

doi 10.18699/vjgb-25-16

Роль полиморфизма гена *SELE* при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST


Н.П. Бабушкина ¹ , А.М. Николаева ², А.Д. Долбня³, В.Е. Шаврак⁴, В.В. Рябов^{2, 3, 4}

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

 nad.babushkina@medgenetics.ru

Аннотация. Ишемическая болезнь сердца представляет собой важную медико-социальную проблему. Наиболее тяжелой формой заболевания, с поражением всех слоев сердечной мышцы, считается инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Одним из диагностических критериев дисфункции эндотелия при инфаркте миокарда является уровень sE-селектина – молекулы клеточной адгезии, осуществляющей рекрутинг нейтрофилов и индукцию нейтрофильного воспаления. В настоящем исследовании изучен интронный полиморфизм (rs5353, rs3917412, rs1534904) гена *SELE*, кодирующего E-селектин, у пациентов с ИМпST. Проанализированы две выборки: пациенты с ИМпST ($n = 74$) и популяционная выборка г. Томска ($n = 136$). По частотам генотипов rs5353 в гене *SELE* зарегистрированы статистически значимые различия между пациентами и контрольной выборкой ($p = 0.004$). Генотип CC является рискованным по отношению к ИМпST (OR = 6.93, CI:95 % (1.84–26.04), $\chi^2 = 8.69$, $p = 0.002$). Проанализированные маркеры не изучались ранее при сердечно-сосудистых заболеваниях и вообще редко привлекались к ассоциативным исследованиям; в ведущих базах данных отсутствует информация об ассоциациях этих маркеров с заболеваниями. Вместе с тем все три варианта по классификации RegulomeDB относятся к функциональному классу 1f и, соответственно, с высокой вероятностью обладают регуляторным потенциалом относительно не только гена *SELE*, но и других генов близлежащего региона. Анализ функциональной значимости изученных маркеров показал наличие более обширного, чем один ген, региона, корегулируемого данными нуклеотидными заменами. Выявленная в настоящем исследовании ассоциация rs5353 с ИМпST еще раз подтверждает вовлеченность гена *SELE* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Не исключено, что опосредованно (через системы воспаления, иммунного ответа и репарации ДНК) весь этот регион генома может быть вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний.




Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМпST; ген *SELE*; SNP.

Для цитирования: Бабушкина Н.П., Николаева А.М., Долбня А.Д., Шаврак В.Е., Рябов В.В. Роль полиморфизма гена *SELE* при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2025;29(1): 135-143. doi 10.18699/vjgb-25-16

Финансирование. Работа выполнена при частичном финансировании государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№ 122020300041-7 и 122020300043-1).

Благодарности. Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН.

The role of *SELE* gene polymorphism in ST-elevation myocardial infarction

N.P. Babushkina ¹ , A.M. Nikolaeva ², A.D. Dolbnya³, V.E. Shavrak⁴, V.V. Ryabov^{2, 3, 4}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

³ Siberian State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russia

⁴ Tomsk State University, Tomsk, Russia

 nad.babushkina@medgenetics.ru

Abstract. Ischemic heart disease (IHD) is an important medical and social problem. ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is the most severe form of IHD, affecting all layers of the heart muscle. One of the diagnostic criteria for endothelial dysfunction in myocardial infarction is the level of sE-selectin, a cell adhesion molecule that recruits neutrophils and induces neutrophil inflammation. The aim of this study is to investigate intronic polymorphisms rs5353, rs3917412 and

rs1534904 of the E-selectin coding gene *SELE* in patients with STEMI. We have analyzed a group of patients with STEMI ($n = 74$) and a population sample of Tomsk ($n = 136$) as the control group. The frequencies of the rs5353 genotypes in the *SELE* gene have shown statistically significant differences between patients and the control sample ($p = 0.004$). The CC genotype is a predisposing factor to STEMI (OR = 6.93, CI:95 % (1.84–26.04), $\chi^2 = 8.69$, $p = 0.002$). The analyzed markers were not studied previously in cardiovascular diseases (CVDs) and were rarely involved in association studies at all; there is no information on these SNPs in the leading databases. At the same time, all three variants, according to the RegulomeDB classification, belong to the functional class 1f, and are highly likely to have regulatory potential relative not only to the *SELE* gene, but also to other genes in the nearby region. The analysis of the functional significance of the studied markers has shown the presence of a region more extensive than one gene, which is co-regulated by the studied nucleotide substitutions. The association of rs5353 with STEMI identified in this study once again confirms the involvement of the *SELE* gene in the pathogenesis of CVDs. It is possible that this entire region of the genome may be involved indirectly in the pathogenesis of CVD through the systems of inflammation, immune response and DNA repair.

Key words: ST-elevation myocardial infarction; STEMI; *SELE* gene; SNP.

For citation: Babushkina N.P., Nikolaeva A.M., Dolbnya A.D., Shavrak V.E., Ryabov V.V. The role of *SELE* gene polymorphism in ST-elevation myocardial infarction. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektii = Vavilov J Genet Breed.* 2025;29(1): 135–143. doi 10.18699/vjgb-25-16

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет собой важную медико-социальную проблему и занимает ведущее место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Наиболее жизнеугрожающим состоянием считается острая форма ишемии – инфаркт миокарда. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) – особенно тяжелая форма, с поражением всех слоев сердечной мышцы (Острый инфаркт миокарда..., 2020). Воспаление является одним из ведущих звеньев как патогенеза, так и течения и прогноза инфаркта миокарда (Качковский, Рагозина, 2013; Калинин и др., 2022; Zhang N. et al., 2022). Воспалительную реакцию инициирует дисфункция эндотелия, связанная с дисбалансом продукции эндотелиальных медиаторов и приводящая к сверхэкспрессии молекул адгезии (Качковский, Рагозина, 2013; Nabas, Shang, 2018; Mathur et al., 2023).

Е-селектин – поверхностный гликопротеин, относится к классу молекул клеточной адгезии, экспрессируется только эндотелиальными клетками. Существует в виде двух форм – трансмембранный гликопротеин и сывороточный sE-селектин. В нормально функционирующем эндотелии его количество незначительно. Е-селектин участвует в адгезии нейтрофилов из циркулирующей крови к пораженной сосудистой стенке, а также способствует миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство (Lorenzon et al., 1998; Vestweber, Blanks, 1999; Cid et al., 2000; Blankenberg et al., 2003; Calder et al., 2013; McEver, 2015). Помимо этого, показан механизм активации нейтрофильного воспаления, индуцируемый Е-селектином (через активацию NLRP3-инфламмосом) (Pruenster et al., 2023). С учетом того, что первыми клетками, проникающими при инфаркте миокарда в очаг повреждения, являются нейтрофилы (Калинин и др., 2022), патогенетическая роль Е-селектина, играющего двойную роль в ответе на повреждение (рекрутинг нейтрофилов, индукция нейтрофильного воспаления), представляется еще более значимой.

После стимуляции провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1), эндотоксином или под воздействием напряжения сдвига в эндотелии начинается *de novo* синтез

Е-селектина. Повышение уровня белка происходит в течение 4–6 ч после первого воздействия стимула, через 1–2 сут его экспрессия снижается. Таким образом, экспрессия Е-селектина может быть отражением острой фазы воспаления (Калинин и др., 2022; Uy et al., 2024). Селектины в целом, и в частности Е-селектин, являются общепризнанными маркерами эндотелиальной дисфункции (Silva et al., 2018; Mangoni, Zinellu, 2024; Wang K. et al., 2024). Уровни sE-селектина используются в целях диагностики эндотелиальной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью, атеросклерозом, глаукомами, СД2, артериальной гипертензией, ОКС, служат индикатором повреждения миокарда у детей с микоплазменной пневмонией, COVID-19 и др. (Wang N. et al., 2001; Ueno, 2012; Sandoval-Pinto et al., 2014; Srivastava et al., 2018; Lampsas et al., 2022; Mathur et al., 2023). Есть свидетельства в пользу того, что уровень Е-селектина ассоциирован с атеросклеротическим поражением сосудов, как коронарных, так и периферических (Жито и др., 2019; Калинин и др., 2022; Mathur et al., 2023), что, вероятно, является отражением системного воспаления, характерного для атеросклероза.

Роль селективных в патогенезе ИБС неоднозначна. Как и в случае многих ассоциативных исследований, накопленные данные противоречивы (Жито и др., 2019): одни авторы указывают на статистически значимое повышение уровня Е-селектина при стабильной ИБС, другие – на отсутствие значимых различий. Такие результаты объясняются небольшими размерами выборок, неоднородностью по полу, возрасту, наличию сопутствующих патологий, получаемому пациентами лечению (Жито и др., 2019).

Несмотря на большой массив информации, посвященной Е-селектину, фокус существенно смещен на биохимию: при различных патологических состояниях анализируется уровень белка и подробно обсуждается его роль в качестве диагностического критерия. Тем не менее в ряде исследований показаны ассоциации трех полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP) в гене *SELE* (G98T (rs1805193) в 5'UTR, A561C (rs5361), C1880T (rs5355) в экзонах 4 и 10 соответственно) с тяжелым и субклиническим атеросклерозом, коронарной болезнью сердца, ишемической болезнью сердца, инфарктом мио-

карда, ишемическим инсультом, болезнью Kawasaki и артериальной гипертензией (Wenzel et al., 1994; Zheng et al., 2001; Yoshida et al., 2003; Zak et al., 2008; Mallik, Majumder, 2011; Shirakawa et al., 2012; Wang Z. et al., 2012; Zhao et al., 2012; Wang X. et al., 2013; Qin et al., 2015; Liao B. et al., 2016; Deng et al., 2017; Vargas-Alarcon et al., 2019; Ding et al., 2021). Таким образом, показаны ассоциации экзонного и промоторного полиморфизма гена *SELE* с сердечно-сосудистой патологией.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении ассоциаций интронных функционально значимых полиморфных вариантов гена *SELE* с развитием инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы

В исследование включено 74 пациента, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ с 2019 по 2021 г. с первичным ИМпСТ. Диагноз устанавливали в соответствии с четвертым универсальным определением ИМ (Thygesen et al., 2018). Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз первичного ИМпСТ, возраст старше 18 лет и постоянное проживание на территории Томской области. Критерии исключения: кардиогенный шок, аутоиммунные, онкологические заболевания, терминальная хроническая болезнь почек, фибрилляции/трепетания предсердий, гемодинамически значимые клапанные пороки сердца, выраженные когнитивные дисфункции. Протокол исследования отвечал требованиям Хельсинкской декларации и был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии. В качестве контроля привлечена популяционная выборка русских г. Томска (136 индивидов), сформированная из образцов ДНК «Биобанка населения Северной Евразии» НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Группы пациентов и контрольной выборки сопоставимы по полу и возрасту. Все обследованные индивиды этнически однородны и представлены преимущественно русскими (>95 %) г. Томска, у всех получено информированное согласие.

В обеих исследованных группах преобладают мужчины. Соотношение мужчин к женщинам составило 2.1 в группе ИМпСТ и 1.5 в группе контроля, статистически значимые различия между группами отсутствуют. Средний возраст в группе ИМпСТ составил 61 ± 10 лет (медиана 62.5, межквартильный размах [55.0–69.0]), в группе контроля – 62.1 ± 7 лет (медиана 63.0, межквартильный размах [57.0–68.0]); статистически значимые различия между группами отсутствуют.

ДНК из венозной периферической крови выделена стандартным фенол-хлороформным методом (Sambrook, Russell, 2006). Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (real-time PCR) с помощью набора для проведения ПЦР БиоМастер HS-qPCR (2×) («БиоЛабМикс», Новосибирск), с использованием специфических для целевых регионов праймеров и TaqMan-зондов (производство ООО «ДНК-Синтез», Москва) (табл. 1).

Для анализа выбраны полиморфные варианты в гене *SELE*, являющиеся eQTL-вариантами для своего или близлежащих генов (с использованием информации из GTExPortal, <https://www.gtexportal.org/home/>), потенциально обладающие функциональной значимостью (согласно RegulomeDB, <https://regulomedb.org/regulome-search/>), находящиеся в некодирующих регионах гена, с частотой минорного аллеля у европеоидов не менее 25 % (данные проекта «1000 геномов», Ensemble, <https://www.ensembl.org/index.html>). В результате были проанализированы три интронных маркера (см. табл. 1).

Анализ ассоциаций проведен с применением общепринятых методов статистического анализа (χ^2 , OR с 95 % CI). Статистически значимыми различия между сравниваемыми группами считались при $p < 0.05$. Для изучения модели наследования привлечен метод логистической регрессии. Анализ сцепления, в том числе расчет коэффициента неравновесия по сцеплению (D'), выполнен в программе Haploview 4.2 (Barrett et al., 2005).

Функциональная аннотация вариантов проведена с использованием ресурса VannoPortal (<http://www.mulinlab>).

Таблица 1. Условия генотипирования маркеров в гене *SELE*

SNP	Праймеры и TaqMan-зонды*	Температура отжига, °C
rs3917412	F: TGTAATTCTGTGCCCTGCG R: GGCTCATAGGTACACACTGGAA 5'-FAM-TCATTTTCATTCAAGCGACTTGCTCCAT-BHQ1-3' 5'-HEX-TCATTTTCATTCAAGTGACTTGCTCCAT-BHQ1-3'	55
rs1534904	F: TACACTGAAGGCTCTGGGCTC R: AGACCACTCAGCATAGGCAAAG 5'-FAM-AACCACTGAGGATTTGAAAGAGCACCAT-BHQ1-3' 5'-HEX-AACCACTGAGGATTTTAAAGAGCACCAT-BHQ1-3'	57
rs5353	F: AAGAAGGAAATCGTGGGTAGC R: TTCCAAAACGGTAAGTGC 5'-FAM-TAAGACTTTCATCATTTAGGTCAAAGAGAAA-BHQ1-3' 5'-HEX-TAAGACTTTCATTTAGGTCAAAGAGAAA-BHQ1-3'	60

* Праймеры и пробы подобраны с помощью программы Vector NTI (<http://www.informaxinc.com>).

org/vportal/index.html/). В частности, для оценки эволюционной консервативности приведены показатели PhyloP, GerpN и GerpS. Показатель PhyloP позволяет оценить эволюционную консервативность на основании межвидовых сравнений, за исключением человека (приставки обозначают классификационные ранги, в данном случае: pri – приматы) (Pollard et al., 2010; Caron et al., 2019). Оценки GerpN и GerpS основаны на анализе отдельных нуклеотидов: анализ гомологии локуса у разных видов (GerpN); анализ дефицита/избыточности замен в локусе (GerpS) (Zerbino et al., 2018; Caron et al., 2019). Phred Score – показатель качества полученной оценки (значение 20 соответствует вероятности ошибки 1 %, 10 – вероятности ошибки 10 %). Для оценки действия отбора приведены данные CLR-теста (Composite Likelihood rate, Neilsen's CLR test) – метода комбинированного правдоподобия, позволяющего определить силу положительного отбора (Yu, Kim, 2015).

Межбелковые взаимодействия оценивали с помощью ресурса BioGrid (<https://thebiogrid.org/>) (Oughtred et al., 2021). Анализ функционального обогащения проводили с помощью веб-инструментария WebGestalt (Gene Set AnaLysis Toolkit) (<https://www.webgestalt.org/>) (Liao Y. et al., 2019).

Результаты

В популяционной выборке г. Томска и в группе больных ИМпСТ было проведено генотипирование трех интронных вариантов (rs5353, rs1534904, rs3917412) в гене *SELE*.

Сцепление и ассоциативный анализ

Выявляется полное сцепление маркера rs5353 с двумя другими изученными SNP ($D' = 1$ и у пациентов, и в контрольной выборке). В свою очередь rs3917412 и rs1534904 сцеплены тесно, но не полностью (D' составляет 0.916 в группе пациентов и 0.976 в популяционной выборке). Ана-

лиз сцепления изученных маркеров позволяет говорить о том, что замена rs5353 произошла на фоне гаплотипа по референсным аллелям rs3917412 и rs1534904. В результате этого ожидается разнонаправленный эффект изученных нуклеотидных замен (с одной стороны – rs5353, с другой – rs3917412 и rs1534904) на проявление патологических признаков.

По частотам генотипов rs5353 в гене *SELE* зарегистрированы статистически значимые различия между пациентами и контрольной выборкой ($p = 0.004$) (табл. 2). Согласно логистической регрессии (табл. 3), статистически значимы две модели – кодоминантная и рецессивная. Однако информационные критерии (Акаике и байесовский) имеют наименьшие значения для рецессивной модели, что определяет ее как наилучшую. Таким образом, генотип CC является рисковым по отношению к инфаркту миокарда, встречаясь в 6 раз чаще в группе больных (OR = 6.93, CI:95 % (1.84–26.04), $\chi^2 = 8.69$, $p = 0.002$) (см. табл. 2 и 3).

По сочетанию генотипов изученные выборки тоже статистически значимо различаются ($\chi^2 = 22.76$, $df = 8$, $p = 0.004$). Различия обусловлены главным образом двумя сочетаниями генотипов (по rs5353/rs1534904/rs3917412): CC/GG/CC предрасполагает к развитию инфаркта миокарда (OR = 6.93, CI:95 % (1.68–32.98), $\chi^2 = 8.69$, $p = 0.003$), в то время как сочетание TC/GG/CC является протективным (OR = 0.38, CI:95 % (0.16–0.90), $\chi^2 = 5.01$, $p = 0.02$). Соответственно, гаплотип CGC чаще встречается у пациентов, чем в контроле (27.7 и 20.5 %), а гаплотип TGC – в контроле (40.4 % у пациентов и 49.2 % в контрольной группе), однако эти различия статистически незначимы.

По rs5353 в выборке больных выявлено отклонение от равновесия Харди–Вайнберга ($p = 0.012$). При этом наблюдается недостаток гетерозигот и гомозигот по частоту аллелю, но избыточное количество редких гомозигот. Контроль качества генотипирования (100 % перегенотипирование выборки пациентов) подтвердил коррект-

Таблица 2. Частоты аллелей и генотипов маркеров в гене *SELE* в сравниваемых группах

SNP	Генотипы и редкий аллель	Частоты генотипов и редкого аллеля, % (n)		χ^2, p
		у пациентов	в контрольной выборке	
rs5353	T/T	58.11 (43)	61.76 (84)	$\chi^2 = 10.85, p = 0.004$
	T/C	28.38 (21)	36.03 (49)	
	C/C	13.51 (10)	2.21 (3)	
	Аллель C	27.27 (41)	20.22 (55)	
rs1534904	G/G	45.95 (34)	50.74 (69)	$\chi^2 = 1.315, p = 0.518$
	G/T	47.30 (35)	39.71 (54)	
	T/T	6.76 (5)	9.56 (13)	
	Аллель T	30.41 (45)	29.41 (80)	
rs3917412	C/C	55.41 (41)	58.09 (79)	$\chi^2 = 0.196, p = 0.907$
	C/T	39.19 (29)	37.50 (51)	
	T/T	5.41 (4)	4.41 (6)	
	Аллель T	25.00 (37)	23.16 (63)	

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Таблица 3. Модели наследования предрасполагающего эффекта rs5353 гена *SELE*

Модель	Генотип	Контроль	ИМпСТ	OR (95 % CI)	Уровень значимости, <i>p</i>	AIC	BIC
Кодоминантная	T/T	84 (61.8 %)	43 (58.1 %)	1.00	0.006	268.1	278.2
	T/C	49 (36 %)	21 (28.4 %)	0.84 (0.45–1.57)			
	C/C	3 (2.2 %)	10 (13.5 %)	6.51 (1.70–24.91)			
Доминантная	T/T	84 (61.8 %)	43 (58.1 %)	1.00	0.610	276.3	283.0
	T/C-C/C	52 (38.2 %)	31 (41.9 %)	1.16 (0.65–2.07)			
Рецессивная	T/T-T/C	133 (97.8 %)	64 (86.5 %)	1.00	0.002	266.5	273.2
	C/C	3 (2.2 %)	10 (13.5 %)	6.93 (1.84–26.04)			
Сверхдоминирование	T/T-C/C	87 (64 %)	53 (71.6 %)	1.00	0.206	275.3	282.0
	T/C	49 (36 %)	21 (28.4 %)	0.70 (0.38–1.30)			

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

ность эксперимента. Можно заключить, что в данном случае имеется биологическая причина отклонения от равновесия Харди–Вайнберга, поскольку выборка пациентов априори является смещенной, а ассоциированный с патологией генотип – избыточным. С другой стороны, изученная выборка больных невелика, поэтому полученные результаты требуют валидации на выборках большего размера.

Функциональный анализ изученных маркеров

Изученные маркеры расположены в интроне 1 (rs5353), 4 (rs1534904) и 5 (rs3917412) гена *SELE*. Интересно, что оценка консервативности исследованных маркеров сильно различается. Так, rs5353 консервативен только у приматов (Phred Score = 11.93 для priPhyloP); rs1534904, вероятно, консервативен не только у приматов (Phred Score = 16.10 для priPhyloP), но и в целом у различных видов (Phred Score = 16.58 и 11.11 для GerpN и GerpS соответственно); rs3917412 не является консервативным, согласно информации ресурса VannoPortal. Все они находятся под положительным отбором (Nei's CLR test) (согласно информации ресурса VannoPortal).

Все три рассмотренных маркера по классификации RegulomeDB относятся к функциональному классу 1f, т. е. являются eQTL-вариантами в мотиве связывания транскрипционных факторов (ТФ) или в регионе гиперчувствительности к ДНКазе. Действительно, изучаемые замены теоретически, т. е. согласно биоинформатическому анализу, могут изменять аффинность ряда ТФ (информация ресурса VannoPortal). Так, для rs5353 определяется 24 сайта связывания ТФ, из них 17 теряются при наличии альтернативного аллеля (но физических взаимодействий этих ТФ с ДНК в данном регионе в изученных на данный момент тканях пока не обнаружено – результаты экспериментальных исследований). Еще семь приводят к образованию новых сайтов связывания факторов транскрипции (ATF1, CEBPA, HOXA1, JUND, REST, JUNB) (табл. 4). Для rs1534904 теоретически изменяющихся сайтов 11, из них четыре при наличии альтернативного аллеля теряются (реально не обнаружены), но образуют-

Таблица 4. Транскрипционные факторы, для которых появляются сайты связывания при наличии редких аллелей исследованных маркеров

SNP, аллель	Транскрипционные факторы
rs5353, C	ATF1, CEBPA, HOXA1, JUND, REST, JUNB
rs1534904, T	PRDM1, RORC, IRF5, ZNF143, NCOR1, ZEB1, POU2F2
rs3917412, T	CHD2, PAX1

Примечание. Жирным шрифтом выделены ТФ, экспрессирующиеся в стенках сосудов (составлено по данным ресурсов VannoPortal и GTEx Portal).

ся семь новых (PRDM1, RORC, IRF5, ZNF143, NCOR1, ZEB1, POU2F2) (см. табл. 4). Для rs3917412 теоретические расчеты показывают наличие 16 сайтов связывания ТФ; альтернативный аллель приводит к появлению двух новых сайтов (CHD2, PAX1) (см. табл. 4), исчезновению десяти сайтов и к снижению аффинности четырех ТФ. Как и в предыдущих случаях, физически обнаруженные взаимодействия не входят в список теоретически изменяемых ТФ (согласно информации ресурса VannoPortal).

В качестве eQTL-вариантов проанализированные маркеры ассоциированы с изменениями уровней экспрессии *SELE* и близлежащих генов (см. рисунок). Кроме того, rs1534904 меняет сайт сплайсинга гена *C1orf112 (FIRRM)*. Таким образом, эффект изученных нуклеотидных замен может реализовываться не только через биохимические пути, в которых задействован Е-селектин, но и через пути, в которых участвуют другие регулируемые гены. К настоящему времени выявлено по шесть регулируемых генов для rs5353 и rs3917412 и пять – для rs1534904; всего девять генов: *FIRRM, KIFAP3, METTL18, RN7SL333P, RPI-206D15.6, RPI-117P20.3, SCYL3, SELE, SELL* (GTEx Portal). Наиболее интересными представляются гены *FIRRM* и *KIFAP3*, поскольку эффект анализируемых замен в гене *SELE* на их экспрессию согласуется с результатами

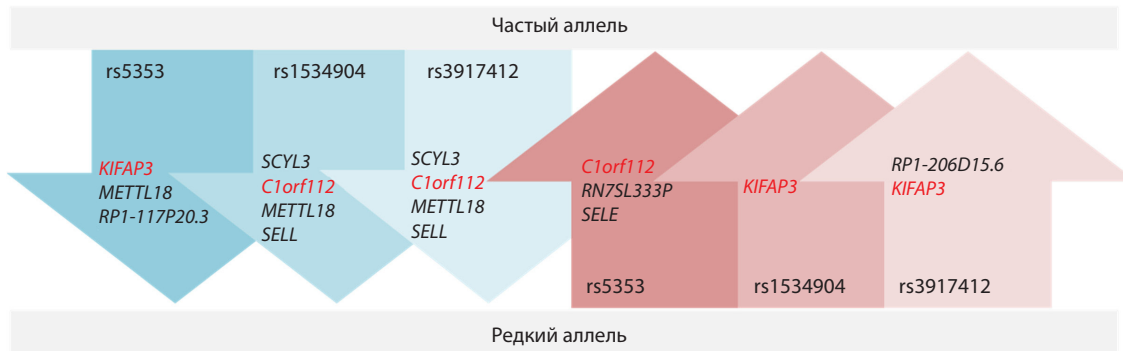


Схема изменений уровня экспрессии ряда генов в зависимости от rs5353, rs1534904, rs3917412 гена *SELE*.
Составлено по данным ресурса GTEx Portal.

сцепления: экспрессия *KIFAP3* ниже у гомозигот по редкому аллелю rs5353 и выше у гомозигот по производным аллелям rs1534904 и rs3917412. И наоборот: экспрессия *FIRRM* у носителей производных аллелей по rs1534904 и rs3917412 ниже, но при этом выше у носителей редкого аллеля по rs5353 (см. рисунок).

Соответственно, три белка представляются наиболее перспективными с точки зрения реализации функционального эффекта изученных замен. Для E-селектина выявляется небольшое число взаимодействующих молекул (интеракторов) – всего 19, в том числе 2 химических соединения и 17 белков (согласно данным ресурса BioGRID). Анализ обогащения (WebGestalt) показывает, что наиболее значимыми процессами с максимальным количеством вовлеченных белков-интеракторов являются гемостаз (10 белков, $p_{adj} = 6.4E^{-7}$), активация тромбоцитов, передача сигналов и агрегация (6 белков, $p_{adj} = 3.6E^{-4}$), взаимодействие клеточной поверхности с сосудистой стенкой (5 белков, $p_{adj} = 3.6E^{-4}$), что в целом полностью отражает известные биохимические функции E-селектина. Для FIGNL1-взаимодействующего регулятора рекомбинации и митоза, кодируемого геном *FIRRM* (*C1orf112*), выявляется 60 белков-интеракторов (согласно данным ресурса BioGRID). Самые значимые процессы с наибольшим количеством вовлеченных интеракторов включают связывание лигандов серпантиновых рецепторов (19 белков, $p_{adj} = 3.8E^{-13}$) и разные варианты сигналинга через эти рецепторы (по 16–20 белков, $p_{adj} = 4.5E^{-12}$ – $4.2E^{-7}$) (по WebGestalt). Белковый продукт гена *FIRRM* пока изучен недостаточно, но известно, что помимо его первоначально описанной роли кинетохорного белка (Xu et al., 2021), он участвует в процессах репарации ДНК (Mazouzi et al., 2023; Pinedo-Carpio et al., 2023; Tischler et al., 2024). Для продукта гена *KIFAP3* (кинезин-2 ассоциированный протенин) выявляется 105 белков-интеракторов (согласно данным ресурса BioGRID). Анализ обогащения в качестве наиболее значимых процессов с самым большим количеством вовлеченных интеракторов показывает адаптивный иммунный ответ (16 белков, $p_{adj} = 6.2E^{-3}$), разные пути процессинга мРНК (7–9 белков, $p_{adj} = 6.2E^{-3}$ – $6.4E^{-3}$), презентацию антигенов главного комплекса гистосовместимости второго класса (7 белков, $p_{adj} = 6.2E^{-3}$) (по WebGestalt).

Обсуждение

Таким образом, все три белка, кодируемые генами *SELE*, *FIRRM*, *KIFAP3* (корегулируемыми исследованными интронными вариантами), напрямую не задействованы в развитии сердечно-сосудистых событий, но опосредованно, через системы воспаления, иммунного ответа и репарации ДНК, могут быть вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний.

Из девяти корегулируемых изученными маркерами генов для четырех при проведении GWAS не выявлено ассоциаций ни с патологиями, ни с количественными признаками. Три из них не кодируют белки – два гена длинных некодирующих РНК (*RPI-206D15.6*, *RPI-117P20.3*) и псевдоген (*RN7SL333P*), и один, *METTL18*, кодирует метилтрансферазу. Для остальных пяти генов в GWAS показаны многочисленные ассоциации (см. Приложение, составлено по GWAS catalog)¹. Три из них (*FIRRM*, *KIFAP3*, *SELE*) подробно рассмотрены выше; ген *SELL* кодирует L-селектин, способствующий, как и E-селектин, роллингу лейкоцитов (GeneCard, <https://www.genecards.org/>); ген *SCYL3* кодирует псевдокиназу, тоже играющую роль в адгезии и миграции клеток (GeneCard, <https://www.genecards.org/>). Ассоциации маркеров в регионе локализации этих пяти генов выявлены с различными биохимическими показателями крови, клеточным составом крови (*FIRRM*, *KIFAP3*, *SCYL3*, *SELE*, *SELL*), а также с боковым амиотрофическим склерозом и венозной тромбоэмболией (*FIRRM*, *KIFAP3*), сахарным диабетом 2-го типа (*FIRRM*, *SELL*) (см. Приложение). Хотелось подчеркнуть, что среди 64 SNP, ассоциированных по результатам GWAS с различными патологиями либо количественными признаками, не фигурируют ни маркеры, рассматриваемые в настоящем исследовании (rs5353, rs1534904, rs3917412), ни SNP, по результатам более ранних исследований ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (rs1805193, rs5361, rs5355).

Следует отметить, что проанализированные нами полиморфные варианты не изучались ранее при сердечно-сосудистых заболеваниях и вообще редко привлекались к ассоциативным исследованиям (отсутствует информация по этим маркерам в базах данных PubMed, DisGeNet,

¹ Приложение см. по адресу: <https://vavilovj-icg.ru/download/pict-2025-29/appx6.pdf>

GWAS Catalog). В доступной литературе найдено только одно исследование, в котором показан рискованный эффект генотипа GG rs3917412 по отношению к развитию рака толстой кишки (Custodio et al., 2014). В то же время, согласно геномным оценкам патогенности, которая отражает вероятность вовлеченности маркера в развитие многофакторной патологии (оценено по regBase (Zhang S. et al., 2019)), анализируемые варианты могут быть вовлечены в патологические процессы. Оценки онкогенности также указывают на вероятность «драйверного» эффекта (likely cancer driver) данных нуклеотидных замен для развития онкопатологии (информация ресурса VannoPortal).

Заключение

Механизм вовлеченности E-селектина в патогенез ИМпST не до конца понятен. С одной стороны, много биохимических данных указывает на его вовлеченность в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (Liao B. et al., 2016; Deng et al., 2017; Vargas-Alarcon et al., 2019; Ding et al., 2021), и прежде всего в развитие таких факторов риска ИБС, как атеросклероз и СД2 (Roldán et al., 2003; McEver, 2015; Qiu et al., 2019; Mathur et al., 2023). С другой стороны, вовлеченность белка в воспалительный ответ предполагает его участие в первую очередь в процессах восстановления после сердечно-сосудистого события и лишь опосредованно – в развитие предрасположенности к инфаркту миокарда (Ueno, 2012; Sandoval-Pinto et al., 2014; Srivastava et al., 2018). Выявленная в настоящем исследовании ассоциация rs5353 с ИМпST еще раз подтверждает вовлеченность гена *SELE* в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, проведенный анализ показывает наличие более обширного, чем один ген, региона, корегулируемого изученными нуклеотидными заменами. Не исключено, что опосредованно (через системы воспаления, иммунного ответа и репарации ДНК) весь этот регион генома может быть вовлечен в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы / References

Жито А.В., Юсупова А.О., Привалова Е.В., Хабарова Н.В., Беленков Ю.Н. Маркеры эндотелиальной дисфункции: E-селектин, эндотелин-1 и фактор фон Виллебранда у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе, в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(6):892-899. doi 10.20996/1819-6446-2019-15-6-892-899 [Zhito A.V., Iusupova A.O., Privalova E.V., Khabarova N.V., Belenkov Y.N. Markers of endothelial dysfunction: E-selectin, endothelin-1 and von Willebrand factor in patients with coronary heart disease, including in combination with type 2 diabetes mellitus. *Ratsionalnaya Farmakoterapia v Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol*. 2019;15(6):892-899. doi 10.20996/1819-6446-2019-15-6-892-899 (in Russian)]

Калинин Р.Е., Короткова Н.В., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Рябов А.Н. Селектины и их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(4):617-627. doi 10.17816/KMJ2022-617 [Kalinin R.E., Korotkova N.V., Suchkov I.A., Mzhavanadze N.D., Ryabkov A.N. Selectins and their involvement in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Kazan Med J*. 2022;103(4):617-627. doi 10.17816/KMJ2022-617]

Качковский М.А., Рагозина Е.Ю. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное со-

стояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(6):690-697

[Kachkovsky M.A., Ragozina E.Yu. Assessment of systemic inflammatory reaction in acute myocardial infarction: status update on the problem. *Ratsionalnaya Farmakoterapia v Kardiologii = Ration Pharmacother Cardiol*. 2013;9(6):690-697 (in Russian)]

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251-310. doi 10.15829/1560-4071-2020-4103

[2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rossiskiy Kardiologicheskij Zhurnal = Russ J Cardiol*. 2020;25(11):251-310. doi 10.15829/1560-4071-2020-4103 (in Russian)]

Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005;21(2):263-265. doi 10.1093/bioinformatics/bth457

Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):191-203. doi 10.1016/s0021-9150(03)00097-2

Calder P.C., Ahluwalia N., Albers R., Bosco N., Bourdet-Sicard R., Haller D., Holgate S.T., Jönsson L.S., Latulippe M.E., Marcos A., Moreines J., M'Rini C., Müller M., Pawelec G., van Neerven R.J., Watzl B., Zhao J. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013;109(Suppl.1):S1-S34. doi 10.1017/S0007114512005119

Caron B., Luo Y., Rausell A. NCBoost classifies pathogenic non-coding variants in Mendelian diseases through supervised learning on purifying selection signals in humans. *Genome Biol*. 2019;20(1):32. doi 10.1186/s13059-019-1634-2

Cid M.C., Cebrián M., FontC., Coll-Vinent B., Hernández-Rodríguez J., Esparza J., Urbano-Márquez A., Grau J.M. Cell adhesion molecules in the development of inflammatory infiltrates in giant cell arteritis: inflammation-induced angiogenesis as the preferential site of leukocyte-endothelial cell interactions. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):184-194. doi 10.1002/1529-0131(200001)43:1<184::AID-ANR23>3.0.CO;2-N

Custodio A., Moreno-Rubio J., Aparicio J., Gallego-Plazas J., Yaya R., Maurel J., Rodríguez-Salas N., Burgos E., Ramos D., Calatrava A., Andrada E., Díaz-López E., Sánchez A., Madero R., Cejas P., Feliu J. Pharmacogenetic predictors of outcome in patients with stage II and III colon cancer treated with oxaliplatin and fluoropyrimidine-based adjuvant chemotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(9):2226-2237. doi 10.1158/1535-7163.MCT-13-1109

Deng M.H., Lin C.W., Sun Y.N., Zeng X.L., Wen F. Role of E-selectin for diagnosing myocardial injury in paediatric patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(1):49-54. doi 10.1177/0004563216631570

Ding G., Wang J., Liu K., Huang B., Deng W., He T. Association of E-selectin gene rs5361 polymorphism with ischemic stroke susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2021;131(5):511-517. doi 10.1080/00207454.2020.1750385

Habas K., Shang L. Alterations in intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in human endothelial cells. *Tissue Cell*. 2018;54:139-143. doi 10.1016/j.tice.2018.09.002

Lampsas S., Tsaplaris P., Pantelidis P., Oikonomou E., Marinos G., Charalambous G., Souvaliotis N., Mystakidi V.C., Goliopoulou A., Katsianos E., Siasos G., Vavuranakis M.A., Tsioufis C., Vavuranakis M., Tousoulis D. The role of endothelial related circulating biomarkers in COVID-19. A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2022;29(21):3790-3805. doi 10.2174/0929867328666211026124033

Liao B., Chen K., Xiong W., Chen R., Mai A., Xu Z., Dong S. Relationship of *SELE* A561C and G98T variants with the susceptibility to CAD. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e1255. doi 10.1097/MD.0000000000001255

- Liao Y., Wang J., Jaehnig E.J., Shi Z., Zhang B. WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W199-W205. doi 10.1093/nar/gkz401
- Lorenzon P., Vecile E., Nardon E., Ferrero E., Harlan J.M., Tedesco F., Dobrina A. Endothelial cell E- and P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 function as signaling receptors. *J Cell Biol.* 1998; 142(5):1381-1391. doi 10.1083/jcb.142.5.1381
- Mallik S., Majumder P.P. A two-step genetic study on quantitative precursors of coronary artery disease in a homogeneous Indian population: case-control association discovery and validation by transmission-disequilibrium test. *J Biosci.* 2011;36(5):857-868. doi 10.1007/s12038-011-9148-4
- Mangoni A.A., Zinellu A. A systematic review and meta-analysis of circulating adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Inflamm Res.* 2024;73(3):305-327. doi 10.1007/s00011-023-01837-6
- Mathur R., Ahmid Z., Ashor A.W., Shannon O., Stephan B.C.M., Siervo M. Effects of dietary-based weight loss interventions on biomarkers of endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2023;77(10):927-940. doi 10.1038/s41430-023-01307-6
- Mazouzi A., Moser S.C., Abascal F., van den Broek B., Del Castillo Velasco-Herrera M., van der Heijden I., Hekkelman M., Drenth A.P., van der Burg E., Kroese L.J., Jalink K., Adams D.J., Jonkers J., Brummelkamp T.R. FRRM/C1orf112 mediates resolution of homologous recombination intermediates in response to DNA interstrand crosslinks. *Sci Adv.* 2023;9(22):eadf4409. doi 10.1126/sciadv.adf4409
- McEver R.P. Selectins: initiators of leucocyte adhesion and signalling at the vascular wall. *Cardiovasc Res.* 2015;107(3):331-339. doi 10.1093/cvr/cvv154
- Oughtred R., Rust J., Chang C., Breikreutz B.J., Stark C., Willems A., Boucher L., Leung G., Kolas N., Zhang F., Dolma S., Coulomb-Huntington J., Chatr-Aryamontri A., Dolinski K., Tyers M. The BioGRID database: a comprehensive biomedical resource of curated protein, genetic, and chemical interactions. *Protein Sci.* 2021; 30(1):187-200. doi 10.1002/pro.3978
- Pinedo-Carpio E., Dessapt J., Beneyton A., Sacre L., Bérubé M.A., Vil- lot R., Lavoie E.G., Coulombe Y., Blondeau A., Boulais J., Malina A., Luo V.M., Lazaratos A.M., Côté J.F., Mallette F.A., Guarné A., Masson J.Y., Fradet-Turcotte A., Orthwein A. FRRM cooperates with FIGNL1 to promote RAD51 disassembly during DNA repair. *Sci Adv.* 2023;9(32):eadf4082. doi 10.1126/sciadv.adf4082
- Pollard K.S., Hubisz M.J., Rosenbloom K.R., Siepel A. Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies. *Genome Res.* 2010;20(1):110-121. doi 10.1101/gr.097857.109
- Pruenster M., Immler R., Roth J., Kuchler T., Bromberger T., Napoli M., Nussbaumer K., Rohwedder I., Wackerbarth L.M., Piantoni C., Hennis K., Fink D., Kallabis S., Schroll T., Masgrau-Alsina S., Budke A., Liu W., Vestweber D., Wahl-Schott C., Roth J., Meissner F., Moser M., Vogl T., Hornung V., Broz P., Sperandio M. E-selectin-mediated rapid NLRP3 inflammasome activation regulates S100A8/S100A9 release from neutrophils via transient gasdermin D pore formation. *Nat Immunol.* 2023;24(12):2021-2031. doi 10.1038/s41590-023-01656-1
- Qin L., Zhao P., Liu Z., Chang P. Associations SELE gene haplotype variant and hypertension in Mongolian and Han populations. *Intern Med.* 2015;54(3):287-293. doi 10.2169/internalmedicine.54.2797
- Qiu S., Cai X., Liu J., Yang B., Zügel M., Steinacker J.M., Sun Z., Schumann U. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2019;287:147-154. doi 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.908
- Roldán V., Marín F., Lip G.Y., Blann A.D. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thromb Haemost.* 2003;90(6):1007-1020. doi 10.1160/TH02-09-0083
- Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *Cold Spring Harbor Protocols.* 2006; 2006(1):pdb.prot4455. doi 10.1101/pdb.prot4455
- Sandoval-Pinto E., Padilla-Gutiérrez J.R., Valdes-Alvarado E., Garcia-González I.J., Valdez-Haro A., Muñoz-Valle J.F., Flores-Salinas H.E., Rivas F., Valle Y. Assessment of the E-selectin rs5361 (561A>C) polymorphism and soluble protein concentration in acute coronary syndrome: association with circulating levels. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:158367. doi 10.1155/2014/158367
- Shirakawa T., Ikeda K., Nishimura S., Kuniba H., Nakashima K., Motomura H., Mizuno Y., Zaitu M., Nakazato M., Maeda T., Hama-saki Y., Hara T., Moriuchi H. Lack of an association between E-selectin gene polymorphisms and risk of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2012;54(4):455-460. doi 10.1111/j.1442-200X.2012.03608.x
- Silva M., Videira P.A., Sackstein R. E-selectin ligands in the human mononuclear phagocyte system: implications for infection, inflammation, and immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;8:1878. doi 10.3389/fimmu.2017.01878
- Srivastava K., Chandra S., Narang R., Bhatia J., Saluja D. E-selectin gene in essential hypertension: a case-control study. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(1):e12868. doi 10.1111/eci.12868
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264. doi 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
- Tischler J.D., Tsuchida H., Bosire R., Oda T.T., Park A., Adeyemi R.O. FLIP(C1orf112)-FIGNL1 complex regulates RAD51 chromatin association to promote viability after replication stress. *Nat Commun.* 2024;15(1):866. doi 10.1038/s41467-024-45139-9
- Ueno T. E-selectin gene and essential hypertension. *Hypertens Res.* 2012;35(4):380. doi 10.1038/hr.2011.223
- Uy G.L., DeAngelo D.J., Lozier J.N., Fisher D.M., Jonas B.A., Mag-nani J.L., Becker P.S., Lazarus H.M., Winkler I.G. Targeting hematologic malignancies by inhibiting E-selectin: a sweet spot for AML therapy? *Blood Rev.* 2024;65:101184. doi 10.1016/j.blre.2024.101184
- Vargas-Alarcon G., Perez-Mendez O., Herrera-Maya G., Posadas-Romero J., Posadas-Sanchez R., Ramirez-Bello J., Escobedo G., Fragoso C.M. The rs1805193, rs5361, and rs5355 single nucleotide polymorphisms in the *E-selectin* gene (*SEL-E*) are associated with subclinical atherosclerosis: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study. *Immunobiology.* 2019;224(1):10-14. doi 10.1016/j.imbio.2018.11.003
- Vestweber D., Blanks J.E. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. *Physiol Rev.* 1999;79(1):181-213. doi 10.1152/physrev.1999.79.1.181
- Vy H.M., Kim Y. A composite-likelihood method for detecting incomplete selective sweep from population genomic data. *Genetics.* 2015;200(2):633-649. doi 10.1534/genetics.115.175380
- Wang K., Lei L., Li G., Lan Y., Wang W., Zhu J., Liu Q., Ren L., Wu S. Association between ambient particulate air pollution and soluble biomarkers of endothelial function: a meta-analysis. *Toxics.* 2024; 12(1):76. doi 10.3390/toxics12010076
- Wang N., Chintala S.K., Fini M.E., Schuman J.S. Activation of a tissue-specific stress response in the aqueous outflow pathway of the eye defines the glaucoma disease phenotype. *Nat Med.* 2001;7(3):304-309. doi 10.1038/85446
- Wang X., Zhang J., Du X., Song M., Jia C., Liu H. Association of A561C and G98T polymorphisms in E-selectin gene with coronary artery disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(11):e79301. doi 10.1371/journal.pone.0079301
- Wang Z., Xu Y., Chen S., Wang L., Ding H., Lu G., Wang D., Zhai Z., Duan J., Zhang W. A common missense single nucleotide polymorphism in the E-selectin gene is significantly associated with essential hypertension in the Han population but only weakly associated in the Uygur population. *Hypertens Res.* 2012;35(4):413-417. doi 10.1038/hr.2011.204

- Wenzel K., Felix S., Kleber F.X., Brachold R., Menke T., Schattke S., Schulte K.L., Gläser C., Rohde K., Baumann G., Speer A. E-selectin polymorphism and atherosclerosis: an association study. *Hum Mol Genet.* 1994;3(11):1935-1937. doi 10.1093/hmg/3.11.1935
- Xu L., Ali M., Duan W., Yuan X., Garba F., Mullen M., Sun B., Poser I., Duan H., Lu J., Tian R., Ge Y., Chu L., Pan W., Wang D., Hyman A., Green H., Li L., Dou Z., Liu D., Liu X., Yao X. Feedback control of PLK1 by Apol1 ensures accurate chromosome segregation. *Cell Rep.* 2021;36(2):109343. doi 10.1016/j.celrep.2021.109343
- Yoshida M., Takano Y., Sasaoka T., Izumi T., Kimura A. E-selectin polymorphism associated with myocardial infarction causes enhanced leukocyte-endothelial interactions under flow conditions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):783-788. doi 10.1161/01.ATV.0000067427.40133.59
- Zak I., Sarecka B., Krauze J. Synergistic effects between 561A > C and 98G > T polymorphisms of E-selectin gene and hypercholesterolemia in determining the susceptibility to coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2008;23(4):257-263. doi 10.1007/s00380-008-1040-2
- Zerbino D.R., Achuthan P., Akanni W., Amode M.R., Barrell D., Bhai J., Billis K., ... Trevanion S.J., Aken B.L., Cunningham F., Yates A., Flicek P. Ensembl 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D754-D761. doi 10.1093/nar/gkx1098
- Zhang N., Aiyasiding X., Li W.J., Liao H.H., Tang Q.Z. Neutrophil degranulation and myocardial infarction. *Cell Commun Signal.* 2022; 20(1):50. doi 10.1186/s12964-022-00824-4
- Zhang S., He Y., Liu H., Zhai H., Huang D., Yi X., Dong X., Wang Z., Zhao K., Zhou Y., Wang J., Yao H., Xu H., Yang Z., Sham P.C., Chen K., Li M.J. regBase: whole genome base-wise aggregation and functional prediction for human non-coding regulatory variants. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(21):e134. doi 10.1093/nar/gkz774
- Zhao D.X., Feng J., Cong S.Y., Zhang W. Association of E-selectin gene polymorphisms with ischemic stroke in a Chinese Han population. *J Neurosci Res.* 2012;90(9):1782-1787. doi 10.1002/jnr.23075
- Zheng F., Chevalier J.A., Zhang L.Q., Virgil D., Ye S.Q., Kwitovich P.O. An HphI polymorphism in the E-selectin gene is associated with premature coronary artery disease. *Clin Genet.* 2001; 59(1):58-64. doi 10.1034/j.1399-0004.2001.590110.x

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 27.08.2024. После доработки 18.10.2024. Принята к публикации 21.10.2024.