Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия
2022, Т. 15, №3, с. 221–227
https://doi.org/10.17116/kardio202215031221

Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery
2022, vol. 15, No. 3, pp. 221–227
https://doi.org/10.17116/kardio202215031221

Роль полиморфизма генов, задействованных в атерогенезе, в формировании стабильной ишемической болезни сердца

© А.В. ПОНАСЕНКО, М.В. ХУТОРНАЯ, А.В. ЦЕПОКИНА, М.Ю. СИНИЦКИЙ, О.Л. БАРБАРАШ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить роль полиморфизма генов клеточной адгезии *SELE*, *SELP* и *SELPLG*, гена эндотелина *EDN1* и эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* в формировании индивидуального риска ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включены 560 пациентов, из них 260 — пациенты со стабильной ИБС, 300 больных — условно здоровые доноры. Средний возраст больных в группе исследования составил 58 лет, в группе контроля — 53 года.

Результаты. Установлены протективные (генотип C/A гена *SELE* rs1805193) и рисковые (генотип G/T гена *EDN1* rs5370 и генотип T/T гена *NOS3* rs1799983) варианты в отношении развития ИБС. Кроме того, был обнаружен гаплотип AGCT генов *EDN1* и *NOS3* (rs3087459-rs5370-rs2070744-rs1799983), ассоциированный с двукратным увеличением риска развития данной патологии. Установлено, что носители генотипов T/T и G/G полиморфного варианта rs6136 гена *SELP* имеют более высокие уровни растворимой формы P-селектина по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа G/T.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, E-селектин, P-селектин, эндотелин, эндотелиальная синтаза азота, SELE, SELP, NOS3, EDN1.*

Информация об авторах:
Понасенко А.В. — https://orcid.org/0000-0002-3002-2863
Хуторная М.В. — https://orcid.org/0000-0002-9714-4080
Цепокина А.В. — https://orcid.org/0000-0002-4467-8732
Синицкий М.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-4824-2418
Барбараш О.Л. — https://orcid.org/0000-0002-4642-3610
Автор, ответственный за переписку: Цепокина А.В. — e-mail: cepoav1991@gmail.com

Как цитировать:
Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепокина А.В., Синицкий М.Ю., Барбараш О.Л. Роль полиморфизма генов, задействованных в атерогенезе, в формировании стабильной ишемической болезни сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2022;15(3):221–227. https://doi.org/10.17116/kardio202215031221

The role of polymorphism of genes related to atherogenesis in development of stable coronary artery disease

© A.V. PONASENKO, M.V. KHUTORNAYA, A.V. TSEPOKINA, M.YU. SINITSKY, O.L. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Objective. To study the role of polymorphisms of cell adhesion genes *SELE*, *SELP*, *SELPLG*, endothelin *EDN1* gene and endothelial nitric oxide synthase *NOS3* gene in individual risk of coronary artery disease.

Material and methods. The study enrolled 560 patients including 260 ones with stable coronary artery disease and 300 healthy donors. Mean age of patients in both groups was 58 and 53 years, respectively.

Results. Protective (C/A genotype in the *SELE* rs1805193 gene) and risk (G/T genotype in the *EDN1* rs5370 gene and T/T genotype in the *NOS3* rs1799983 gene) variants were discovered. In addition, we observed the AGCT haplotype of the *EDN1* and *NOS3* genes (rs3087459-rs5370-rs2070744-rs1799983) associated with a 2-fold increased risk of coronary artery disease. It was found that carriers of the T/T and G/G genotypes in the *SELP* rs6136 gene are characterized by higher levels of soluble form of P-selectin compared to carriers of the heterozygous G/T genotype.

Keywords: *coronary artery disease, atherosclerosis, E-selectin, P-selectin, endothelin, endothelial nitric oxide synthase, SELE, SELP, NOS3, EDN1.*

Information about the authors:
Ponasenko A.V. — https://orcid.org/0000-0002-3002-2863
Khutornaya M.V. — https://orcid.org/0000-0002-9714-4080
Tsepokina A.V. — https://orcid.org/0000-0002-4467-8732

Sinitsky M.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-4824-2418
Barbarash O.L. — https://orcid.org/0000-0002-4642-3610
Corresponding author: Tsepokina A.V. — e-mail: cepoav1991@gmail.com

To cite this article:
Ponasenko AV, Khutornaya MV, Tsepokina AV, Sinitsky MYu, Barbarash OL. The role of polymorphism of genes related to atherogenesis in development of stable coronary artery disease. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2022;15(3):221–227. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/kardio202215031221

Введение

Болезни сердечно-сосудистой системы являются одной из ведущих причин смертности населения. Среди них на атеросклероз приходится 28,6% смертности у женщин и 26,5% у мужчин. В основную группу риска, как правило, входят женщины в возрасте от 70 лет и мужчины старше 60 лет [1]. Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) и лежащий в ее основе атеросклероз коронарных артерий [2].

Изучение причин атеросклероза на сегодняшний день — одно из наиболее распространенных направлений научных исследований по всему миру. Известно, что атеросклеротическое повреждение имеет многофакторную природу и сопровождается каскадом процессов, контроль за которыми осуществляется на генетическом уровне. Согласно современным представлениям о причинах развития атеросклероза, принято выделять три основные теории: эндотелиальная дисфункция, нарушения липидного обмена и теория воспаления [3].

Известно, что повреждение эндотелиального слоя сопровождается активной экспрессией различного рода молекул [4]. К таким молекулам относятся E- и P-селектины, VCAM, ICAM и другие. Помимо общепринятых факторов риска развития атеросклероза на настоящий момент большое внимание уделяется генетическому компоненту. Накопленные литературные данные свидетельствуют о значительной роли селектинов в атерогенезе [4—7]. Помимо селектинов в атерогенезе также участвует эндотелиальная NO-синтаза, катализирующая реакцию образования окиси азота (NO) из L-аргинина, играющая важную роль в регуляции тонуса кровеносных сосудов, работы гладкомышечной мускулатуры сосудистой стенки, процессе тромбообразования и атерогенеза и кодирующаяся геном *NOS3*. Четко прослеживается связь между уровнем NO в организме и выраженностью окислительного стресса при сосудистой патологии [8]. Кроме того, недавно была показана роль сосудосуживающего пептида эндотелина (кодируемого геном *EDN1*), играющего ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов, в патогенезе ИБС [9].

На основании вышеизложенного можно предположить, что изменчивость структуры генных локусов, кодирующих белки молекул клеточной адгезии, NO-синтазы и эндотелина, может оказывать влияние на активацию эндотелия, выраженность воспалительного ответа в эндотелии сосудов и увеличивать риски развития и скорости прогрессирования атеросклероза и ИБС.

Таким образом, целью данной работы явилось изучение влияния генетического полиморфизма в генах клеточной адгезии *SELE*, *SELP* и *SELPLG*, гене эндотелина *EDN1* и эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* на риск развития стабильной ИБС.

Материал и методы

Проведенное исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) и одобрено локальным этическим комитетом. В исследование включены 560 пациентов, из них 260 больных со стабильной ИБС и 300 условно здоровых доноров. Средний возраст больных в группе исследования составил 58 лет, в группе контроля — 53 года.

У всех участников исследования проводили забор венозной крови из локтевой вены в пробирку с К3ЭДТА для дальнейшего выделения геномной ДНК методом фенол-хлороформной экстракции. Помимо этого также проводили сбор крови в пробирку с активатором свертывания для определения сывороточных белков методом твердофазного иммуноферментного анализа. Все полученные образцы были промаркированы и сохранены при низкой температуре до момента исследования.

Для исследования выбраны 8 полиморфных вариантов пяти генов: *SELE* (rs5361, rs1805193), *SELP* (rs6136), *SELPLG* (rs2228315), *EDN1* (rs3087459, rs5370), *NOS3* (rs2070744, rs1799989). Их характеристики представлены в **табл. 1**.

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции с учетом результатов в режиме реального

Таблица 1. **Характеристика генов, включенных в исследование**

Table 1. **Characteristics of study genes**

SNP	Нуклеотидная замена	Хромосомная позиция	Функциональное значение
SELE			
rs5361	T>G	1:169731919	Missense Variant
rs1805193	C>A	1:169733631	5 Prime UTR Variant
SELP			
rs6136	T>G	1:169594713	Missense Variant
SELPLG			
rs2228315	C>T	12:108624122	Missense Variant
EDN1			
rs3087459	A>C	6:12289406	Intron Variant
rs5370	G>T	6:12296022	Missense Variant
NOS3			
rs2070744	C>T	7:150992991	Intron Variant
rs1799983	G>T	7:150999023	Missense Variant

времени по технологии TaqMan с использованием прибора ViiA 7 (LifeTechnologies, США). Для оценки контроля качества проведенного молекулярно-генетического анализа были отобраны контрольные образцы с известными генотипами, 10% образцов генотипировали повторно.

Количественное содержание в сыворотке крови определяли при помощи коммерческих наборов sE-selectin (кат. номер BMS205), sP-selectin (кат. номер BMS219-4), Endothelin (кат. номер DET100) и eNOS (кат. номер DY950-05) для научных исследований в соответствии с протоколом производителя и с детекцией результатов по оптической плотности на приборе Multiskan Sky Microplate Spectrophotometer (Thermo Scientific, США).

Для статистической обработки полученных результатов использовали программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США) и SNPstats. Проверку на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Сравнение значений признака в разных группах осуществляли с помощью непараметрических критериев Манна—Уитни и Краскела—Уоллиса. Для оценки различия в частотах качественных и номинальных данных использовали тест χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Количественные данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки риска вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Анализ ассоциаций генотипов с предрасположенностью к развитию стабильной ИБС

Распределение частот генотипов исследуемых полиморфных вариантов соответствовало равновесию Харди—Вайнберга. Сравнительный анализ встречаемости генотипов и их ассоциации с предрасположенностью к развитию ИБС показал несколько статистически значимых различий. Так, показано, что гетерозиготный генотип C/A полиморфного варианта rs1805193 гена *SELE*, кодирующий молекулу E-селектина, встречался чаще в группе контроля по сравнению с группой исследования и обладал протективным эффектом (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,34—0,91) в от-

Таблица 2. **Частота встречаемости генотипов исследуемых полиморфных вариантов**

Table 2. **Incidence of various genotypes of polymorphic variants**

Ген	Пациенты с ИБС	Контрольная группа	ОШ (95% ДИ)	*p*-критерий	HWE
SELE rs5361					
T/T	226 (87,3%)	248 (82,7%)	1,00	0,3	0,19
G/T	31 (12%)	48 (16%)	0,71 (0,44—1,15)		
G/G	2 (0,8%)	4 (1,3%)	0,55 (0,10—3,02)		
SELE rs1805193					
C/C	228 (88%)	242 (80,7%)	1,00	0,019	0,56
C/A	29 (11,2%)	55 (18,3%)	0,56 (0,34—0,91)*		
A/A	2 (0,8%)	3 (1%)	0,71 (0,12—4,27)		
SELP rs6136					
T/T	207 (79,9%)	235 (78,3%)	1,00	0,9	0,95
G/T	49 (18,9%)	61 (20,3%)	0,91 (0,60—1,39)		
G/G	3 (1,2%)	4 (1,3%)	0,85 (0,19—3,85)		
SELPLG rs2228315					
C/C	230 (88,8%)	268 (89,3%)	1,00	0,98	0,10
C/T	27 (10,4%)	30 (10%)	1,05 (0,61—1,82)		
T/T	2 (0,8%)	2 (0,7%)	1,17 (0,16—8,34)		
EDN1 rs3087459					
A/A	171 (66%)	220 (73,3%)	1,00	0,15	0,80
A/C	80 (30,9%)	74 (24,7%)	1,47 (0,96—2,25)		
C/C	8 (3,1%)	6 (2%)	1,75 (0,52—5,86)		
EDN rs5370					
G/G	153 (59,1%)	221 (73,7%)	1,00	0,011	0,21
G/T	95 (36,7%)	66 (22%)	1,90 (1,24—2,91)*		
T/T	11 (4,2%)	13 (4,3%)	1,19 (0,47—2,98)		
NOS3 rs2070744					
T/T	111 (42,9%)	107 (35,7%)	1,00	0,067	0,17
C/T	101 (39%)	149 (49,7%)	0,71 (0,47—1,08)		
C/C	47 (18,1%)	44 (14,7%)	1,30 (0,74—2,28)		
NOS3 rs1799983					
G/G	99 (38,2%)	174 (58%)	1,00	0,0001	0,01
G/T	112 (43,2%)	106 (35,3%)	1,97 (1,30—2,98)*		
T/T	48 (18,5%)	20 (6,7%)	4,00 (2,10—7,62)*		

Примечание. * — достоверные различия по сравнению с контролем ($p<0,05$).

Таблица 3. **Анализ ассоциаций гаплотипов полиморфных вариантов генов *SELE, SELP* и *SELPLG* и риска развития ИБС**
Table 3. **Analysis of associations of haplotypes of polymorphic variants of the *SELE, SELP*, and *SELPLG* genes and risk of coronary artery disease**

№ п/п	rs5361	rs1805193	rs6136	rs2228315	Частота встречаемости, %	ОШ (95% ДИ)	*p*-критерий
1	T	C	T	C	0,77	1,00	—
2	T	C	G	C	0,09	0,85 (0,55—1,30)	0,45
3	G	A	T	C	0,06	0,69 (0,41—1,18)	0,18
4	T	C	T	T	0,04	0,99 (0,50—1,94)	0,97
5	T	C	G	T	0,01	1,53 (0,38—6,12)	0,54

Примечание. * — достоверные различия по сравнению с контролем (p<0,05).

Таблица 4. **Анализ ассоциаций гаплотипов полиморфных вариантов генов *EDN* и *NOS3* и риска развития ИБС**
Table 4. **Analysis of associations of haplotype of polymorphic variants of the *EDN* and *NOS3* genes and risk of coronary artery disease**

№ п/п	rs3087459	rs5370	rs2070744	rs1799983	Частота встречаемости, %	ОШ (95% ДИ)	*p*-критерий
1	A	G	T	G	0,35	1,00	—
2	A	G	C	G	0,19	0,38 (0,22—0,65)	0,001*
3	A	G	T	T	0,13	0,89 (0,51—1,55)	0,69
4	A	G	C	T	0,11	2,09 (1,21—3,62)	0,01*
5	C	T	T	G	0,06	0,82 (0,40—1,67)	0,58
6	C	T	C	T	0,04	2,94 (1,00—8,65)	0,05
7	A	T	T	G	0,03	0,93 (0,36—2,40)	0,88
8	C	T	C	G	0,02	2,55 (0,57—11,29)	0,22
9	C	T	T	T	0,02	2,67 (0,38—18,84)	0,32
10	C	G	T	G	0,01	0,10 (0,00—4,35)	0,23
11	A	T	T	T	0,01	0,55 (0,11—2,73)	0,46

Примечание. * — достоверные различия по сравнению с контролем (p<0,05).

ношении развития ИБС. Кроме этого, получены две ассоциации, увеличивающие риск развития ИБС. Одна из них получена для гетерозиготного генотипа G/T полиморфизма rs5370 *EDN1* (ОШ 1,90; 95% ДИ 1,24—2,91), который повышает предрасположенность к развитию ИБС практически в два раза. Еще одна взаимосвязь получена для гена *NOS3* и его полиморфного варианта rs1799983. Для данного варианта установлено, что гомозиготный генотип T/T встречался в группе исследования практически в два раза чаще, увеличивая риск ИБС в 4 раза (ОШ 4,00; 95% ДИ 2,10—7,62). С другими полиморфными вариантами статистически значимых различий не было получено **(табл. 2)**.

Кроме проведенного анализа по сравнению отдельных генотипов с предрасположенностью к развитию ИБС мы оценили вклад гаплотипов генов *SELE*, *SELP* и *SELPLG* и их взаимосвязь с риском развития ИБС **(табл. 3)**. Анализ ассоциаций гаплотипов полиморфных вариантов генов *SELE*, *SELP* и *SELPLG* не показал статистически значимых различий.

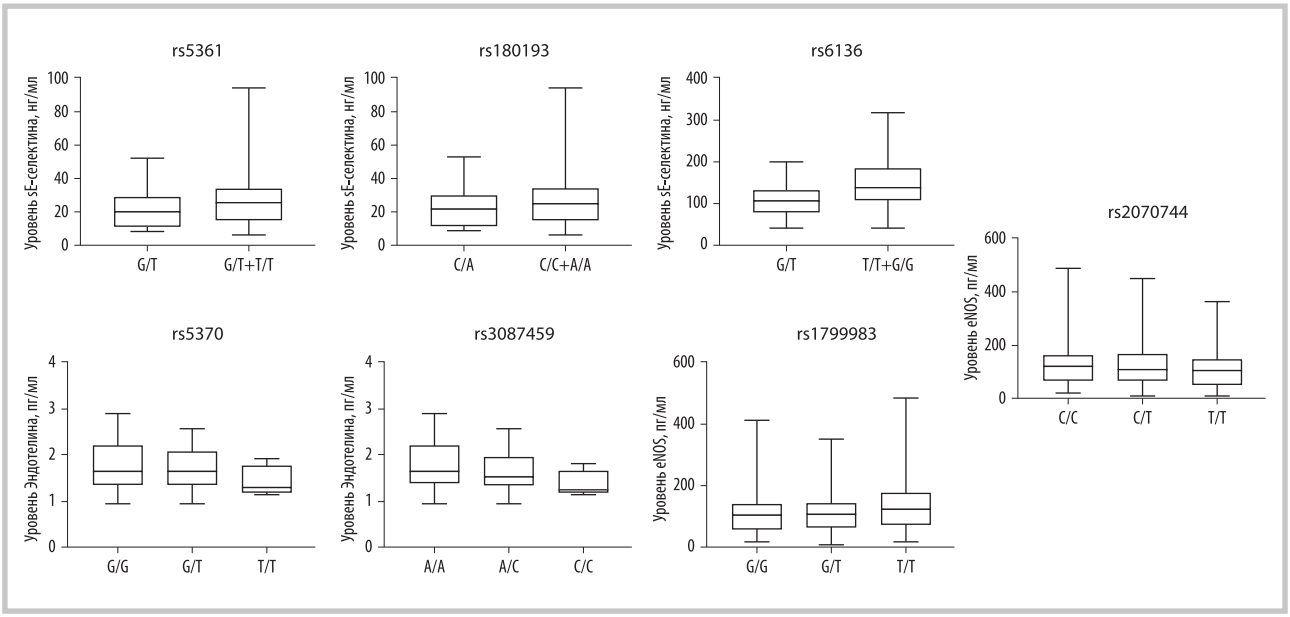
Результаты, полученные при сравнении гаплотипов полиморфных вариантов генов *EDN* и *NOS3,* позволили выявить один гаплотип — AGCT (rs3087459-rs5370-rs2070744-rs1799983), увеличивающий предрасположенность к ИБС в 2 раза (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,21—3,62) **(табл. 4)**.

Предполагается, что генетическая составляющая может влиять на сывороточные уровни циркулирующих белков. Для проверки данной гипотезы был проведен сравнительный анализ концентраций растворимых форм Е-селектина, Р-селектина, эндотелина и эндотелиальной синтазы азота (eNOS) с носительством аллелей исследуемых полиморфных вариантов у пациентов с ИБС **(рисунок)**. Анализ данных показал, что носители гомозиготных генотипов T/T и G/G полиморфного варианта rs6136 *SELP* имеют более высокие уровни растворимой формы Р-селектина (136,4 [106,8; 184,2] нг/мл) по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа G/T (104,8 [77,8—130,9] нг/мл) (p=0,02). Однако с остальными полиморфными вариантами статистически значимых результатов не получено.

Обсуждение

Основными молекулами клеточной адгезии являются Р-селектин и Е-селектин, которые непосредственно связаны с процессом воспаления сосудов различной локализации. К поверхностным маркерам относится Е-селектин [4], тогда как Р-селектин усиливает прокоагулянтную активность и активацию лейкоцитарных интегринов [10]. Учитывая это, можно сказать, что белки молекул адгезии потенциально являются активаторами атеросклеротического процесса на ранних стадиях.

Е-селектин — белок, кодируемый геном *SELE*, экспрессия которого наблюдается, как правило, в активированных эндотелиальных клетках. Данный белок способствует связыванию и адгезии лейкоцитов на эндотелиальных клетках. Е-селектин также участвует в миграции лейкоцитов путем активации внутриклеточных сигнальных путей. Для его экспрессии требуется активация промотора. Трансляция данного белка в эндотелиальных клетках сопровождается



Сывороточная концентрация изученных молекул в зависимости и носительства конкретных генотипов.
Serum concentration of various molecules depending on the carriage of specific genotypes.

его модификацией с добавлением олигосахаридов. Затем Е-селектин перемещается непосредственно от комплекса Гольджи к поверхности клетки. Е-селектин удаляется с поверхности эндотелиальных клеток путем эндоцитоза [11]. *SELE* ассоциирован с такими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, как артериальная гипертензия [12], инфаркт миокарда [13], атеросклероз [14].

Белок Р-селектин имеет размер 140 кДа, хранится в α-гранулах тромбоцитов и тельцах Вайбеля—Паладе эндотелиальных клеток. Этот белок перераспределяется на плазматическую мембрану во время активации и дегрануляции тромбоцитов и опосредует взаимодействие активированных эндотелиальных клеток или тромбоцитов с лейкоцитами. Кодируется геном *SELP*. Последний ассоциирован с такими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, как хроническая сердечная недостаточность [15], атеросклероз [16], инфаркт миокарда [17].

Ген *SELPLG* (лиганд Р-селектина) кодирует гликопротеин, который функционирует как контррецептор для молекул клеточной адгезии P, E и L-селектинов, экспрессирующихся на миелоидных клетках и стимулированных Т-лимфоцитах. Данный протеин играет важную роль в воспалении из-за способности связывать лейкоциты с активированными тромбоцитами или эндотелием, экспрессирующим данные селектины.

Значение вариабельности генов молекул клеточной адгезии в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, подтверждается в исследованиях, проводимых в разных странах мира. В одном из ранних метаанализов авторы исследовали значение полиморфизма *SELE* в патогенезе ИБС и инфаркта миокарда. Для исследования использовали следующие базы данных: PubMed, CISCOM, CINAHL, Web of Science, Google Scholar, EBSCO, Cochrane Library и CBM. Авторы систематизировали данные работ, опубликованных до 1 ноября 2013 г. Авторами рассмотрены в общей сложности 20 статей с описанием 6 полиморфных сайтов *SELE* (554 L/F, 98 G/T, 128 S/R, 2692G/A, 1901 C/T и 1856 A/G). Полученные данные дают основания предполагать, что полиморфизм *SELE* напрямую связан с повышением риска развития ИБС. При этом связи с риском инфаркта миокарда не подтвердились [18].

В другом анализе литературы авторами рассматривался Р-селектин как один из факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза. В ходе анализа было выяснено, что дефицит Р-селектина у мышей приводит к задержке рекрутирования нейтрофилов, а введение моноклональных антител к Р-селектину уменьшало адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, стимулированным тромбином и гистамином [19].

В исследовании, проведенном на территории Республики Адыгея на малой выборке — из 44 человек (из них 8 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, 9 с атеросклерозом периферических артерий и 10 условно здоровых доноров) без учета этнической принадлежности обследуемых, выполнено генотипирование полиморфных сайтов rs5361 *SELE* и rs6136 *SELP*. По итогам исследования установлено, что носительство гомозиготного генотипа и вариантного аллеля rs5361 *SELE* ассоциировано главным образом с атеросклерозом периферических артерий и в меньшей степени с атеросклерозом коронарных артерий. Носительство минорного аллеля G гена *SELP* (rs6136) сопряжено с предрасположенностью к атеросклерозу периферических артерий и является молекулярно-генетическим предиктором сосудистых поражений головного мозга — ишемического и геморрагического инсульта. Авторы сделали вывод о наличии связи между отдельными вариациями в полиморфных сайтах с атерогенезом и возможности их использования для донозологической диагностики атеросклероза у жителей Республики Адыгея [20].

В другом исследовании, проведенном на выборке из 208 пациентов и 300 условно здоровых жителей крупного промышленного региона Западной Сибири (Кемеров-

ская область), изучали гены *EDN1* (rs3087459, rs5370), *SELE* (rs1805193, rs5361), *SELP* (rs6136) и *SELPLG* (rs2228315). В результате проделанной работы было установлено отсутствие связи между носительством вариантных аллелей в исследуемых полиморфных сайтах и концентрацией соответствующих молекул адгезии в сыворотке крови обследованных лиц [21].

Недавно был проведен анализ ассоциации полиморфизмов гена *SELE* (G98T rs1805193, A561C rs5361, C1880T rs5355) с атеросклерозом с помощью логистического регрессионного анализа. Было обнаружено, что при кодоминантной, доминантной и аддитивной моделях наследования варианты G98T (rs1805193) и A561C (rs5361) ассоциировались с повышенным риском развития данной патологии. Также продемонстрирована ассоциация генотипа C/T rs5355 с повышенным риском атеросклероза по сравнению с генотипом C/C. Кроме того, гаплотип CT вариантов G98T и A561C был ассоциирован с повышенным риском развития атеросклероза, а гаплотип AG значительно реже встречался у людей с данной патологией [6].

В 2020 г. была также показана связь полиморфизма гена *SELP* с риском развития атеросклероза и ИБС [22].

Таким образом, имеющиеся данные о роли полиморфизма генов клеточной адгезии *SELE*, *SELP* и *SELPLG*, гена эндотелина *EDN1* и эндотелиальной синтазы оксида азота *NOS3* в формировании повышенного индивидуального риска развития ИБС достаточно противоречивы и варьируют в зависимости от исследуемой популяции, что обуславливает необходимость дополнительных исследований.

Заключение

В результате проведенного исследования установлены протективные (генотип C/A гена *SELE* rs1805193) и рисковые (генотип G/T гена *EDN1* rs5370 и генотип T/T гена *NOS3* rs1799983) варианты в отношении развития ИБС. Кроме того, был обнаружен гаплотип AGCT генов *EDN1* и *NOS3* (rs3087459-rs5370-rs2070744-rs1799983), ассоциированный с двукратным увеличением риска развития данной патологии. Установлено, что носители генотипов T/T и G/G полиморфного варианта rs6136 гена *SELP* имеют более высокие уровни растворимой формы P-селектина по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа G/T.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №0419-2022-0001.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сабгайда Т.П., Зубко А.В. Смертность населения российской федерации от сосудистых заболеваний хирургического профиля. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2016;5(51):1-12. Sabgayda TP, Zubko AV. Mortality from vascular surgical diseases in Russia. *Social Aspects of Population Health.* 2016;5(51):1-12. (In Russ.). https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-51-5-2
2. Сумин А.Н., Моськин М.Г., Безденежных А.В., Корок Е.В., Щеглова А.В. Влияние наличия мультифокального атеросклероза на качество жизни больных с ИБС. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014;1:36-41. Sumin AN, Moskin MG, Bezdenezhnykh AV, Korok EV, Shcheglova AV. Effect of multifocal atherosclerosis on the quality of life in patients with coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2014;(1):36-41. (In Russ.).
3. Schaftenaar F, Frodermann V, Kuiper J, Lutgens E. Atherosclerosis: the interplay between lipid and immune cells. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27(3):209-215. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000302
4. Hoefer IE, den Adel B, Daemen MJ. Biomechanical factors as triggers of vascular growth. *Cardiovasc Res.* 2013;99(2):276-283. https://doi.org/10.1093/cvr/cvt089
5. Ma S, Tian XY, Zhang Y, et al. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis. *Scientific reports.* 2016;6(1):1-11. https://doi.org/10.1038/srep22910
6. Wang K, Wang J, Pan X, et al. Association of plasma soluble CD40L and P-selectin with large-artery atherosclerosis stroke. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(4):4827-4832.
7. Vargas-Alarcon G, Perez-Mendez O, Herrera-Maya G, et al. 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(10):10-14. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.11.003
8. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology.* 2010;459(6):793-806. https://doi.org/10.1007/s00424-009-0767-7
9. Liang LL, Chen L, Zhou MY, et al. Genetic susceptibility of five tagSNPs in the endothelin-1 (*EDN1*) gene to coronary artery disease in a Chinese Han population. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):793-806. https://doi.org/10.1042/BSR20171320
10. Bielinski SJ, Berardi C, Decker PA, et al. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;240(1):3-9. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.036
11. Ley K. Adhesion Molecules: Function and Inhibition. *Die Deutsche Bibliothek.* 2007;311.
12. 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. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.2797
13. Gorący J, Kaczmarczyk M, Ciechanowicz A, et al. E-selectin gene haplotypes are associated with the risk of myocardial infarction. *Arch Med Sci.* 2019;15(5):1223-1231. https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84413
14. Малинин В.В., Дурнова А.О., Полякова В.О. Факторы роста и молекулы адгезии эндотелия сосудов как молекулярные мишени для создания пептидных лекарственных препаратов против атеросклероза. *Молекулярная медицина.* 2013;3:53-55. Malinin VV, Durnova AO, Polyakova VO. Growth factors and vascular adhesion molecules as targets for peptide drugs against atherosclerosis. *Molecular Medicine.* 2013;3:53-55. (In Russ.).

15. Сыволап В.В., Колесник М.Ю. Антитромбоцитарная терапия и хроническая сердечная недостаточность. *Внутренняя медицина*. 2007;6(6):35-40.
Syvolap VV, Kolesnik MYu. Antiplatelet therapy and chronic heart failure. *Internal Medicine.* 2007;6(6):35-40. (In Russ.).

16. Раскуражев А.А. Асимптомные стенозы внутренних сонных артерий: биомаркеры атерогенеза: Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2015:31.
Raskurazhev AA. *Asymptomatic stenosis of internal carotid arteries: biomarkers of atherogenesis:* Diss. ... kand. med. nauk. M. 2015:31. (In Russ.).

17. Nasibullin TR, Timasheva YR, Sadikova RI, et al. Genotype/allelic combinations as potential predictors of myocardial infarction. *Molecular Biology Reports.* 2016;43(1):11-16.
https://doi.org/10.1007/s11033-015-3933-3

18. Dong ZQ, Wu XJ, Lu QH. Correlations of SELE genetic polymorphisms with risk of coronary heart disease and myocardial infarction: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2014;41(5):3021-3031.
https://doi.org/10.1007/s11033-014-3161-2

19. Воробьева Е.Н., Воробьев Р.И., Шарлаева Е.А., Фомичева М.Л., Соколова Г.Г., Казызаева А.С., Батанина И.А. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21-40.
Vorobyeva EN, Vorobyev RI, Sharlaeva EA, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: risk factors, diagnosis and correction. *Acta Biologica Sibirica*. 2016;2(1):21-40. (In Russ.).
https://doi.org/10.14258/abs.v2i1.1219

20. Тугуз А.Р. и др. Полиморфизмы генов *ITG* и *SEL*, ассоциированные с бронхиальной астмой, осложнениями периферического и коронарного атеросклероза, аденокарциномой молочной железы у жителей Республики Адыгея. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2015;2(161):50-59.
Tuguz AR, Tatarkova EA, Rudenko KA, et al. The polymorphisms of ITG and SEL genes associated with bronchial asthma, complications of peripheral and coronary atherosclerosis and breast adenocarcinomas in inhabitants of the Adygea Republic. *The Bulletin of the Adyghe State University. Series 4: Natural-Mathematical and Technical Sciences.* 2015;2(161):50-59. (In Russ.).

21. Понасенко А.В. Цепокина А.В., Кутихин А.Г., Кудряевцева Ю.А.. Полиморфизм генов белков, связанных с функцией эндотелия, у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):88-95.
Ponasenko AV, Tsepokina AV, Kutikhin AG, Kudryavtseva YuA. Polymorphism of protein genes associated with endothelial function in patients with infective endocarditis. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(10):88-97. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-88-97

22. Alaaraji SFT. Study the correlation between P-selectin and endotoxin with lipopolysaccharide-binding protein, visfatin, migration inhibitory factor, and soluble thrombomodulin in female Iraqi atherosclerosis patients? *Drug Invention Today.* 2020;13(5):731-740.

Поступила14.07.2021
Received 14.07.2021
Принята к печати 11.10.2021
Accepted 11.10.2021