adolescents in Western Siberia is insignificant, and the average food intake does not affect the penetrance of rs13107325 in relation to lipid metabolism disorders and body mass index.

Keywords: hyperlipidemia, *SLC39A8* gene, rs13107325, high density lipoprotein cholesterol, body mass index, triglycerides.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors: Svetlana V. Mikhailova – contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision, final approval of the version of the article for publication; Dinara E. Ivanoshchuk – contribution to the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation of the article or its critical revision; Pavel S. Orlov – data analysis and interpretation; Diana V. Denisova – collection, analysis and interpretation of data; Elena V. Shakhtshneider – preparation of the article or its critical revision, final approval of the version of the article for publication.

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 22-28-00866.

Correspondence: Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara2084@mail.ru

Citation: Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Orlov P.S., Denisova D.V., Shakhtshneider E.V. Analysis of the association of the common variant rs13107325 of the divalent cation transporter gene *SLC39A8* with the lipid profile among Novosibirsk adolescents. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (4): 354–361. doi: 10.52727/2078-256X-2022-18-4-354-361

Введение

Гиперлипидемия – группа мультифакториальных заболеваний, проявляющихся в повышенном уровне липидов и/или липопротеинов в крови. Нарушение липидного обмена – один из основных факторов риска развития атеросклероза у человека. За исключением моногенных форм (например, семейной гиперхолестеринемии и семейной гипертриглицеридемии), вероятность развития этой патологии определяется как условиями внешней среды, в особенности пищевыми привычками, так и генотипом. В последнее время в изучении болезней человека уделяется большое внимание так называемому подходу $G \times E$ (gene \times environment) для анализа взаимодействия генома и внешних факторов при формировании патологического фенотипа, так как для некоторых генетических вариантов показано, что их ассоциация с заболеваниями выявляется только при определенных условиях.

Одним из генов, для которого показана ассоциация с ожирением и нарушениями липидного обмена, является расположенный в локусе 4q24 ген *SLC39A8* (solute carrier family 39 member 8; член 8 семейства 39 переносчиков растворенных веществ). Кодированный им трансмембранный транспортер катионов металлов (Mn, Zn, Fe, Se, Co) ZIP8 преимущественно локализован на плазматической мембране, а также экспрессируется во внутриклеточных органеллах, включая митохондрии [1]. В экзоне 8-го гена расположен однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs13107325 (C>T), (chr4:103188709 по версии hg19), определяющий замену неполярной гидрофобной аминокислоты аланина в позиции 391 ZIP8 в трансмембранном домене на полярный гидрофильный треонин, что приводит к укорочению этого домена [2]. Этот ОНП входит в десятку наиболее плейотропных у человека [3], определяемая им замена аминокислот, по разным данным, приводит как к снижению экспрессии гена [4, 5], так и к изменению активности белка [2, 6], нарушая метаболизм микроэлементов, вовлеченных во многие клеточные процессы, включая клеточную адгезию, миграцию и пролиферацию [1]. В частности, измененная концентрация марганца предрасполагает к нарушению развития мозга и функционирования нервной системы [7], с этим связывают наблюдаемую ассоциацию минорного варианта T по rs13107325 с повышенным уровнем стресса, шизофренией, синдромом дефицита внимания/гиперактивности [8–12]. Нарушение транспортировки цинка в случае носительства этого варианта связывают с иммунными нарушениями [11, 13, 14], которые, вероятно, определяют его ассо-

циацию с болезнью Крона, нарушением состава микробиома кишечника [15], а также могут влиять на предрасположенность к шизофрении [16].

Помимо этого в ходе полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) выявлена связь rs13107325 с ожирением как у взрослых, так и у детей [5, 17–19] со снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [3, 4, 20], со стеатогепатитом в целом и содержанием триглицеридов (ТГ) при данной патологии [21], а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями [22, 23]. Однако на российской выборке ассоциация с ожирением ранее не подтверждалась [24]. Показана в ходе GWAS, а затем подтверждена на российской выборке ассоциация носительства аллеля С по rs13107325 с гипертензией у мужчин [25–27]. При этом частота минорного аллеля Т по rs13107325 составляет в среднем по данным gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) 1 % у африканцев, 6 % у европейцев и практически отсутствует в азиатских выборках. Исходя из этого, выдвинуто предположение, что в ходе заселения Европы человеком данный вариант подвергся положительному отбору при адаптации к холоду [28], а в настоящее время с изменениями условий жизни перешел в разряд патогенных.

При изучении выборки итальянских детей обнаружено, что ассоциация rs13107325 с поведенческими проблемами, связанными с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, зависима от уровня марганца в почве в районе их проживания [29]. Девочки с генотипами, определяющими повышенную концентрацию марганца в крови, оказались особенно чувствительны к его избытку в окружающей среде. Таким образом, взаимодействие $G \times E$ меняет пенетрантность «патологического» генотипа. Исходя из этого, мы предположили, что различия в питании также могут влиять на ассоциацию данного ОНП с показателями липидного обмена и индексом массы тела (ИМТ). Для проверки этого предположения мы оценили частоту варианта rs13107325 в выборках подростков гоорода Новосибирска и его ассоциацию с показателями липидного обмена (содержанием в сыворотке крови общего холестерина, ТГ) и ИМТ в популяционных группах подростков 14–17 лет, образцы крови которых были отобраны в 1999, 2009 и 2019 гг., а также с уровнем ХС ЛПВП в образцах крови, взятых в 2009 и 2019 гг.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск, Россия),

протокол № 7 от 22.06.2008. Письменное информированное согласие на обследование и участие в исследовании получено от каждого обследуемого или его законного представителя. Материал исследования – замороженные при -20°C образцы венозной крови подростков, полученные лабораторией НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН в ходе стандартизированного медицинского обследования (мониторинг психического, физического и эмоционального состояния) случайных репрезентативных выборок школьников 14–17 лет обоего пола (отбирались не родственники среди учащихся, в случайно выбранных классах десяти средних общеобразовательных школ Октябрьского района г. Новосибирска). Годы забора крови – 1999 (1-я выборка, 162 мальчика, 279 девочек), 2009 (2-я выборка, 286 мальчика, 387 девочек) и 2019 (3-я выборка, 184 мальчика, 274 девочки). Каждая из выборок не менее чем на 95 % состояла из представителей европеоидной расы [30]. Для подбора групп с разным уровнем потребления основных продуктов питания использовались данные Росстата для Новосибирской области (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2021.pdf, стр. 17). ИМТ рассчитывался как масса тела индивидуума в килограммах, деленная на квадрат его роста в метрах.

Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови методом фенольной экстракции [31]. Генотипирование по rs13107325 гена *SLC39A8* проводили при помощи ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии TaqMan в соответствии с протоколом производителя (Applied Biosystems, США) на приборе LightCycler 96 (Roche, Швейцария).

Для повышения специфичности ПЦР использовали смесь БиоМастер HS-qPCR Hi-ROX (2x) (Биолабмикс, г. Новосибирск, Россия).

Для сравнения частот аллелей применялся метод χ^2 по Фишеру. В качестве фиксированного фактора для дисперсионного анализа выбран генотип, в качестве коварианты – пол, зависимые переменные: ИМТ, содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ. Все зависимые переменные проверены на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Тест на соответствие частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с помощью метода χ^2 .

Результаты

Частота аллеля rs13107325 в выборке г. Новосибирска не различалась между популяционными группами подростков разных годов рождения и была ниже описанной в базах данных для европеоидов (табл. 1). Равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось во всех трех популяционных группах. Межполовой разницы в частотах аллелей не выявлено. Ни в одной из трех изученных групп подростков, а также в суммарной выборке не найдено ассоциации rs13107325 с ИМТ, который составлял $19,3 \pm 2,4$ для образцов 1999 г., $20,5 \pm 3,1$ – для образцов 2009 г. и $21,0 \pm 3,8$ – для образцов 2019 г. Результаты однофакторного дисперсионного анализа ассоциации генотипов по rs13107325 с ОХС, ТГ и ИМТ приведены в табл. 2. Различия в показателях липидного обмена наблюдались только у носителей гомозиготного генотипа ТТ по rs13107325, однако они были статистически незначимы.

Таблица 1

Частота и количество выявленных генотипов и минорного аллеля Т полиморфного локуса rs13107325 в выборках подростков г. Новосибирска ($n = 1582$) в сравнении с базами данных (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs13107325>)

Table 1

The frequency and number of identified genotypes and minor allele T for the rs13107325 in population group of 1582 Novosibirsk adolescents compared to databases (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs13107325>)

Выборка / Group	Частота (количество) / Frequency (n)			
	СС	СТ	ТТ	Т
1999 г.	0,90 (395)	0,10 (46)	0	0,05 (46)
2009 г.	0,91 (616)	0,09 (60)	0,004 (3)	0,05 (66)
2019 г.	0,90 (416)	0,10 (44)	0,004 (2)	0,05 (48)
Суммарная выборка г. Новосибирск / Total Novosibirsk group	0,90 (1427)	0,09 (150)	0,003 (5)	0,05 (155)
1000 Genomes				0,079
ALFA project				0,071
gnomAD				0,061

Таблица 2

Результаты однофакторного дисперсионного анализа ассоциации генотипов по rs13107325 с показателями липидного обмена и ИМТ в суммарной выборке подростков

Table 2

Results of one-way ANOVA for the rs13107325 genotypes and lipid metabolism and BMI in the total sample of adolescents

Генотип / Genotype	Содержание ОХС, мг/дл / Total cholesterol content, mg/dl	Содержание ТГ, мг/дл / Triglyceride content, mg/dl	ИМТ, г/м ² / Body mass index, kg/m ²	Содержание ХС ЛПВП, мг/дл / High density lipoprotein cholesterol content, mg/dl
СС	163,2 ± 29,1	80,1 ± 30,9	20,4 ± 3,2	56,8 ± 13,8
СТ	160,1 ± 25,2	80,8 ± 28,2	20,0 ± 3,0	56,8 ± 15,8
ТТ	175,5 ± 48,1	97,9 ± 34,0	21,0 ± 2,3	51,0 ± 13,8
<i>p</i>	0,284	0,179	0,437	0,44

Примечание. Содержание ХС ЛПВП оценивалось только в образцах, отобранных в 2009 и 2019 гг.

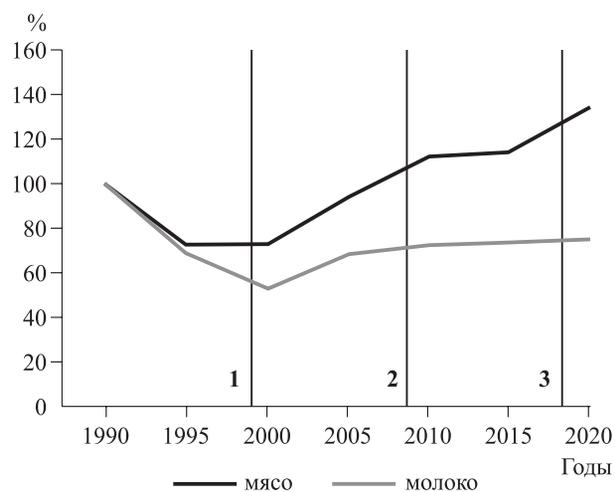
Note. HDL-C was only assessed in samples taken in 2009 and 2019. TC – total cholesterol; TG – triglycerides; BMI – body mass index; C-HDL – high density lipoprotein cholesterol.

Обсуждение

Изученные нами популяционные выборки подростков различались временем рождения и датами сбора показателей липидного обмена относительно социально-экономического кризиса 90-х годов XX в. в России. У группы 1 (рожденные в 1982–1985 гг.) данные о липидном обмене были получены в период кризиса, у групп 2 и 3 (рожденных в 1992–1995 и 2002–2005 гг. соответственно) – после его завершения в период роста потребления всех групп продуктов, в особенности мяса. Согласно данным Росстата (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2021.pdf, стр. 17) после кризиса 90-х годов XX в. начиная с 2000 г. в Новосибирской области наблюдается рост потребления мяса и мясopодуKтов (рисунок), уровень потребления 1990 г. был достигнут в 2007 г., хотя потребление молока и молочных продуктов так и не вышло на «докризисный» уровень.

Известно, что повышение количества потребляемых калорий приводит к росту нарушений липидного обмена, в том числе и у подростков [32]. В данной работе ни в одной из различающихся по среднему потреблению пищи популяционных групп не найдено ассоциации генотипов по rs13107325 с показателями липидного обмена, свидетельствуя о том, что в подростковом возрасте уровень потребления пищи не является значимым модификатором ассоциации этого ОНП с нарушениями липидного обмена и ИМТ. Возможно, для формирования фенотипа ожирения и дислипидемии более существенно «генетическое окружение» данного варианта, например полиморфизм гена еще одного переносчика катионов *SLC30A10*, для ко-

торого показано совместное с *SLC39A8* участие в формировании фенотипов избытка марганца и стеатогепатита [10, 21, 29]. Показано, что в выборках подростков этнически различающихся групп ген *SLC39A8* ассоциирован с ИМТ только у американцев европейского происхождения, в отличие от афроамериканцев, а также американцев азиатского происхождения и ла-



Потребление мясных и молочных продуктов на душу населения в Новосибирской области в процентах к 1990 г. по данным Росстата; вертикальными линиями обозначены даты сбора данных выборок 1, 2 и 3

Consumption of meat (in black) and dairy (in gray) products per capita in the Novosibirsk region in % by 1990 according to Rosstat data (https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Potreb_prod_pitan-2021.pdf, p. 17, vertical lines indicate the dates of data collection for groups 1, 2 and 3

тиноамериканцев [33]. Полученные нами данные подтвердили показанное ранее для взрослой российской выборки отсутствие ассоциации rs13107325 и ИМТ [24]. Ранее также установлено отсутствие ассоциации rs13107325 с уровнем ТГ [20], однако при исследовании пациентов со стеатогепатитом (без разделения на алкогольный и неалкогольный) у носителей этого варианта обнаружено повышение содержания ТГ [21]. В последнем случае наблюдаемая ассоциация является следствием взаимодействия G × E, при котором генотип, предрасполагающий к нарушениям липидного обмена, взаимодействовал с уровнем употребления алкоголя, так как показана ассоциация rs13107325 с алкоголизмом в европеоидных популяциях [34, 35].

Заключение

Плейотропизм варианта rs13107325 гена *SLC39A8* затрудняет выяснение механизмов его влияния на липидный обмен. Анализ ассоциации этого варианта с показателями липидного обмена и ожирением, для которых ранее в части работ показана корреляция, не выявил достоверных различий между носителями разных генотипов по ИМТ, уровню ТГ и ХС ЛПВН как в отдельных популяционных группах, так и в выборке подростков в целом. Данный факт может говорить о том, что вклад этого варианта в предрасположенность к ожирению и снижению содержания ХС ЛПВН незначителен, а средний уровень потребления пищи не является модификатором пенетрантности rs13107325 по отношению к фенотипам ожирения и дислипидемии у подростков Западной Сибири.

Список литературы / References

1. Nebert D.W., Liu Z. *SLC39A8* gene encoding a metal ion transporter: discovery and bench to bedside. *Hum. Genomics.*, 2019; 13 (Suppl 1): 51. doi: 10.1186/s40246-019-0233-3
2. Zhang R., Witkowska K., Afonso Guerra-Assunção J., Ren M., Ng F.L., Mauro C., Tucker A.T., Caulfield M.J., Ye S. A blood pressure-associated variant of the *SLC39A8* gene influences cellular cadmium accumulation and toxicity. *Hum. Mol. Genet.*, 2016; 25 (18): 4117–4126. doi: 10.1093/hmg/ddw236
3. Pickrell J.K., Berisa T., Liu J.Z., Séguirel L., Tung J.Y., Hinds D.A. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nat. Genet.*, 2016; 48 (7): 709–717. doi: 10.1038/ng.3570
4. Waterworth D.M., Ricketts S.L., Song K., Chen L., Zhao J.H., Ripatti S., Aulchenko Y.S., Zhang W., Yuan X., Lim N. et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010; 30 (11): 2264–2276. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.201020
5. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson A.U., Lango Allen H., Lindgren C.M., Luan J., Mägi R. et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat. Genet.*, 2010; 42 (11): 937–948. doi: 10.1038/ng.686
6. Fujishiro H., Miyamoto S., Sumi D., Kambe T., Himeno S. Effects of individual amino acid mutations of zinc transporter ZIP8 on manganese- and cadmium-transporting activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2022; 616: 26–32. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.05.068
7. Steimle B.L., Smith F.M., Kosman D.J. The solute carriers ZIP8 and ZIP14 regulate manganese accumulation in brain microvascular endothelial cells and control brain manganese levels. *J. Biol. Chem.*, 2019; 294 (50): 19197–19208. doi: 10.1074/jbc.RA119.009371
8. Bruenig D., White M.J., Young R.M., Voisey J. Subclinical psychotic experiences in healthy young adults: associations with stress and genetic predisposition. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.*, 2014; 18 (10): 683–689. doi: 10.1089/gtmb.2014.0111
9. Carrera N., Arrojo M., Sanjuán J., Ramos-Ríos R., Paz E., Suárez-Rama J.J., Páramo M., Agra S., Brenlla J., Martínez S. et al. Association study of nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in schizophrenia. *Biol. Psychiat.*, 2012; 71 (2): 169–177. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.032
10. Wahlberg K.E., Guazzetti S., Pineda D., Larson S.C., Fedrighi C., Cagna G., Zoni S., Placidi D., Wright R.O., Smith D.R. et al. Polymorphisms in manganese transporters *slc30a10* and *slc39a8* are associated with children's neurodevelopment by influencing manganese homeostasis. *Front. Genet.*, 2018; 9: 664. doi: 10.3389/fgene.2018.00664
11. Costas J. The highly pleiotropic gene *SLC39A8* as an opportunity to gain insight into the molecular pathogenesis of schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2018; 177 (2): 274–283. doi: 10.1002/ajmg.b.32545
12. Sunuwar L., Frkatović A., Sharapov S., Wang Q., Neu H.M., Wu X., Haritunians T., Wan F., Michel S., Wu S. et al. Pleiotropic ZIP8 A391T implicates abnormal manganese homeostasis in complex human disease. *JCI Insight.*, 2020; 5 (20): e140978. doi: 10.1172/jci.insight.140978
13. Liu M.-J., Bao S., Gálvez-Peralta M., Pyle C.J., Rudawsky A.C., Pavlovicz R.E. ZIP8 regulates host defense through zinc-mediated inhibition of NF-κB. *Cell Rep.*, 2013; 3 (2): 386–400. doi: 10.1016/j.celrep.2013.01.009
14. Kraja A.T., Chasman D.I., North K.E., Reiner A.P., Yanek L.R., Kilpeläinen T.O., Smith J.A., Dehghan A., Dupuis J., Johnson A.D. et al. Pleiotropic genes for metabolic syndrome and inflammation. *Mol. Genet. Metab.*, 2014; 112 (4): 317–338. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.04.007
15. Li D., Achkar J.P., Haritunians T., Jacobs J.P., Hui K.Y., D'Amato M., Brand S., Radford-Smith G., Halfvarson J., Niess J.H. et al. A pleiotropic missense variant in *slc39a8* is associated with crohn's disease and human gut microbiome composition. *Gastroenterology*, 2016; 151 (4): 724–732. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051

16. Tseng W.C., Reinhart V., Lanz T.A., Weber M.L., Pang J., Le K.X.V., Bell R.D., O'Donnell P., Buhl D.L. Schizophrenia-associated SLC39A8 polymorphism is a loss-of-function allele altering glutamate receptor and innate immune signaling. *Transl. Psychiat.*, 2021; 11 (1): 136. doi: 10.1038/s41398-021-01262-5
17. Felix J.F., Bradfield J.P., Monnereau C., van der Valk R.J., Stergiakouli E., Chesi A., Gailard R., Feenstra B., Thiering E., Kreiner-Møller E. et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Hum. Mol. Genet.*, 2016; 25 (2): 389–403. doi: 10.1093/hmg/ddv472
18. Vogelezang S., Bradfield J.P., Ahluwalia T.S., Curtin J.A., Lakka T.A., Grarup N., Scholz M., van der Most P.J., Monnereau C., Stergiakouli E. et al. Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits. *PLoS Genet.*, 2020; 16 (10): e1008718. doi: 10.1371/journal.pgen.1008718
19. Mägi R., Manning S., Youssef A., Pucci A., Santini F., Karra E., Querci G., Pelosini C., McCarthy M.I., Lindgren C.M. et al. Contribution of 32 GWAS-identified common variants to severe obesity in European adults referred for bariatric surgery. *PLoS One*, 2013; 8 (8): e70735. doi: 10.1371/journal.pone.0070735
20. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S., Ganna A., Chen J., Buchkovich M.L., Mora S. et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.*, 2013; 45: 1274–1283. doi: 10.1038/ng.2797
21. Parisinos C.A., Wilman H.R., Thomas E.L., Kelly M., Nicholls R.C., McGonigle J., Neubauer S., Hingorani A.D., Patel R.S., Hemingway H. et al. Genome-wide and Mendelian randomisation studies of liver MRI yield insights into the pathogenesis of steatohepatitis. *J. Hepatol.*, 2020; 73 (2): 241–251. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.032
22. Esslinger U., Garnier S., Korniat A., Proust C., Kararigas G., Müller-Nurasyid M., Empana J.P., Morley M.P., Perret C., Stark K. et al. Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy. *PLoS One*, 2017; 12 (3): e0172995. doi: 10.1371/journal.pone.0172995
23. Johansson Å., Eriksson N., Lindholm D., Varenhorst C., James S., Syvänen A.C., Axelsson T., Siegbahn A., Barratt B.J., Becker R.C. et al. Genome-wide association and Mendelian randomization study of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 2016; 25 (7): 1447–1456. doi: 10.1093/hmg/ddw012
24. Trifonova E.A., Popovich A.A., Makeeva O.A., Minaicheva L.I., Bocharova A.V., Vagaitseva K.V., Stepanov V.A. Replicative association analysis of genetic markers of obesity in the Russian population. *Russ. J. Genet.*, 2021; 57 (5): 620–625. doi: 10.1134/S1022795421050136 (In Russ.) [Трифонова Е.А., Попович А.А., Макеева О.А., Минайчева Л.И., Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Степанов В.А. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров с ожирением в российской популяции. *Генетика*, 2021; 57 (5): 604–610. doi: 10.31857/S0016675821050131].
25. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M., Bochud M., Johnson A.D., Chasman D.I., Smith A.V., Tobin M.D., Verwoert G.C. et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*, 2011; 478 (7367): 103–109. doi: 10.1038/nature10405
26. Johnson A.D., Newton-Cheh C., Chasman D.I., Ehret G.B., Johnson T., Rose L., Rice K., Verwoert G.C., Launer L.J., Gudnason V. et al. Association of hypertension drug target genes with blood pressure and hypertension in 86,588 individuals. *Hypertension*, 2011; 57 (5): 903–910. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158667
27. Malyutina S.K., Maksimov V.N., Orlov P.S., Mazedorova E.V., Ryabikov A.N., Nikitin Yu.P., Voevoda M.I. The association of blood pressure and hypertension with genetic markers identified in genome-wide association studies. *Rus. J. Cardiol.*, 2018; 23 (10): 8–13. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-8-13> (In Russ.) [Малютина С.К., Максимов В.Н., Орлов П.С., Маздорова Е.В., Рябиков А.Н., Никитин Ю.П., Воевода М.И. Ассоциации артериального давления и артериальной гипертензии с генетическими маркерами, отобранными по данным полногеномных исследований. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; 23 (10): 8–13. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-8-13>].
28. Li M., Wu D.D., Yao Y.G., Huo Y.X., Liu J.W., Su B., Chasman D.I., Chu A.Y., Huang T., Qi L. et al. Recent positive selection drives the expansion of a schizophrenia risk nonsynonymous variant at SLC39A8 in Europeans. *Schizophr Bull.*, 2016; 42 (1): 178–190. doi: 10.1093/schbul/sbv070
29. Broberg K., Taj T., Guazzetti S., Peli M., Cagna G., Pineda D., Placidi D., Wright R.O., Smith D.R., Lucchini R.G., Wahlberg K. Manganese transporter genetics and sex modify the association between environmental manganese exposure and neurobehavioral outcomes in children. *Environ. Int.*, 2019; 130: 104908. doi: 10.1016/j.envint.2019.104908
30. Denisova D.V., Zavialova L.G. Long-term trends in selected indicators of physical development of adolescent population in Novosibirsk (population-based study 1989–2009). *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences*. 2011; 31 (5): 84–89. (In Russ.) [Денисова Д.В., Завьялова Л.Г. Многолетние тренды показателей физического развития подростков Новосибирска (популяционные исследования 1989–2009 гг.). *Бюл. СО РАМН*, 2011; 31 (5): 84–89].
31. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 2006 (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
32. Stryukova E.V., Troshina M.S., Denisova D.V., Sukhanov A.V. Dynamics of blood lipid profile indicators in a prospective sample of young people aging 19–22 years in Novosibirsk for the fifth year period (2014–2019). *Atherosclerosis*, 2020; 16 (3): 39–44. doi: 10.15372/ATER20200305 (In Russ.) [Стрюкова Е.В., Трошина М.С., Денисова Д.В., Суханов А.В. Динамика показателей липидного профиля крови в

- проспективной выборке лиц молодого возраста 19–22 лет в г. Новосибирске за пятилетний период (2014–2019 гг.) *Атеросклероз*, 2020; 16 (3): 39–44. doi: 10.15372/ATER20200305].
33. Graff M., North K.E., Mohlke K.L., Lange L.A., Luo J., Harris K.M., Young K.L., Richardson A.S., Lange E.M., Gordon-Larsen P. Estimation of genetic effects on BMI during adolescence in an ethnically diverse cohort: The National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Nutr. Diabetes*, 2012 Sep 24; 2 (9): e47. doi: 10.1038/nutd.2012.20
34. Kranzler H.R., Zhou H., Kember R.L., Vickers Smith R., Justice A.C., Damrauer S., Tsao P.S., Klarin D., Baras A., Reid J., Overton J., Rader D.J., Cheng Z., Tate J.P., Becker W.C., Concato J., Xu K., Polimanti R., Zhao H., Gelernter J. Genome-wide association study of alcohol consumption and use disorder in 274,424 individuals from multiple populations. *Nat. Commun.*, 2019 Apr 2; 10 (1): 1499. doi: 10.1038/s41467-019-09480-8
35. Thompson A., Cook J., Choquet H., Jorgenson E., Yin J., Kinnunen T., Barclay J., Morris A.P., Pirmohamed M. Functional validity, role, and implications of heavy alcohol consumption genetic loci. *Sci. Adv.*, 2020 Jan 15; 6 (3): eaay5034. doi: 10.1126/sciadv.aay5034

Сведения об авторах:

Светлана Владимировна Михайлова, канд. биол. наук, научный сотрудник, зав. лабораторией генетической динамики популяции, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0897-5473

Динара Евгеньевна Иванощук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X

Павел Сергеевич Орлов, младший научный сотрудник лаборатории генетической динамики популяции, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Елена Владимировна Шахтшнейдер, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025

Information about the authors:

Svetlana V. Mikhailova, doctor of medical sciences, head of the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0897-5473

Dinara E. Ivanoshchuk, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X

Pavel S. Orlov, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, MD, chief researcher, laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Elena V. Shakhtshneider, candidate of biological sciences, MD, leading researcher, head of the division of monogenic forms of human common disease, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025

Статья поступила 18.11.2022

После доработки 29.11.2022

Принята к печати 01.12.2022

Received 18.11.2022

Revision received 29.11.2022

Accepted 01.12.2022

