

Жабин С. Н.¹, Лазаренко В. А.¹, Азарова Ю. Э.¹, Башкатов Д. А.¹,
Клёсова Е. Ю.¹, Гнеева Е. Г.¹, Чурносоев М. И.², Полоников А. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Курск, Россия

² ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Министерства науки и высшего образования РФ, Белгород, Россия

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА rs386000 ГЕНА LILRA3 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель	Изучение связи полиморфного варианта rs386000 гена LILRA3 с риском развития облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК).
Материал и методы	Обследованы 1277 индивидов славянского происхождения (629 пациентов с ОААНК и 648 здоровых добровольцев). Генотипирование rs386000 гена LILRA3 проводилось с использованием геномного масс-спектрометра MassARRAY-4. Полиморфные варианты гена LILRA3, кодирующего лейкоцитарный иммуноглобулин-подобный рецептор A3, могут представлять привлекательные объекты для изучения механизмов развития атеросклероза.
Результаты	Установлено, что полиморфный вариант rs386000 гена LILRA3 ассоциирован с риском развития ОААНК. Однако выявленная ассоциация характеризовалась половым диморфизмом: у мужчин носительство аллеля rs386000-С (P=0,03) и генотипа rs386000-С/С (P=0,01) характеризовалось протективным эффектом в отношении риска развития ОААНК, в то время как у женщин данный полиморфизм не влиял на предрасположенность к заболеванию. Функциональное аннотирование SNP показало, что носительство аллеля rs386000-С ассоциировано с увеличением экспрессии генов LILRA2, LILRB5, LILRA6, LILRP1 и TSEN34 и снижением экспрессии генов LILRA3 и LILRA5 в крови.
Заключение	В настоящем исследовании впервые выявлена ассоциация аллеля rs386000-С гена LILRA3 с пониженным риском развития ОААНК. Дальнейшие исследования, в том числе экспериментальные, должны определить конкретные механизмы, посредством которых полиморфизм rs386000 гена LILRA3 вовлечен в молекулярные механизмы развития облитерирующего атеросклероза, а также природу пол-специфической ассоциации полиморфизма.
Ключевые слова	Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; генетическая предрасположенность; ген LILRA3; однонуклеотидный полиморфизм; холестерин липопротеидов низкой плотности; холестерин липопротеидов высокой плотности
Для цитирования	Zhabin S. N., Lazarenko V. A., Azarova Yu. E., Bashkatov D. A., Klyosova E. Yu., Gneeva E. G. et al. Association Analysis of Polymorphism rs386000 of the LILRA3 Gene and the Risk of Atherosclerosis Obliterans: a Pilot Study. <i>Kardiologiya</i> . 2024;64(6):43–49. [Russian: Жабин С. Н., Лазаренко В. А., Азарова Ю. Э., Башкатов Д. А., Клёсова Е. Ю., Гнеева Е. Г. и др. Анализ ассоциации полиморфизма rs386000 гена LILRA3 с риском развития облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: пилотное исследование. <i>Кардиология</i> . 2024;64(6):43–49].
Автор для переписки	Жабин Сергей Николаевич. E-mail: 79038771993@yandex.ru

Введение

Атеросклероз периферических и магистральных артерий в настоящее время занимает ведущее место в структуре причин сердечно-сосудистых заболеваемости и смертности. Поиск патогенетических звеньев развития и прогрессирования атеросклероза, основанный на исследовании вариативности генома, способствовал большому количеству открытий в области понимания молекулярной природы атерогенеза, причин возникновения тромботических осложнений и механизмов сосудистого воспаления [1, 2]. Признание атеросклероза сложным и полиэтиологическим заболеванием позволило сформу-

лировать концепцию, что ключевым его патологическим процессом является именно воспаление, активность которого в значительной мере определяется генетическими факторами [3, 4].

Исследования показали, что одним из генов, способных влиять на воспаление, может быть ген LILRA3, который кодирует лейкоцитарный иммуноглобулин-подобный рецептор A3, принадлежащий к семейству лейкоцитарных рецепторов. Он представляет собой растворимый белок, который экспрессируется главным образом моноцитами периферической крови. Действуя как растворимый рецептор для антигенов главного комплекса гисто-

совместимости (МНС) I класса, ген LILRA3 с высокой степенью родства связывается с поверхностью моноцитов, что приводит к отмене индуцированной липополисахаридами продукции альфа-фактора некроза опухоли моноцитами [5] (TNF- α).

Ввиду изложенной функции гена LILRA3, полиморфные варианты данного гена представляют собой привлекательные объекты для изучения молекулярных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза. Ранее нами была установлена взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism, SNP) rs386000 гена LILRA3 с развитием ишемической болезни сердца и липидным составом плазмы крови [6]. Кроме того, из литературы известны ассоциации данного SNP с уровнем холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в плазме крови [7–11], а также риском развития зависимой от возраста макулярной дегенерации глаза [12] и аутоиммунными заболеваниями [13]. В то же время исследования, направленные на поиск ассоциаций данного полиморфизма с риском развития облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК), не проводились как в России, так и за рубежом.

Цель

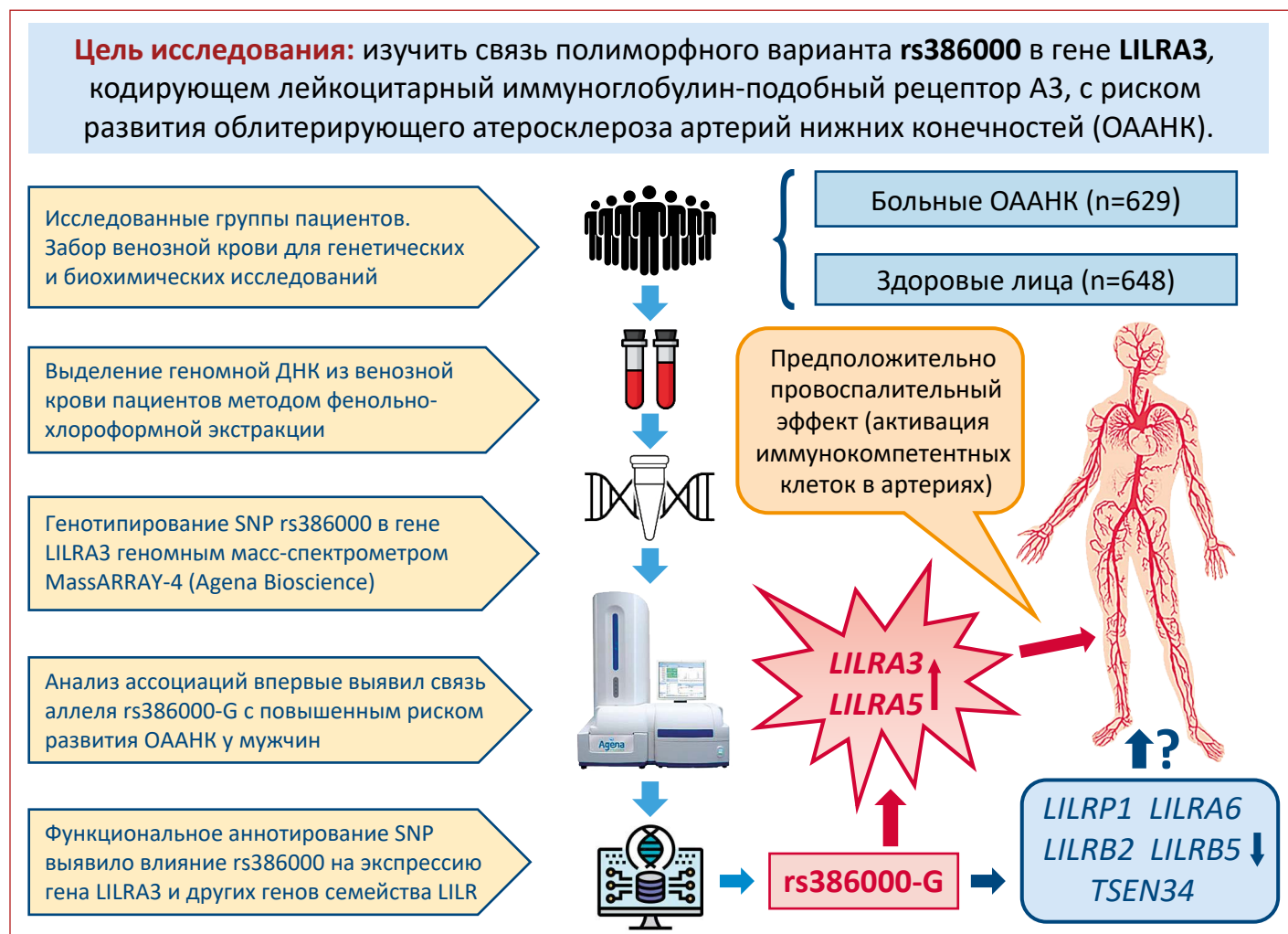
Настоящее пилотное исследование ставило целью изучение связи полиморфного варианта rs386000 гена LILRA3 с риском развития ОААНК.

Материал и методы

Протокол исследования одобрен региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета (протокол №9 от 10.12.2019). Исследование выполнено с использованием образцов ДНК 1277 неродственных индивидов славянского происхождения биобанка НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии Курского государственного медицинского университета.

Основную группу составили 629 больных ОААНК, контрольную группу – 648 пациентов без хронических заболеваний, обследованные в рамках проведения предыдущих исследований [14, 15]. Клинической базой для обследования пациентов послужили отделения хирургии ГМУ Курской областной многопрофильной клинической больницы. С помощью анкетирования у пациентов были собраны анамнестические данные о наличии сердечно-

Центральная иллюстрация



сосудистых и метаболических заболеваний, а также сведения о курении. В качестве методов инструментальной диагностики состояния артерий и вен нижних конечностей использовались дуплексное сканирование и ангиография нижних конечностей. Исследование коронарных и брахиоцефальных артерий пациентам с ОААНК не проводили. Генотипирование полиморфизма rs386000 гена LILRA3 выполняли на базе Научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии КГМУ с использованием время-пролетного геномного масс-спектрометра MassARRAY-4.

Статистическую мощность ассоциаций полиморфизма с риском развития ОААНК рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора Genetic Association Study Power Calculator (https://csg.sph.umich.edu/abecasis/gas_power_calculator/). На основе доступных для исследования объемов выборок численностью 629 больных и 648 здо-

ровых индивидов с учетом статистической ошибки I рода 5% анализ ассоциации SNP (рецессивная модель) с риском развития ОААНК позволил выявить относительный риск генотипа (GRR) в диапазоне 2,6–2,9 при статистической мощности 78–89%. Это характеризует исследуемые совокупности как репрезентативные для получения статистически надежных оценок при анализе гено-фенотипических взаимосвязей. Ассоциации аллелей и генотипов LILRA3 с риском развития ОААНК анализировали с использованием статистической программы SNPStats (<https://www.snptest.net/start.htm>). Функциональное аннотирование SNP проводили с использованием ресурса eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org>). Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития ОААНК анализировали методами логистической регрессии с поправкой на возраст и пол пациентов. Для репликационного анализа выявленных ассоциаций использовали данные суммарных

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики обследованных участников исследования

Показатель		Группа с ОААНК (n=629)	Контрольная группа (n=648)	P
Возраст, годы*		62,2±9,1	60,7±7,9	0,001
Пол	Мужчины, n (%)	540 (85,9)	394 (60,8)	<0,001
	Женщины, n (%)	89 (14,1)	254 (39,2)	
Индекс массы тела*, кг/м ²		26,84±6,1	27,02±4,5	0,56
Гипертоническая болезнь, n (%)		368 (58,5)	—	—
Ишемическая болезнь сердца, n (%)		193 (30,7)	—	—
Сахарный диабет, n (%)		109 (17,3)	—	—
Некурящие**, n (%)		299 (47,5)	332 (52,7)	0,07
Курящие, n (%)		330 (52,5)	298 (47,3)	

* – данные представлены в виде M±SD; ** – данные о курении отсутствовали у 18 пациентов контрольной группы. ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

Таблица 2. Ассоциации полиморфного варианта rs386000 гена LILRA3 с развитием облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей в общей группе и группах, стратифицированных по полу

SNP ID	Генотип, аллель	Частоты генотипов N (%), аллелей		p*	ОШ (95% ДИ) **
		контрольная группа	группа с ОААНК		
Общие группы					
rs386000	G/G	416 (64,2)	409 (65,1)	0,01	1,00
	G/C	206 (31,8)	209 (33,3)		0,38 (0,18–0,82)
	C/C	26 (4,0)	10 (1,6)		
	C	0,199	0,182	0,28	0,90 (0,44–1,09)
Мужчины					
rs386000	G/G	231 (58,6)	346 (64,1)	0,01	1,00
	G/C	147 (37,3)	186 (34,4)		0,34 (0,14–0,81)
	C/C	16 (4,1)	8 (1,5)		
	C	0,227	0,187	0,03	0,78 (0,62–0,98)
Женщины					
rs386000	G/G	185 (72,8)	63 (71,6)	0,62	1,00
	G/C	59 (23,2)	23 (26,1)		0,68 (0,14–3,27)
	C/C	10 (3,9)	2 (2,3)		
	C	0,156	0,153	0,95	0,98 (0,61–1,58)

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал, * – уровень значимости ассоциации аллеля/генотипа LILRB3 с риском развития ОААНК (рецессивная генетическая модель); ** – отношение шансов и 95% доверительный интервал ассоциации с риском развития ОААНК с коррекцией по возрасту.

статистик полногеномных исследований, представленных на портале Cardiovascular Disease Knowledge (<https://cvd.hugeamp.org>). Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены демографические и клинические характеристики обследованных участников исследования. Согласно представленным данным, по сравнению с контрольной группой в группе больных ОААНК было больше мужчин, и средний возраст был на 2 года выше, в связи с чем при проведении статистического анализа проводилась поправка на пол и возраст пациентов.

Частоты генотипов rs386000 гена LILRA3 находились в равновесии Харди–Вайнберга. В табл. 2 представлены результаты анализа ассоциации полиморфного варианта rs386000 гена LILRA3 с развитием ОААНК в общей группе и группах, стратифицированных по полу. Установлено, что генотип rs386000-С/С и аллель rs386000-С статистически значимо ассоциированы с пониженным риском развития ОААНК в группе у мужчин ($p = 0,01$ и $p = 0,03$ соответственно). У женщин ассоциация данного SNP с риском развития ОААНК не установлена.

Известно, что репликационный анализ впервые выявленных ассоциаций в независимых популяциях мира является «золотым стандартом» генетико-эпидемиологических исследований многофакторных заболеваний, позволяя подтвердить или исключить связь изучаемого полиморфизма с развитием патологии [16].

Проведенный нами анализ суммарных статистик геномных исследований портала Cardiovascular Disease Knowledge позволил установить, что аллель rs386000-С LILRA3 ассоциируется с пониженным риском развития заболевания периферических артерий в европейской когорте Peripheral artery disease 2021 GWAS численностью 9560 человек, однако данная тенденция была на пограничном уровне значимости ($p = 0,056$).

Проведено функциональное аннотирование SNP. Анализ геномно-транскриптомных данных портала eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org>) позволил установить ассоциации аллеля rs386000-С с экспрессией различных генов, расположенных в хромосомном сегменте 19q13.4, а именно высоким уровнем LILRA2 ($P = 9,72 \cdot 10^{-14}$), LILRB5 ($P = 3,20 \cdot 10^{-10}$), LILRA6 ($P = 3,38 \cdot 10^{-7}$), LILRP1 ($P = 2,49 \cdot 10^{-18}$) и TSEN34 ($P = 3,63 \cdot 10^{-15}$), а также пониженным уровнем LILRA3 ($P = 3,27 \cdot 10^{-310}$) и LILRA5 ($P = 1,02 \cdot 10^{-74}$) в плазме крови.

Обсуждение

Лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецепторы человека (LILR) представляют собой семейство из 11 функциональных генов, кодирующих 5 активиру-

ющих (LILRA1, 2, 4–6), 5 ингибирующих (LILRB1–5) и одну растворимую (LILRA3) формы [17]. LILR выполняют разнообразные функции, в том числе регулируют воспаление, иммунную толерантность, дифференцировку клеток и пластичность нервной системы [17]. LILRA3 – единственная растворимая форма семейства LILR, секретируемая моноцитами, В-клетками и субпопуляциями Т-клеток и не обнаруживаемая на клеточной поверхности [18]. Следует отметить, что экспрессия гена LILRA3 активируется под влиянием IL-10 и IFN- γ и подавляется TNF- α [18]. Предполагается, что LILRA3 действует как антагонист или негативный регулятор других LILR [17]. Дефицит LILRA3 обнаружен более чем у 50% жителей Восточной Азии; это указывает на то, что LILRA3 не влияет на выживание [19]. Установлено, что экспрессия и полиморфизмы генов семейства LILR ассоциированы с развитием аутоиммунных и инфекционных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и цитомегаловирусная инфекция [13, 17]. Причем показано, что концентрация LILRA3 в плазме крови положительно коррелировала с активной фазой ревматоидного артрита [18] и множественного склероза [20], тем самым указывая на провоспалительные эффекты увеличения уровня LILRA3.

Согласно результатам семейного исследования, мутации в гене LILRA3 сопровождаются повышенными уровнями ХС ЛВП у членов семей, несущих данные мутации [21]. Кроме того, результаты крупных полногеномных ассоциативных исследований свидетельствуют, что данный полиморфизм тесно коррелирует с уровнем ХС ЛВП и общего ХС [7–11]. Другими словами, loss-of function мутации в гене LILRA3 проявляются антиатерогенными свойствами за счет увеличения выработки ХС ЛВП [21]. В то же время аллель rs386000-С ассоциирован с повышенным уровнем общего ХС [22] – находка, которая не находит своего объяснения.

В рамках настоящего исследования впервые установлена взаимосвязь полиморфного варианта rs386000 гена LILRA3 с развитием ОААНК. Выявленные ассоциации характеризовались половым диморфизмом: у мужчин носительство аллеля rs386000-С характеризовалось протективным эффектом в отношении риска развития ОААНК, в то время как у женщин данный SNP не оказывал влияние на предрасположенность к болезни.

Ограничением проведенного нами исследования является недостаточное число пациентов с ОААНК с измеренными показателями липидного состава крови, что не позволило установить их взаимосвязь с полиморфизмом rs386000 гена LILRA3 и, соответственно, интерпретировать потенциальные механизмы влияния полиморфизма через изменения липидного обмена, обнаруженные ранее в крупных международных исследованиях.

Анализ геномно-транскриптомных данных портала eQTLgen показал, что протективный в отношении риска развития ОААНК аллель rs386000-С связан со снижением экспрессии гена LILRA3, а также ассоциирован с координированными изменениями экспрессии других генов семейства LILR, расположенных в виде кластера на хромосоме 19 [17]. Эти данные указывают на то, что атерогенный эффект может быть связан с наличием аллеля rs386000-G и, соответственно, повышенной экспрессией LILRA3 в крови, которые, как было указано выше, коррелируют с активностью воспалительных процессов [18]. Таким образом, можно предположить, что атерогенный эффект аллельного варианта rs386000-G LILRA3 может реализоваться через провоспалительные изменения сосудистой стенки, индуцированные активированными иммунокомпетентными клетками. Такая возможность продемонстрирована в исследовании X. Wu и соавт. (2021) [23], которые обнаружили, что обработанные LILRA3 моноцитарные дендритные клетки характеризуются выраженной пролиферативной активностью аллогенных Т-лимфоцитов CD4+, и наблюдается поляризация фенотипа Th0 в Th1. Это предположение хорошо согласуется с данными о значимой патогенетической роли Т-лимфоцитов в развитии и прогрессировании атеросклероза [24]. Следует добавить, что мишенями LILRA3 являются не только Т-лимфоциты и макрофаги, но и натуральные киллеры, которые вносят вклад в развитие воспалительных изменений в сосудах при атеросклерозе [25, 26]. Известно, что экспрессия гена LILRA3 активируется противовоспалительным цитокином IL-10 и IFN- γ и подавляется провоспалительным цитокином TNF- α [18],

что указывает на то, что LILRA3 представляет собой петлю отрицательной обратной регуляции иммунного ответа и воспаления.

Заключение

Впервые установлено, что полиморфизм rs386000 гена LILRA3 ассоциирован с предрасположенностью к облитерирующему атеросклерозу артерий нижних конечностей у мужчин. Исходя из данных функционального аннотирования данного варианта, можно предположить, что носительство аллеля rs386000-С связано с пониженной активацией транскрипционной активности гена LILRA3 в ответ на действие регуляторных цитокинов, в результате чего снижается экспрессия гена и ослабляется передача активирующих сигналов на иммунокомпетентные клетки. Несомненно, данное предположение требует экспериментального подтверждения. Дальнейшие исследования, в том числе экспериментальные, должны определить конкретные механизмы, посредством которых полиморфизм rs386000 гена LILRA3 вовлечен в молекулярные механизмы развития облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и атеросклероза другой локализации.

Финансирование

Работа выполнена за счет средств Курского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.01.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. Annual Review of Genomics and Human Genetics. 2004;5(1):189–218. DOI: 10.1146/annurev.genom.5.061903.175930
- Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. Circulation Research. 2021;128(12):1818–32. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535
- Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Arteriosclerosis e inflamación. Nuevos enfoques terapéuticos. Medicina Clínica. 2020;155(6):256–62. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.024
- GWAS Catalog. [Internet] Available at: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>
- An H, Richardson A, Rajasekariah P, Zhong L, Fernando BSM, Macmillan A et al. Nuclear Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor A3 Is Monomeric and Is Involved in Multiple Layers of Regulated Gene Expression and Translation. Journal of Proteome Research. 2021;20(6):3078–89. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00946
- Lazarenko V, Churilin M, Azarova Yu, Klyosova E, Bykanova M, Ob'edkova N et al. Comprehensive Statistical and Bioinformatics Analysis in the Deciphering of Putative Mechanisms by Which Lipid-Associated GWAS Loci Contribute to Coronary Artery Disease. Biomedicine. 2022;10(2):259. DOI: 10.3390/biomedicine10020259
- Bentley AR, Sung YJ, Brown MR, Winkler TW, Kraja AT, Ntalla I et al. Multi-ancestry genome-wide gene–smoking interaction study of 387,272 individuals identifies new loci associated with serum lipids. Nature Genetics. 2019;51(4):636–48. DOI: 10.1038/s41588-019-0378-y
- Hoffmann TJ, Theusch E, Haldar T, Ranatunga DK, Jorgenson E, Medina MW et al. A large electronic-health-record-based genome-wide study of serum lipids. Nature Genetics. 2018;50(3):401–13. DOI: 10.1038/s41588-018-0064-5
- Waller CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nature Genetics. 2013;45(11):1274–83. DOI: 10.1038/ng.2797
- Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature. 2010;466(7307):707–13. DOI: 10.1038/nature09270
- Jeemon P, Pettigrew K, Sainsbury C, Prabhakaran D, Padmanabhan S. Implications of discoveries from genome-wide association studies in current cardiovascular practice. World Journal of Cardiology. 2011;3(7):230–47. DOI: 10.4330/wjcv.3.i7.230
- Grassmann F, Kiel C, Zimmermann ME, Gorski M, Grassmann V, Stark K et al. Genetic pleiotropy between age-related macular degeneration and 16 complex diseases and traits. Genome Medicine. 2017;9(1):29. DOI: 10.1186/s13073-017-0418-0
- Du Y, Cui Y, Liu X, Hu F, Yang Y, Wu X et al. Contribution of Functional LILRA3, but Not Nonfunctional LILRA3, to Sex Bias in Susceptibility and Severity of Anti-Citrullinated Protein Antibody–Positive Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatology. 2014;66(4):822–30. DOI: 10.1002/art.38308

14. Azarova Yu.E., Klyosova E.Yu., Sakali S.Yu., Kovalev A.P. Contribution of rs11927381 polymorphism of the IGF2BP2 gene to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):9–19. [Russian: Азарова Ю.Э., Клёсова Е.Ю., Сакали С.Ю., Ковалёв А.П. Вклад полиморфизма rs11927381 гена IGF2BP2 в патогенез сахарного диабета 2 типа. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):9–19]. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-2
15. Zhabin S.N., Dudchenko S.S., Gavrikov A.K., Gavrikova D.I., Legostayeva T.N., Ivanov I.S. et al. Importance of using genetic markers in diagnostics and surgical treatment of patients with chronic arterial insufficiency. *Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and His Health”*. 2019;4:39–48. [Russian: Жабин С.Н., Дудченко С.С., Гавриков А.К., Гаврикова Д.И., Легостаева Т.Н., Иванов И.С. и др. Значимость генетических маркеров для диагностики и выбора хирургического лечения больных с хронической артериальной недостаточностью. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2019;(4):39–48]. DOI: 10.21626/vestnik/2019-4/05
16. Oetting WS, Jacobson PA, Israni AK. Validation Is Critical for Genome-Wide Association Study–Based Associations. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(2):318–9. DOI: 10.1111/ajt.14051
17. Hirayasu K, Arase H. Functional and genetic diversity of leukocyte immunoglobulin-like receptor and implication for disease associations. *Journal of Human Genetics*. 2015;60(11):703–8. DOI: 10.1038/jhg.2015.64
18. An H, Chandra V, Piraino B, Borges L, Geczy C, McNEIL HP et al. Soluble LILRA3, a Potential Natural Antiinflammatory Protein, Is Increased in Patients with Rheumatoid Arthritis and Is Tightly Regulated by Interleukin 10, Tumor Necrosis Factor- α , and Interferon- γ . *The Journal of Rheumatology*. 2010;37(8):1596–606. DOI: 10.3899/jrheum.091119
19. Hirayasu K, Ohashi J, Tanaka H, Kashiwase K, Ogawa A, Takanashi M et al. Evidence for Natural Selection on Leukocyte Immunoglobulin-like Receptors for HLA Class I in Northeast Asians. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(5):1075–83. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.03.012
20. An H, Lim C, Guillemin GJ, Vollmer-Conna U, Rawlinson W, Bryant K et al. Serum Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor A3 (LILRA3) Is Increased in Patients with Multiple Sclerosis and Is a Strong Independent Indicator of Disease Severity; 6.7kb LILRA3 Gene Deletion Is Not Associated with Diseases Susceptibility. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0149200. DOI: 10.1371/journal.pone.0149200
21. Singaraja RR, Tietjen I, Hovingh GK, Franchini PL, Radomski C, Wong K et al. Identification of four novel genes contributing to familial elevated plasma HDL cholesterol in humans. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(8):1693–701. DOI: 10.1194/jlr.M048710
22. Graham SE, Clarke SL, Wu K-HH, Kanoni S, Zajac GJM, Ramdas S et al. The power of genetic diversity in genome-wide association studies of lipids. *Nature*. 2021;600(7890):675–9. DOI: 10.1038/s41586-021-04064-3
23. Wu X, Cheng Q, Jiang H, Zhou M, Chen X, Wu H et al. LILRA3 is related to monocyte-derived dendritic cell maturation and activation. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2021;24(2):196–202. DOI: 10.22038/ijbms.2020.50714.11555
24. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(7):387–401. DOI: 10.1038/s41569-020-0352-5
25. Vallejo J, Cochain C, Zernecke A, Ley K. Heterogeneity of immune cells in human atherosclerosis revealed by scRNA-Seq. *Cardiovascular Research*. 2021;117(13):2537–43. DOI: 10.1093/cvr/cvab260
26. Terao C, Yoshifuji H, Matsumura T, Naruse TK, Ishii T, Nakao Y et al. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(51):13045–50. DOI: 10.1073/pnas.1808850115