



DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-3

УДК 575.174.015.3:616.137.83/87-004.6-007.271-055.2

# Миссенс-вариант rs11556924 в гене *ZC3HC1* характеризуется протективным эффектом в отношении риска развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у женщин

С.Н. Жабин<sup>1</sup> , В.А. Лазаренко<sup>1</sup> , Ю.Э. Азарова<sup>1</sup> , Е.Ю. Клёсова<sup>1</sup> ,  
Д.А. Башкатов<sup>2</sup> , С.И. Кононов<sup>1</sup> , М.А. Солодилова<sup>1</sup> ,  
А.В. Полоников<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация  
Автор для переписки: С.Н. Жабин (79038771993@yandex.ru)

## Резюме

**Актуальность:** Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) представляет собой одну из самых распространенных форм заболеваний периферических сосудов нижних конечностей. Принимая во внимание потенциальное участие полиморфных вариантов гена, реализуемое через регулирование пролиферации гладкомышечных клеток, эти участки ДНК могут рассматриваться как генетические маркеры предрасположенности к атеросклерозу. **Цель исследования:** Изучение взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных по результатам полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) с риском развития ишемической болезни сердца, с предрасположенностью к ОАСНК. **Материалы и методы:** В исследование было включено 1278 пациентов, включая 630 больных ОАСНК и 648 относительно здоровых лиц. Проведено генотипирование четырех SNP rs9818870, rs17087335, rs11556924 и rs9982601 с использованием геномного масс-спектрометра MassARRAY-4. Анализ ассоциации аллелей и генотипов с ОАСНК проводился с использованием программы PLINK, v1.9. Адаптивный пермутационный тест использовался для расчета уровня статистической значимости ассоциаций (Pperm). **Результаты:** Установлено, что аллель rs11556924-T (OR=0,81 95% CI 0,69-0,95, Pperm=0,02) и генотип rs11556924-T/T (OR=0,60 95% CI 0,43-0,82, Pperm=0,006) гена *ZC3HC1* ассоциированы с пониженным риском развития ОАСНК. Однако, стратифицированный по полу анализ показал, что SNP rs11556924 ассоциирован с пониженным риском развития ОАСНК исключительно у женщин (OR=0,56 95% CI 0,39-0,81, Pperm=0,002). Также установлено, что SNP rs11556924 ассоциирован с повышением уровнем триглицеридов крови у больных ОАСНК ( $\beta=0,131$

$P_{perm}=0,03$ ). Другие исследованные SNP показали ассоциации с триглицеридами, ЛПНП, ангиографическими показателями у больных ОАСНК. В частности, полиморфизм rs9982601 гена *MRPS6* ассоциировался с поражением атеросклеротическими бляшками подвздошных артерий ( $P_{perm}=0,001$ ). **Заключение:** Настоящее исследование впервые установило, что полиморфизм rs11556924 гена *ZC3HC1* является новым генетическим маркером предрасположенности к облитерирующему атеросклерозу сосудов нижних конечностей и характеризуется протективным эффектом в отношении риска развития болезни у женщин.

**Ключевые слова:** облитерирующий атеросклероз; генетические биомаркеры; степень стеноза артерий; патогенез; однонуклеотидный полиморфизм

**Для цитирования:** Жабин СН, Лазаренко ВА, Азарова ЮЭ, и др. Миссенс-вариант rs11556924 в гене *ZC3HC1* характеризуется протективным эффектом в отношении риска развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей у женщин. Научные результаты биомедицинских исследований. 2026;12(1):37-51. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-3

# The missense variant rs11556924 in *ZC3HC1* has a protective effect against the risk of peripheral artery disease in women

Sergey N. Zhabin<sup>1</sup> , Victor A. Lazarenko<sup>1</sup> , Iuliia E. Azarova<sup>1</sup> ,  
Elena Yu. Klyosova<sup>1</sup> , Daniil A. Bashkatov<sup>2</sup> , Stanislav I. Kononov<sup>1</sup> ,  
Maria A. Solodilova<sup>1</sup> , Alexey V. Polonikov<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Kursk State Medical University,

3 Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

6-8 Leo Tolstoy St., Saint Petersburg, 197022, Russia

Corresponding author: Sergey N. Zhabin (79038771993@yandex.ru)

## Abstract

**Background:** Peripheral artery disease (PAD) is one of the most common forms of diseases of the peripheral vessels of the lower extremities. Taking into account the potential participation of polymorphic variants of the *ZC3HC1* gene in the atherosclerotic process, realized through the regulation of smooth muscle cell proliferation, these DNA regions can be considered as genetic markers of predisposition to atherosclerosis. **The aim of the study:** To examine the association between single nucleotide polymorphisms (SNP) and the risk of coronary heart disease and susceptibility to PAD according to the Genome-wide association studies (GWAS). **Materials and methods:** The study involved 1278 subjects, including 630 patients with PAD and 648 healthy controls. Four SNPs (rs9818870, rs17087335, rs11556924, and rs9982601) were genotyped using the MassARRAY-4 system. Association analysis between PAD risk and SNPs was performed using an open-source whole-genome association analysis toolset (PLINK program v1.9). An adaptive permutation test ( $P_{perm}$ ) was used to calculate the statistical significance of the associations. **Results:** The allele rs11556924-T (OR=0.81, 95%CI 0.69-0.95,  $P_{perm}=0.02$ ) and genotype rs11556924-T/T (OR=0.60, 95%CI 0.43-0.82,  $P_{perm}=0,006$ ) of *ZC3HC1* were associated with a decreased risk of PAD. However, sex-stratified analysis showed that SNP rs11556924 was associated with a decreased

disease risk exclusively in women (OR=0.56, 95% CI 0.39-0.81, Pperm = 0.002). It was also found that the SNP rs11556924 was associated with an increase in blood triglyceride levels in patients with PAD ( $\beta=0.131$ , Pperm=0.03). Other SNPs studied were associated with laboratory and instrumental parameters in patients (triglycerides, LDL, angiographic parameters). In particular, the rs9982601 polymorphism of *MRPS6* was associated with atherosclerotic plaque formation in iliac arteries (Pperm = 0.001). **Conclusion:** This study is the first to establish that the rs11556924 polymorphism of the *ZC3HC1* gene is a new genetic marker of susceptibility to peripheral artery disease and is characterized by a protective effect on disease risk in women.

**Keywords:** peripheral arterial disease; genetics biomarkers; degree of arterial stenosis; pathogenesis; single nucleotide polymorphism

**For citation:** Zhabin SN, Lazarenko VA, Azarova IuE, et al. The missense variant rs11556924 in *ZC3HC1* has a protective effect against the risk of peripheral artery disease in women. Research Results in Biomedicine. 2026;12(1):37-51. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2026-12-1-0-3

**Введение.** Заболевания периферических артерий (ЗПА) занимают одно из лидирующих мест в развитии заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых патологий. ЗПА характеризуются развитием стеноза или окклюзий любой локализации на всем протяжении участка от аорто-подвздошного сегмента до подошвенных артерий. Сегодня ЗПА подвержены около 236 миллионов человек, что ставит их на одну ступень с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями и дает право называть ЗПА самостоятельным заболеванием [1, 2].

Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) – ведущее по значимости и распространенности заболевание артерий нижних конечностей, которое приводит к развитию синдрома хронической ишемии [3, 4]. Существует ряд исследований, указывающих на мультифакториальную природу ОАСНК, что означает вовлеченность, как средовых, так и генетических факторов в его развитие [5, 6]. Несмотря на данный факт, база исследовательских работ, результаты которых доказывают четкую связь между разными вариантами генов и риском прогрессирования облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, малочисленна в сравнении с той, что посвящена изучению связи между генетической предрасположенностью к

развитию атеросклероза коронарных и церебральных артерий.

Результаты пяти крупных исследований, опубликованных в базе данных каталога полногеномных ассоциативных исследований (GWAS, genome-wide association study), выявили 260 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), связанных с повышенным риском развития заболеваний периферических артерий [<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>]. В тоже самое время, значительная часть последующих исследований, выполненных в независимых популяциях мира, показала относительно низкую воспроизводимость выявленных в результате GWAS ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) с заболеваниями периферических артерий. Согласно данным недавно опубликованного мета-анализа, 112 статей, описывающих 231 ДНК-полиморфизм, ассоциированный с заболеваниями периферических артерий, установлено лишь 19 ассоциированных с болезнью вариантов, которые были воспроизведены в нескольких крупных когортах пациентов [7].

Опираясь на приведенные выше факты и учитывая межэтническую генетическую гетерогенность и территориальные различия во влияниях средовых факторов, требуется валидация результатов GWAS в отдельных популяциях мира с целью отбора генетических

маркеров, которые могли бы использоваться для молекулярной диагностики болезни и персонализированных подходов к её лечению и профилактике.

**Цель исследования.** В рамках этого предварительного исследования была поставлена цель выявить взаимосвязи между разными вариантами генов, обнаруженных в исследованиях полногеномных ассоциаций с риском прогрессирования облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Исследование фокусировалось на жителях центральной России.

**Материалы и методы исследования.** При проведении исследования были учтены основные принципы медицинской этики и общие положения Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Было получено одобрение регионального этического комитета Курского государственного медицинского университета (№9 от 10.12.2019). Перед началом работы все пациенты исследованной группы предоставили письменное информированное согласие на добровольное участие, а также понимание целей и всех проведенных процедур.

Проведен сбор клинического материала, включающего 1278 неродственных лиц славянского происхождения, в том числе 630 больных ОАСНК и 648 относительно здоровых лиц, с отсутствием хронических заболеваний.

Больные ОАСНК проходили стационарное лечение на базе отделения сосудистой хирургии Курской областной клинической больницы. Диагноз ОАСНК был установлен на основе критериев, изложенных в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019 г.). Для оценки степени поражения периферических артерий у пациентов с ОАСНК использовались методы ультразвукового дуплексного сканирования и ангиографии артерий нижних конечностей. Эти методы обеспечивают точную визуализацию артерий и позволяют определить наличие и степень сужения или

закупорки сосудов [8].

Каждому пациенту было произведено вычисление лодыжечно-плечевой индекс (Ankle Brachial Index или ABI) – показателя, который отражает состояние кровотока в нижних конечностях. Критериями включения пациентов в группу больных ОАСНК были: наличие клинически значимого стеноза одной или более артерий нижних конечностей согласно классификации Фонтейна, а также значение 0,6 и ниже лодыжечно-плечевого индекса. Степень атеросклеротического поражения артерий по результатам инструментального исследования выражали значениями: 1 (стеноз  $\leq 50\%$ ), 2 (стеноз 51-70%) и 3 (стеноз  $\geq 71\%$ ). Все участники исследования проходили анкетирование относительно факторов риска болезни с использованием валидированного опросника [9]. Для молекулярно-генетических исследований у каждого участника исследования проводился забор /5 мл венозной крови в пробирки с 0,5М этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Геномную ДНК извлекали с использованием стандартного метода фенольно-хлороформной экстракции с последующей преципитацией этанолом. Для этого исследования были выбраны четыре однонуклеотидных полиморфизма (SNP) из различных генов, ранее связанных с риском развития коронарного атеросклероза в полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS). Для исследования из каталога GWAS (GWAS Catalog, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>) были отобраны следующие локусы: полиморфизм rs9818870 гена в 3'-нетранслируемой области гена *MRAS* (muscle RAS oncogene homolog), rs17087335 в области интрона гена *NOA1* (nitric oxide associated 1), rs11556924 в экзоне гена *ZC3HC1* (zinc finger C3HC-type containing 1) и rs9982601 в интроне гена *MRPS6* (mitochondrial ribosomal protein S6). Данные по числу успешно прогенотипированных образцов ДНК участников исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Данные по числу успешно прогенотипированных образцов ДНК участников исследования

Table 1

Data on the number of successfully genotyped DNA samples of study participants

Ген (SNP ID)	Контрольная группа	Больные ОАСНК	Общий объем выборки	SNP call rate
<i>MRAS</i> (rs9818870)	647	627	1274	99,7
<i>NOAI</i> (rs17087335)	648	630	1278	100
<i>ZC3HC1</i> (rs11556924)	633	621	1254	98,1
<i>MRPS6</i> (rs9982601)	648	628	1276	99,8

Настоящее исследование было проведено в соответствии с руководящими принципами STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA). Статистическая мощность была оценена с использованием калькулятора мощности исследования генетических ассоциаций (GAS) ([https://csg.sph.umich.edu/abecasis/gas\\_power\\_calculator/](https://csg.sph.umich.edu/abecasis/gas_power_calculator/)). Ассоциативный анализ ( $\alpha=0,05$ ) позволил выявить относительный риск генотипа (OR) 1,30-1,50 с мощностью 88-99% в целом (630 больных ОАСНК и 648 представителей контрольной группы) и показателем OR 1,40-1,7 с мощностью 80-99%. в подгрупповом анализе. В рамках нашего исследования мы использовали статистические методы для анализа ассоциаций между вариантами генов и риском развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Для оценки частот генотипов и аллелей мы применили точный тест Фишера и критерий хи-квадрат, в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (HWE), сравнивались различные частоты аллелей и генотипов в исследуемых группах, чтобы выявить потенциальные ассоциации между ними и риском ОАСНК. использовалось программное обеспечение SNPStats. (<https://www.snpstats.net/start.htm>) и PLINK, v1.9.

Для оценки силы ассоциаций между генетическими вариантами и риском развития ОАСНК рассчитывались показатели отношения шансов (OR) и их 95-процентные доверительные интервалы (95% CI). Для анализа взаимосвязи исследованных полиморфных локусов на количественные показатели пациентов с

ОАСНК (липидный состав крови, лодыжечно-плечевой индекс) использовался метод линейного регрессионного анализа. Уровень значимости ( $P_{perm}$ ) ассоциаций оценивали с помощью адаптивного пермутационного теста с использованием программы PLINK. Для оценки влияния ДНК полиморфизма на количественные показатели использовали метод линейного регрессионного анализа, который предусматривает нормальное распределение количественных предикторов. В связи с тем, что все количественные показатели ЛПИ, липидный состав, данные УЗИ и ангиографии показали распределение отличное от нормального (тест Колмогорова-Смирнова), данные признаки были трансформированы методом обратного рангового преобразования. Учитывая то, что в полногеномных ассоциативных исследованиях для оценки ассоциаций ДНК-маркеров с фенотипами тестируется, как правило, аддитивная модель, все выполненные нами расчеты проводились исключительно в рамках данной генетической модели.

Функциональная аннотация генетического варианта rs11556924, связанного с риском развития ОАСНК, была проведена с использованием биоинформатических ресурсов и инструментов Ensembl Genome Browser. [<https://www.ensembl.org/index.html>], VannoPortal [<http://www.mulinlab.org/vportal/index.html>], QTLbase2 [<http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html>] и HaploReg v4.2 [<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>].

### Результаты и их обсуждение.

Результаты клинических и лабораторных исследований участников исследования были детально описаны в нашем предыдущем исследовании [5]. Частоты генотипов изучаемых полиморфных вариантов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ), что указывает на

отсутствие отклонений от ожидаемых частот генотипов в популяции. Результаты анализа ассоциаций между этими полиморфными вариантами и риском развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей представлены в таблице 2.

Таблица 2

### Ассоциации полиморфных вариантов генов с развитием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей

Table 2

#### Associations of polymorphic gene variants with the development of peripheral artery disease

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	Частоты генотипов, N (%) и аллелей, %		P <sub>perm</sub> <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>
		Контрольная группа	Больные ОАСНК		
MRAS (rs9818870)	C/C	473 (73,1)	461 (73,5)	0,55	1,08 (0,86-1,36)
	C/T	162 (25,0)	145 (23,1)		
	T/T	12 (1,9)	21 (3,3)		
	T	14,4	14,9	0,86	1,04 (0,84-1,30)
NOA1 (rs17087335)	G/G	373 (57,6)	376 (59,7)	0,86	0,98 (0,81-1,19)
	G/T	243 (37,5)	217 (34,4)		
	T/T	32 (4,9)	37 (5,9)		
	T	23,7	23,1	0,75	0,97 (0,81-1,16)
ZC3HC1 (rs11556924)	C/C	251 (39,7)	268 (43,2)	0,02	0,82 (0,69-0,97)
	C/T	271 (42,8)	283 (45,6)		
	T/T	111 (17,5)	70 (11,3)		
	T	38,9	34,1	0,02	0,81 (0,69-0,95)
MRPS6 (rs9982601)	C/C	456 (70,4)	453 (72,1)	0,86	1,03 (0,82-1,31)
	C/T	186 (28,7)	163 (26,0)		
	T/T	6 (0,9)	12 (1,9)		
	T	15,3	14,9	0,86	0,97 (0,78-1,21)

Примечание: <sup>1</sup> Уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа с риском развития ОАСНК (P<sub>perm</sub> рассчитан посредством адаптивного пермутационного теста с помощью программы PLINK v1.9); <sup>2</sup> Отношение шансов и 95%-доверительный интервал ассоциации (аддитивная модель) с риском развития ОАСНК с коррекцией по полу, возрасту, ИМТ, наличию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь).

Note: <sup>1</sup> Level of significance of the association of the allele/genotype with the risk of developing PAD (P<sub>perm</sub> was calculated using an adaptive permutation test using the PLINK v1.9 program); <sup>2</sup> Odds ratio and 95% confidence interval of association (additive model) with the risk of developing PAD with correction by gender, age, BMI, the presence of comorbid cardiovascular diseases (coronary heart disease, hypertension).

Таблица 2 содержит следующую информацию: аллель rs11556924-T (OR=0,81 95%CI 0,69-0,95, P<sub>perm</sub>=0,02) и генотип rs11556924-T/T (OR=0,60 95%CI 0,43-0,82, P<sub>perm</sub>=0,006, рецессивная модель) были ассоциированы с пониженным риском развития ОАСНК. Для остальных изученных генетических локусов не наблюдалось статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов между группами пациентов с ОАСНК и здоровыми лицами. Это

указывает на отсутствие ассоциаций между этими локусами и риском развития ОАСНК в исследованной популяции.

Проведен стратифицированный анализ ассоциаций SNP с риском развития ОАСНК отдельно у мужчин и женщин. Результаты анализа ассоциации полиморфных вариантов генов с риском развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (ОАСНК) у мужчин и женщин представлены в таблицах 3 и 4 соответственно.

Таблица 3

**Ассоциации полиморфных вариантов генов с развитием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (мужчины)**

Table 3

**Associations of polymorphic gene variants with the development of peripheral artery disease (men)**

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	Частоты генотипов, N (%) и аллелей, %		P <sub>perm</sub> <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>
		Контрольная группа	Больные ОАСНК		
MRAS (rs9818870)	C/C	287 (73,0)	405 (75,3)	0,64	0,97 (0,75-1,25)
	C/T	97 (24,7)	113 (21,0)		
	T/T	9 (2,3)	20 (3,7)	0,69	0,97 (0,24-1,26)
	T	14,6	14,2		
NOA1 (rs17087335)	G/G	233 (59,1)	325 (60,1)	0,99	1,02 (0,82-1,26)
	G/T	142 (36,0)	182 (33,6)		
	T/T	19 (4,8)	34 (6,3)	0,99	1,01 (0,82-1,26)
	T	22,8	23,1		
ZC3HC1 (rs11556924)	C/C	155 (40,8)	225 (42,1)	0,34	0,92 (0,76-1,11)
	C/T	168 (44,2)	243 (45,5)		
	T/T	57 (15,0)	66 (12,4)	0,46	0,92 (0,76-11,11)
	T	37,1	35,1		
MRPS6 (rs9982601)	C/C	287 (72,8)	392 (72,7)	0,69	1,05 (0,80-1,38)
	C/T	104 (26,4)	137 (25,4)		
	T/T	3 (0,8)	10 (1,9)	0,86	1,05 (0,81-1,37)
	T	14,0	14,6		

Примечание: <sup>1</sup> Уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа с риском развития ОАСНК (P<sub>perm</sub> рассчитан посредством адаптивного пермутационного теста с помощью программы PLINK v1.9); <sup>2</sup> В ходе исследования мы провели статистический анализ, для оценки отношения шансов и 95%-доверительный интервал ассоциации (аддитивная модель) между риском ОАСНК и коррекцией по нескольким факторам. В частности, мы учитывали влияние пола, возраста, индекса массы тела (ИМТ) и наличия коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь.

Note: <sup>1</sup> Level of significance of the association of the allele/genotype with the risk of developing PAD (P<sub>perm</sub> was calculated using an adaptive permutation test using the PLINK v1.9 program); <sup>2</sup> Odds ratio and 95% confidence interval of association (additive model) with the risk of developing PAD with correction by gender, age, BMI, the presence of comorbid cardiovascular diseases (coronary heart disease, hypertension).

Таблица 4 (начало)

**Ассоциации полиморфных вариантов генов с развитием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (женщины)**

Beginning of Table 4

**Associations of polymorphic gene variants with the development of peripheral artery disease (women)**

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	Частоты генотипов, N (%) и аллелей, %		P <sub>perm</sub> <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>
		Контрольная группа	Больные ОАСНК		
MRAS (rs9818870)	C/C	186 (73,2)	56 (62,9)	0,12	1,52 (0,94-2,44)
	C/T	65 (25,6)	32 (36,0)		
	T/T	3 (1,2)	1 (1,1)	0,09	1,45 (0,93-2,28)
	T	14,0	19,1		
NOA1 (rs17087335)	G/G	140 (55,1)	51 (57,3)	0,78	0,89 (0,59-1,35)
	G/T	101 (39,8)	35 (39,3)		
	T/T	13 (5,1)	3 (3,4)	0,55	0,90 (0,60-1,34)
	T	25,0	23,0		
ZC3HC1 (rs11556924)	C/C	96 (37,9)	43 (49,4)	<b>0,002</b>	0,56 (0,39-0,81)
	C/T	103 (40,7)	40 (46,0)		

Таблица 4 (окончание)

**Ассоциации полиморфных вариантов генов с развитием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (женщины)**

End of Table 4

**Associations of polymorphic gene variants with the development of peripheral artery disease (women)**

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	Частоты генотипов, N (%) и аллелей, %		P <sub>perm</sub> <sup>1</sup>	OR (95% CI) <sup>2</sup>
		Контрольная группа	Больные ОАСНК		
	T/T	54 (21,3)	4 (4,6)	<b>0,002</b>	0,53 (0,37-0,78)
	T	41,7	27,6		
MRPS6 (rs9982601)	C/C	169 (66,5)	61 (68,5)	0,99	0,96 (0,60-1,56)
	C/T	82 (32,3)	26 (29,2)		
	T/T	3 (1,2)	2 (2,2)	0,86	0,97 (0,61-1,52)
	T	17,3	16,9		

Примечание: <sup>1</sup> Уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа с риском развития ОАСНК (P<sub>perm</sub> рассчитан посредством адаптивного пермутационного теста с помощью программы PLINK v1.9); <sup>2</sup> Отношение шансов и 95%-доверительный интервал ассоциации (аддитивная модель) с риском развития ОАСНК с коррекцией по полу, возрасту, ИМТ, наличию коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь).

Note: <sup>1</sup> Level of significance of the association of the allele/genotype with the risk of developing PAD (P<sub>perm</sub> was calculated using an adaptive permutation test using the PLINK v1.9 program); <sup>2</sup> Odds ratio and 95% confidence interval of association (additive model) with the risk of developing PAD with correction by gender, age, BMI, the presence of comorbid cardiovascular diseases (coronary heart disease, hypertension).

В ходе исследования не было обнаружено статистически значимых ассоциаций между исследованными локусами и ОАСНК у мужчин. Однако, при анализе данных у женщин было установлено, что полиморфный вариант rs11556924 гена ZC3HC1 имеет защитный эффект, ассоциируясь с пониженным риском развития ОАСНК. Эта находка будет иметь принципиальное значение для разработки новых подходов к

профилактике и лечению ОАСНК у женщин, учитывая роль гена ZC3HC1 в регуляции процессов, связанных с развитием этого заболевания.

Анализ ассоциации, стратифицированный по статусу курения, не выявил статистически значимых различий во взаимосвязи исследуемых полиморфных вариантов генов с риском развития ОАСНК (Таблица 5)/

Таблица 5 (начало)

**Клинические и лабораторные характеристики и показатели участников исследования**

Beginning of Table 5

**Clinical and laboratory characteristics and parameters of study participants**

Характеристики/показатели	Здоровые представители контрольной группы (N=648)	Пациенты с заболеванием периферических артерий (N=630)	P-value (p-значение)
Возраст, среднее значение ± стандартное отклонение	66,34±7,69	62,14±9,47	0,001
Пол	М, N (%)	394 (60,8)	540 (85,7)
	Ж, N (%)	254 (39,2)	90 (14,3)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) значение ± стандартное отклонение	27,07 ± 4,54	26,59 ± 6,36	0,7
Курящие <sup>a</sup> , N (%)	295 (45,5)	354 (56,2)	-
ИБС, N (%)	-	193 (30,6)	-
Гипертония, N (%)	-	371 (58,9)	-
ОХС (ммоль/л), Me (Q1; Q3)	NA	5,07 (4,40; 5,60)	-

Таблица 5 (окончание)

**Клинические и лабораторные характеристики и показатели участников исследования**  
*End of Table 5*

**Clinical and laboratory characteristics and parameters of study participants**

Характеристики/показатели	Здоровые представители контрольной группы (N=648)	Пациенты с заболеванием периферических артерий (N=630)	P-value (p-значение)
ХС-ЛПНП (ммоль/л), Me (Q1; Q3)	NA	3,20 (2,10; 4,50)	-
ХС-ЛПВП (ммоль/л), Me (Q1; Q3)	NA	1,18 (1,00; 1,57)	-
ТГ (ммоль/л), Me (Q1; Q3)	NA	1,50 (1,11; 2,20)	-

Примечание: <sup>1</sup> ИБС, заболевания периферических артерий; ОХС, общий холестерин; ХС-ЛПНП, холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛПВП, холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ, триглицериды; Курящие <sup>a</sup> у 18 пациентов контрольной группы отсутствовали данные о курении; Статистически значимые значения выделены жирным шрифтом. NA – данные не доступны;

Note: <sup>1</sup> IHD, peripheral arterial disease; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglycerides; <sup>a</sup> 18 data on smoking status were not available from 18 subjects from the control group; statistically significant p-values are bolded. NA – not available.

Исследованы ассоциации полиморфных вариантов с лабораторными и инструментальными (ультразвуковое исследование и ангиография периферических артерий) данными пациентов с ОАСНК. Установлено, что SNP rs11556924 был ассоциирован с повышением уровнем триглицеридов крови у больных ОАСНК ( $\beta=0,131$   $P_{perm}=0,03$ ). Полиморфизм rs9818870 гена *MRAS* показал статистически значимые ассоциации с усредненным показателем АВІ или лодыжечно-плечевым индексом ( $\beta=-0,019$   $P_{perm}=0,04$ ), уровнем ЛПНП ( $\beta=0,377$   $P_{perm}=0,05$ ), ТГ ( $\beta=-0,255$   $P_{perm}=0,02$ ), а также с наличием стеноза аорто-подвздошного сегмента слева ( $P_{perm}=0,04$ ). Полиморфизм rs9982601 гена *MRPS6* был ассоциирован с поражением атеросклеротическими бляшками подвздошных артерий или синдромом Лериша ( $P_{perm}=0,001$ ).

Таким образом, не смотря на половой диморфизм, нами впервые выявлена ассоциация rs11556924 гена *ZC3HC1* с предрасположенностью к ОАСНК. Согласно результатам крупнейших международных геномных исследований, аллель rs11556924-T гена *ZC3HC1* ассоциирован с пониженным риском развития ишемической болезни сердца [11],

инфаркта миокарда [12], положительно коррелирует с уровнем лейкоцитов [13] и тромбоцитов [14] и отрицательно с уровнем гемоглобина крови [13]. Кроме того, аллель rs11556924-T ассоциирован со снижением уровня диастолического и систолического артериального давления [9], а также увеличением уровня тестостерона крови [15]. В контексте полового диморфизма выявленной нами ассоциации rs11556924 с ОАСНК у женщин заслуживают результаты крупного исследования у женщин европеоидного происхождения (N=189473), свидетельствующие о том, что аллель rs11556924-T тесно положительно коррелирует с уровнем глобулина, связывающего и транспортирующего половые гормоны [15, 16], преимущественно тестостерон и дигидротестостерон, и повышение уровня которых увеличивает риск метаболических заболеваний у мужчин и снижает их риск у женщин.

Ген *ZC3HC1* кодирует важнейший компонент лигазного комплекса E3 SCF-типа, SCF (NIPA), комплекса, который контролирует вход в митоз, опосредуя убиквитинирование и последующую деградацию циклина B1 (CCNB1). В свою очередь, CCNB1 участвует в пролиферации гладкомышечных клеток и, согласно

Silvestre-Roig C et al, 2013, снижение его экспрессии и, как следствие уменьшение выработки циклина В1, приводит к уменьшению пролиферации гладкомышечных клеток и разрастанию неоинтимы. Данный механизм взаимодействия продуктов гена *ZC3HC1* и атеросклеротических процессов подтверждается и в работе Linseman T et al., 2017, направленной на изучение антиатерогенного эффекта изучаемого нами гена [17, 18]. В литературе опубликованы исследования, которые направлены на оценку влияния экспрессии гена *ZC3HC1* на изменение комплекса интима-медиа. В работе Lopez-Mejias R et al., 2013 приведены данные,

подтверждающие ассоциацию изучаемого нами полиморфизма с субклиническим атеросклерозом у лиц, страдающих ревматоидным артритом. При этом в качестве основного признака наличия атеросклеротического поражения, ассоциируемого с полиморфизмом, является увеличение показателя комплекса интима-медиа, что также позволяет установить связь между продуктами гена и атеросклерозом через вовлеченность в процессы клеточной пролиферации и ангиогенеза [19].

В таблице 6 представлены данные функционального аннотирования rs11556924 гена *ZC3HC1* с использованием данных Ensembl Genome Browser.

Таблица 6

**Функциональное аннотирование SNP rs11556924 гена ZC3HC1 с использованием данных Ensembl Genome Browser**

Table 6

**Functional annotation of the SNP rs11556924 of the ZC3HC1 gene using Ensembl Genome Browser data**

Ген (Ensembl gene ID)	Транскрипт (цепь)	Аллель (в транскрипте)	Тип мутации	Положение в белке	Аминокислотная замена	SIFT	PolyPhen
<i>ZC3HC1</i> (ENSG00000091732)	ENST00000311873.9 (-) белок-кодирующий	T (A)	Миссенс	342 (из 481)	R/H (Arg342His)	Патогенный (0.05)	Вероятно патогенный (0.981)
<i>ZC3HC1</i> (ENSG00000091732)	ENST00000358303.9 (-) белок-кодирующий	T (A)	Миссенс	363 (из 502)	R/H (Arg363His)	Патогенный (0.04)	Вероятно патогенный (0.958)
<i>ZC3HC1</i> (ENSG00000091732)	ENST00000481503.5 (-) белок-кодирующий	T (A)	Миссенс	320 (из 459)	R/H (Arg320His)	Патогенный (0.05)	Вероятно патогенный (0.958)

Нуклеотидная замена C>T (rs11556924) фактически представляет собой миссенс мутацию, которая сопровождается несинонимичной аминокислотной заменой аргинина на гистидин в одном из трех транскрибируемых вариантов гена *ZC3HC1* (Arg342His, Arg363His и Arg320His). Биоинформатические инструменты SIFT и PolyPhen позволили предсказать, что данные аминокислотные замены представляют собой патогенные или вероятно патогенные варианты, влияющие

на структуру белка *ZC3HC1*. Согласно данным QTLbase2 аллель rs11556924-T ассоциирован с выраженным снижением экспрессии гена *KLHDC10* в крови (размер эффекта -0,2188, P=3,9×10<sup>-13</sup>). *KLHDC10* (kelch domain containing 10) - белок, являющийся частью комплекса убиквитин-протеинлигазы E3 (CRL2) пути DesCEND (разрушение посредством дедронов на С-конце), который распознает С-дедрон, расположенный на С-конце белков-мишеней, что приводит к их убиквитинированию и деградации [20].

*KLHDC10* расположен в том же геноме участке, что и *ZC3HC1*. По всей видимости, учитывая тот факт, что миссенс мутация rs11556924 может сопровождаться нарушением структуры белка и, следовательно, его конформации вследствие его неправильного сворачивания, можно полагать существование потенциальной взаимосвязи *KLHDC10* с процессами убиквитинирования и деградация мутантной формы *ZC3HC1*. Кроме того, согласно данным порталов VannoPortal и QTLbase2, SNP rs11556924 может находиться в неравновесии по сцеплению с miQTL – участком связывания для микроРНК hsa-miR-183-5p, уровень экспрессии которой в крови отрицательно коррелирует с носительством аллеля rs11556924-T гена *ZC3HC1* (размер эффекта -0,8819. P=0,01). Примечателен тот факт, что повышенный уровень экспрессии в крови микроРНК hsa-miR-183-5p является биомаркером атеросклероза и регуляции роста гладкомышечных клеток сосудов [21, 22]. Согласно данным HaploReg v4.2, данный полиморфизм также может представлять собой участок связывания гистондеацетилазы 2 (HDAC2), вовлеченной в регуляцию транскрипции и клеточного цикла. Известно, что данный класс ферментов играет роль в регуляции сосудистого гомеостаза и может иметь патогенетическое значение для развития атеросклероза [13]. Согласно данным VannoPortal, полиморфизм rs11556924 также располагается в области гистонового маркера H3K36me3, который действует как метка для гистондеацетилаз, связывающих и деацетилирующих гистоны, тем самым предотвращая неконтролируемую транскрипцию [23]. Таким образом, полиморфизм rs11556924, ассоциированный с риском развития ОАСНК, представляет собой функционально значимый вариант, который, хотя и является миссенс-мутацией, по всей видимости, находится в неравновесии по сцеплению с другими

некодирующими SNP, которые представляют собой участки для эпигенетической регуляции экспрессии гена. Дальнейшие функциональные исследования позволят раскрыть молекулярные механизмы, посредством которых данный генетический вариант связан с формированием облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

**Заключение.** По результатам настоящего исследования впервые установлено, что полиморфный вариант rs11556924 гена *ZC3HC1* обладает протективным, антиатерогенным действием в отношении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. Малое количество функциональных исследований данного варианта лишь частично позволяет объяснить молекулярные механизмы, посредством которых продукты данного гена реализуют свое антиатерогенное действие. Необходимы дальнейшие исследования по изучению вовлеченности гена *ZC3HC1* в развитие ОАСНК, а также атеросклероза коронарных и церебральных артерий с оценкой вовлеченности в патогенез болезни показателей клеточной пролиферации структурных компонентов сосудистой стенки. Результаты таких исследований позволят не только понять природу выявленных нами генно-фенотипических взаимосвязей, но и оказаться востребованными в клинической практике ангиологов и сосудистых хирургов в качестве генетических предикторов атеросклероза периферических артерий и маркеров, на основании которых можно осуществлять индивидуальное прогнозирование риска развития рестенозов артерий и выбора способов хирургической реваскуляризации как элементов персонализированной медицины.

#### **Информация о финансировании**

*Работа выполнена за счет средств Курского государственного медицинского университета.*

## Financial support

*The study was carried out at the expenses of Kursk State Medical University.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

## Список литературы

1. Horváth L, Németh N, Fehér G, et al. Epidemiology of Peripheral Artery Disease: Narrative Review. *Life*. 2022;12(7):1041. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12071041>
2. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circulation Research*. 2021;128(12):1818-1832. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>
3. Калинин PE, Сучков ИА, Чобанян АА, и др. Маркеры течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2021;27(2):17-23. DOI: <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021203>
4. Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017. *Российский кардиологический журнал*. 2018;8:164-221. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>
5. Zhabin S, Lazarenko V, Azarova I, et al. The Joint Link of the rs1051730 and rs1902341 Polymorphisms and Cigarette Smoking to Peripheral Artery Disease and Atherosclerotic Lesions of Different Arterial Beds. *Life*. 2023;13(2):496. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13020496>
6. Klarin D, Tsao PS, Damrauer SM. Genetic Determinants of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2021;128(12):1805-1817. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318327>
7. Chaar CIO, Kim T, Alameddine D, et al. Systematic review and meta-analysis of the genetics of peripheral arterial disease. *JVS-Vascular Science*. 2023;5:100133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2023.100133>
8. Geroulakos G, Paraskevas KI. The 2024 ESVS Guidelines on Lower Limb Peripheral Arterial Disease: A Step Forward. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2024;67(1):3-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.10.011>
9. Клёсова ЕЮ, Азарова ЮЭ, Суняйкина ОА, и др. Валидация краткого опросника для оценки вклада средовых факторов риска в развитие возраст-зависимых заболеваний на примере сахарного диабета 2 типа и ишемической болезни сердца. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(1):130-137. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-010>
10. Chen X, He Y, Fu W, et al. Histone Deacetylases (HDACs) and Atherosclerosis: A Mechanistic and Pharmacological Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:581015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581015>
11. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2018;122(3):433-443. DOI: <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312086>
12. Hartiala JA, Han Y, Jia Q, et al. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2021;42(9):919-933. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1040>
13. Chen MH, Raffield LM, Mousas A, et al. Trans-ethnic and Ancestry-Specific Blood-Cell Genetics in 746,667 Individuals from 5 Global Populations. *Cell*. 2020;182(5):1198-1213.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.045>
14. Hariharan P, Dupuis J. Mapping gene and gene pathways associated with coronary artery disease: a CARDIoGRAM exome and multi-ancestry UK biobank analysis. *Scientific Reports*. 2021;11:16461. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95637-9>
15. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
16. Lazarenko V, Churilin M, Azarova I, et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease.

Biomedicines. 2022;10(2):259. DOI:  
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10020259>

17. Silvestre-Roig C, Fernández P, Esteban, et al. Inactivation of nuclear factor- $\kappa$ B inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(5):1036-1045. DOI:  
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300580>

18. Linseman T, Soubeyrand S, Martinuk A, et al. Functional Validation of a Common Nonsynonymous Coding Variant in *ZC3H1* Associated With Protection From Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(1):e001498. DOI:  
<https://doi.org/10.1161/circgenetics.116.001498>

19. López-Mejías R, Genre F, García-Bermúdez, et al. The *ZC3H1* rs11556924 polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2013;15(5):R152. DOI:  
<https://doi.org/10.1186/ar4335>

20. Koren I, Timms RT, Kula T, et al. The Eukaryotic Proteome Is Shaped by E3 Ubiquitin Ligases Targeting C-Terminal Degrons. *Cell*. 2018;173(7):1622-1635.e14. DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.028>

21. Lv D, Guo Y, Zhang L, et al. Circulating miR-183-5p levels are positively associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1196348. DOI:  
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1196348>

22. Sun B, Shan Z, Sun G, et al. Micro-RNA-183-5p acts as a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the growth of vascular smooth muscle cell. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021;84(1):33-37. DOI:  
<https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000433>

23. DiFiore JV, Ptacek TS, Wang Y, et al. Unique and Shared Roles for Histone H3K36 Methylation States in Transcription Regulation Functions. *Cell Reports*. 2020;31(10):107751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107751>

## References

1. Horváth L, Németh N, Fehér G, et al. Epidemiology of Peripheral Artery Disease: Narrative Review. *Life*. 2022;12(7):1041. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12071041>

2. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and

Polyvascular Disease. *Circulation Research*. 2021;128(12):1818-1832. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>

3. Kalinin RE, Suchkov IA, Chobanian AA, et al. Markers of the course of obliterating atherosclerosis of lower limb arteries. *Angiologists and Vascular Surgeons*. 2021;27(2):17-23. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33529/ANGIO2021203>

4. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Russian Journal of Cardiology*. 2018;8:164-221. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221>

5. Zhabin S, Lazarenko V, Azarova I, et al. The Joint Link of the rs1051730 and rs1902341 Polymorphisms and Cigarette Smoking to Peripheral Artery Disease and Atherosclerotic Lesions of Different Arterial Beds. *Life*. 2023;13(2):496. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13020496>

6. Klarin D, Tsao PS, Damrauer SM. Genetic Determinants of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 2021;128(12):1805-1817. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318327>

7. Chaar CIO, Kim T, Alameddine D, et al. Systematic review and meta-analysis of the genetics of peripheral arterial disease. *JVS-Vascular Science*. 2023;5:100133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvssci.2023.100133>

8. Geroulakos G, Paraskevas KI. The 2024 ESVS Guidelines on Lower Limb Peripheral Arterial Disease: A Step Forward. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2024;67(1):3-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2023.10.011>

9. Klyosova EYu, Azarova IE, Sunyaykina OA, et al. Validity of a brief screener for environmental risk factors of age-related diseases using type 2 diabetes and coronary artery disease as examples. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(1):130-137. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-1-0-10>

10. Chen X, He Y, Fu W, et al. Histone Deacetylases (HDACs) and Atherosclerosis: A Mechanistic and Pharmacological Review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8:581015. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.581015>

11. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulation Research*. 2018;122(3):433-443. DOI: <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312086>
  12. Hartiala JA, Han Y, Jia Q, et al. Genome-wide analysis identifies novel susceptibility loci for myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2021;42(9):919-933. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1040>
  13. Chen MH, Raffield LM, Mousas A, et al. Trans-ethnic and Ancestry-Specific Blood-Cell Genetics in 746,667 Individuals from 5 Global Populations. *Cell*. 2020;182(5):1198-1213.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.045>
  14. Hariharan P, Dupuis J. Mapping gene and gene pathways associated with coronary artery disease: a CARDIoGRAM exome and multi-ancestry UK biobank analysis. *Scientific Reports*. 2021;11:16461. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95637-9>
  15. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nature Medicine*. 2020;26(2):252-258. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0751-5>
  16. Lazarenko V, Churilin M, Azarova I, et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022;10(2):259. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020259>
  17. Silvestre-Roig C, Fernández P, Esteban, et al. Inactivation of nuclear factor- $\kappa$ B inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2013;33(5):1036-1045. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300580>
  18. Linseman T, Soubeyrand S, Martinuk A, et al. Functional Validation of a Common Nonsynonymous Coding Variant in *ZC3HC1* Associated With Protection From Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017;10(1):e001498. DOI: <https://doi.org/10.1161/circgenetics.116.001498>
  19. López-Mejías R, Genre F, García-Bermúdez, et al. The *ZC3HC1* rs11556924 polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2013;15(5):R152. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4335>
  20. Koren I, Timms RT, Kula T, et al. The Eukaryotic Proteome Is Shaped by E3 Ubiquitin Ligases Targeting C-Terminal Degrons. *Cell*. 2018;173(7):1622-1635.e14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.028>
  21. Lv D, Guo Y, Zhang L, et al. Circulating miR-183-5p levels are positively associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1196348. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1196348>
  22. Sun B, Shan Z, Sun G, et al. Micro-RNA-183-5p acts as a potential diagnostic biomarker for atherosclerosis and regulates the growth of vascular smooth muscle cell. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2021;84(1):33-37. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000433>
  23. DiFiore JV, Ptacek TS, Wang Y, et al. Unique and Shared Roles for Histone H3K36 Methylation States in Transcription Regulation Functions. *Cell Reports*. 2020;31(10):107751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107751>
- Статья поступила в редакцию 18 апреля 2024 г.  
Поступила после доработки 30 мая 2025 г.  
Принята к печати 2 июня 2025 г.
- Received 18 April 2024  
Revised 30 May 2025  
Accepted 2 June 2025
- Информация об авторах**  
**Сергей Николаевич Жабин**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: [79038771993@yandex.ru](mailto:79038771993@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>.  
**Виктор Анатольевич Лазаренко**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Института непрерывного образования, ректор ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>.  
**Юлия Эдуардовна Азарова**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологической химии, заведующий

лабораторией биохимической генетики и метаболомики НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>.

**Елена Юрьевна Клёсова**, младший научный сотрудник НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: ecless@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-9230>.

**Даниил Александрович Башкатов**, ординатор кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: dr.bashkatov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7404-4933>.

**Станислав Игоревич Кононов**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №2 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: ck325@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7622-7354>.

**Мария Андреевна Солодилова**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: solodilovama@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.

**Алексей Валерьевич Полоников**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, заведующий лабораторией статистической генетики и биоинформатики; директор НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, Российская Федерация, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.

### Information about the authors

**Sergey N. Zhabin**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Surgical Diseases №1, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: 79038771993@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9324-0972>.

**Victor A. Lazarenko**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the Institute of Continuous Education, Rector, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: kurskmed@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>.

**Iuliia E. Azarova**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Biological Chemistry, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: azzzzar@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8098-8052>.

**Elena Yu. Klyosova**, Junior Researcher, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: ecless@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-9230>.

**Daniil A. Bashkatov**, Resident at the Department of Faculty Surgery with Courses in Laparoscopic and Cardiovascular Surgery and Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: dr.bashkatov@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7404-4933>.

**Stanislav I. Kononov**, Cand. Sci. (Medicine), Assistant at the Department of Internal Diseases №2, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: ck325@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7622-7354>.

**Maria A. Solodolova**, Doct. Sci. (Biology), Associate Professor, Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: solodilovama@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4607-4913>.

**Alexey V. Polonikov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Biology, Medical Genetics and Ecology, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics and Metabolomics; Director, Research Institute of Genetic and Molecular Epidemiology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia, E-mail: polonikov@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6280-247X>.