

Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА E670G ГЕНА PCSK9 НА СТЕПЕНЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ МЗ РУз, г. Ташкент, УЗБЕКИСТАН

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка степени поражения атеросклерозом сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции с учётом уровня PCSK-9 и генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9.

Материалы и методы. В исследование были включены 57 больных с хронической ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией (ХИБС) и семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (ГеСГ, I группа). Группу сравнения составили 144 пациента с ХИБС без ГеСГ, разделённые на подгруппу А (n=63) – пациенты, не принимавшие статины, и В – принимавшие их на амбулаторном этапе (n=81), группу контроля составили 17 здоровых лиц. Уровень пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit» (MULTI SCIENCE, China). Генотипирование полиморфизма E670G (rs505151) PCSK9 проводили с использованием ПЦР-метода.

Результаты. Сравнение результатов дуплексного сканирования сонных артерий у больных ГеСГ, показало, что толщина комплекса

интима-медиа сонных артерий (ТКИМ) слева (1.14 ± 0.18 , $P < 0.01$) и справа (1.15 ± 0.16 , $P < 0.01$) была выше, чем в группе сравнения, 1.05 ± 0.17 и 1.04 ± 0.18 , соответственно. В результате проведенных исследований выявлена положительная корреляционная связь между частотой развития ИМ в анамнезе у больных ГеСГ и ТКИМ сонных артерий ($r = 0.38$, $P < 0.05$). Последняя также коррелировала с повышением концентрации PCSK-9 ($r = 0.31$, $P < 0.05$) в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G ($r = 0.39$, $P < 0.05$) гена PCSK-9.

Заключение. У больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции установлена прямая корреляционная связь между инфарктом миокарда в анамнезе, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, повышением концентрации PCSK-9 в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9, что позволяет использовать их в качестве прогностических маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия, полиморфизм E670G гена PCSK-9, атеросклероз сонных артерий.

Сведения об авторах:

Алиева Рано Бурхановна	научный сотрудник лаборатории ИБС Республиканского специализированного центра кардиологии (РСЦК МЗ РУз), (99871) 2373415
Хошимов Шавкат Уразалиевич	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373415
Ахмедова Шохиста Саидамановна	к.м.н., научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373415
Бекметова Феруза Матсапаевна	д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373415
Курбанов Равшанбек Давлатович	д.м.н., академик АН РУз, директор РСЦК МЗ РУз, (99871) 2373816
Автор, ответственный за связь с редакцией: Шек Александр Борисович	д.м.н., руководитель лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз, тел. (99871) 2373816, (99871) 2373367, 100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осиё, дом 4, факс: (99871) 2341667, E-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru

✉ cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru

Для цитирования: Алиева Р.Б., Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Влияние полиморфизма E670G гена PCSK9 на степень атеросклероза сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Сентябрь 25; 3:34-37 [Trans. into Eng. ed.: Alieva R.B., Hoshimov S.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Shek A.B., Kurbanov R.D. Association of the genetic polymorphism E670G of the PCSK-9 and the severity of the carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Uzbek population. Eurasian heart journal. 2018, September 25; 3:38-41]

Как известно, гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГеСГ) является одним из самых распространённых наследственных заболеваний в мире. Ею страдает 1 из 500 человек в популяции, тогда как гомозиготной (ГоСГ) – 1 из 1 миллиона людей. При этом в 90% случаев заболевание связано с мутацией в гене кодирующем рецепторы ЛПНП (ЛПНП-Р), 5-10% – аполипопротеин В и 1-2% – пропротеин конвертазу субтилизин кексина 9 типа (PCSK9) (1). Однако при этом повышение уровня PCSK9 в крови является общим для всех генетических вариантов ГеСГ, а применение моноклональных антител, блокирующих активность PCSK9, успешным в лечении гиперхолестеринемии.

В 2003 году Abifadel et al. открыли несколько вариантов мутаций гена PCSK9, некоторые из них являлись усиливающими функцию «gain-of-function» (GOF), вызывающими гиперхолестеринемию, в то время как другие – вариантами уменьшения функции «loss-of-function» (LOF), ассоциированные со снижением уровня холестерина и уменьшением риска ИБС [2,3,4,5].

PCSK9 играет важную роль в регуляции уровня холестерина в крови и посредством этого оказывает влияние на процессы атеросклероза [6,7]. Варианты понижающих функцию (LOF) генетических полиморфизмов PCSK9 (Y142X и C679X) уменьшают синтез или секрецию PCSK9 в культурах клеток, что связано с заметно более низкой концентрацией в плазме крови PCSK9 [8]. В ряде исследований было установлено влияние повышающего функцию (GOF) генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9 на липидный спектр и выраженность коронарного атеросклероза [9,10], хотя в других это не подтвердилось [11,12].

В связи с вышеизложенным, целью исследования было изучить структурно-функциональные особенности атеросклероза сонных артерий у больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией с учётом уровня PCSK-9 и генетического полиморфизма E670G гена PCSK-9.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 57 больных с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией (ГеСГ, I группа). Группу сравнения составили 144 пациента с ХИБС без ГеСГ (II группа).

Для верификации диагноза и оценки тяжести состояния больных оценивались факторы риска: повышенное артериальное давление (АД), курение, индекс массы тела, сахарный диабет и структурно-функциональные параметры: ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиография с оценкой систолической и диастолической функции миокарда, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, 24-часовое суточное мониторирование ЭКГ, стресс-тест и, при необходимости, коронарография.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий проводили на «SIEMENS» Acuson X700 (Германия) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20м].

Для оценки липидного спектра и маркеров воспаления изучали следующие параметры: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицериды (ТГ), высокочувствительный С-реактивный белок, биохимические показатели (АЛТ, АСТ, КФК) на анализаторе Daytona (Randox, Ireland). Коэффициент атерогенности (КАХ) определяли по следующей формуле: $КАХ = (ОХ - ХС-ЛПВП) / ХС-ЛПВП$ (отн. ед). Уровень пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 ELISA Kit» (MULTI SCIENCE, China).

Генотипирование полиморфизма E670G (rs505151) PCSK9 проводили с использованием ПЦР-метода. Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляли при помощи набора для выделения ДНК «DiatomTM DNA Prep 200: Isogene, Россия» со-

гласно протоколу фирмы производителя.

Для выявления полиморфизма E670G гена PCSK9 были использованы прямой 5'-CACGGTTGT GTCCCAATGG-3' и обратный 5'-GAGAGGGACAAGTCGGAACC-3' праймеры (7). Праймеры для ПЦР были синтезированы компанией ООО «СибЭнзим» (Новосибирск, Россия).

Статистический анализ. При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Вилькоксона для проверки различий между двумя выборками парных измерений; критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод χ^2 , а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

Соответствие эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга оценивали по критерию χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении частоты генотипов и аллелей полиморфизма E670G (rs505151) гена PCSK9 у пациентов с ГеСГ, не ГеСГ и здоровых лиц (табл. 1), количество аллелей G было в 2 раза выше в I группе (13,11.4%), чем во II (17,6.0%) и в 3 раза (1, 3.0%), чем у здоровых (контрольная группа), однако различия носили недостоверный характер. Частота изучаемых генотипов соответствовала равновесному распределению Харди-Вайнберга ($P > 0.05$).

Таблица 1. Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфизма E670G (rs505151) гена PCSK9 у пациентов с ГеСГ, не ГеСГ и здоровых лиц (n, %)*

Генотипы и аллели	I, ГеСГ (n=57)	II, не ГеСГ (n=144)	Все пациенты (n=201)	III, здоровые (n=17)
AA	46 (80.7%)	128 (89.0%)	174 (86.6%)	16 (94.1%)
AG	9 (15.8%)	15 (10.3%)	24 (11.9%)	1 (5.9%)
GG	2 (3.5%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)	0
A	101 (88.6%)	271 (94.0%)	372 (92.5%)	33 (97.0%)
G	13 (11.4%)	17 (6.0%)	30 (7.5%)	1 (3.0%)

* - различия недостоверны

Сравнение результатов дуплексного сканирования сонных артерий у больных ГеСГ (табл. 2) показало, что толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий слева (1.14 ± 0.18 , $P < 0.01$) и справа (1.15 ± 0.16 , $P < 0.01$) была выше, чем в группе сравнения, 1.05 ± 0.17 и 1.04 ± 0.18 , соответственно. Также, у них было большее количество атеросклеротических бляшек в левой (66.7% против 50.0%, $P < 0.05$) и правой (68.4% против 43.0%, $P < 0.01$) общей (ОСА) и внутренней (ВСА) сонных артериях. При этом средний % стеноза слева (43.4%) и справа (42.3%) был выше, чем в группе сравнения (28.3% и 27.2%, соответственно, $P < 0.05$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика структурно-функциональных изменений брахиоцефальных артерий у больных ИБС с ГеСГ и не ГеСГ (M±SD, n (%))

Параметры	I, ГеСГ (n=57)	II, не ГеСГ (n=144)
ТКИМ слева, мм	1.14±0.18**	1.05±0.17
ТКИМ справа, мм	1.15±0.16**	1.04±0.18
Наличие атеросклеротической бляшки слева (ОСА, ВСА)	38 (66.7%)*	72 (50.0%)
Наличие атеросклеротической бляшки справа (ОСА, ВСА)	39 (68.4%)*	62 (43.0%)
% стеноза слева (ОСА, ВСА)	43.4%*	28.3%
% стеноза справа (ОСА, ВСА)	42.3%*	27.2%

Примечание: *, **, *** - $P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,001$ достоверность различий между I и II группами

При исследовании структурных изменений общей и внутренней сонных артерий с учётом особенностей распределения полиморфных вариантов E670G гена PCSK-9 было обнаружено, что у больных ГеСГ, носителей G-аллеля, наряду с более высокой частотой сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт, инсульт, аорто-коронарное шунтирование в анамнезе) достоверно чаще выявлялись атеросклеротические бляшки в сонных артериях: у 11 (100%, $P<0,05$), против 28 (61%), что также свидетельствует о большей выраженности мультифокального атеросклероза (табл. 3).

Важность оценки структурно-функционального состояния сонных артерий у больных ГеСГ подтверждается результатами корреляционного анализа. Как видно из таблицы 4, между величиной ТКИМ сонных артерий и частотой развития ИМ в анамнезе у больных ГеСГ имелась положительная корреляционная связь ($r=0,38$, $P<0,05$) что позволяет использовать ТКИМ в качестве важного

Таблица 4. Оценка корреляционной связи между исходными клиническими параметрами и толщиной комплекса интима-медиа у больных ГеСГ

№	Параметры	r Спирмена	P
1	Возраст	-0,09	НД
2	Мужской пол	0,28	НД
3	Сахарный диабет	0,25	НД
4	Инфаркт миокарда	0,38	<0,05
5	Общий холестерин	0,07	НД
6	ХС ЛПНП	0,15	НД
7	ТГ	0,02	НД
8	ХС ЛПВП	-0,07	НД
9	КА	0,21	НД
10	Глюкоза в крови	0,29	<0,05
11	вЧСРБ	0,05	НД
12	PCSK-9	0,31	<0,05
13	Носительство G-аллеля	0,39	<0,05

прогностического маркера прогрессирования атеросклероза. Также повышение уровня глюкозы, концентрации PCSK-9 в крови и носительство аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9 являются важными прогностическими маркерами поражения ТКИМ сонных артерий и, следовательно, риска развития ССО (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что полиморфизмы генов, регулирующих LDL-рецепторы, уровень PCSK9 и ApoB наиболее часто являются генетической причиной развития ГеСГ. При этом, по данным литературы, в большинстве случаев именно генетические полиморфизмы loss-of-function (LOF), связанные со снижением уровня PCSK9, в частности, R46L (rs11591147), признаются ведущими регуляторами его действия [13,14].

Таблица 3. Сравнение исходных клинико-гемодинамических показателей у пациентов с ГеСГ и не ГеСГ в зависимости от носительства аллеля G E670G (rs505151) полиморфизма гена PCSK9 (M ± SD, n (%))

Параметры	I, ГеСГ (n=57)		II, не ГеСГ (n=144)	
	AA (n=46)	AG + GG (n=11)	AA (n=128)	AG + GG (n=16)
Средний возраст, годы	48.7±10,1	51.8±9,0	61.6±9.8	59.4±9.0
Пол (муж/жен)	17/29 (37%/63%)	7/4 (64%/36%)	59/69 (46%/54%)	11/5 (69%/31%)
АГ, n (%)	41 (89%)	11 (100%)	111 (87%)	15 (94%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	21 (45.6%)	9 (82.0%)*	37 (29.0%)	5 (31.0%)
Инсульт в анамнезе, n (%)	3 (6.5%)	3 (27.3%)*	3 (2.3%)	1 (6.2%)
Аорто-коронарное шунтирование	1 (2.2%)	4 (36.4%)*	8 (6.25%)	2 (12.5%)
Чрескожные коронарные вмешательства	13 (28.0%)	5 (45.5%)	21 (16.4%)	3 (19.0%)
ТКИМ слева, мм	1.11±0.15	1.17±0.21	1.04±0.14	1.06±0.20
ТКИМ справа, мм	1.13±0.14	1.17±0.18	1.03±0.17	1.05±0.19
Наличие атеросклеротической бляшки слева (ОСА, ВСА)	28 (61.0%)	10 (91.0%)*	65 (50.8%)	7 (43.8%)
Наличие атеросклеротической бляшки справа (ОСА, ВСА)	28 (61.0%)	11 (100%)*	55 (43.0%)	7 (43.8%)
% стеноза слева (ОСА, ВСА)	42.2%	45.7%	25.2%	31.4%
% стеноза справа (ОСА, ВСА)	39.8%	46.9%	24.9%	29.5%

Примечание: *, **, *** - $P<0,05$, $P<0,01$, $P<0,001$ достоверность различий между AA- и G-носителями

Вместе с тем, однонуклеотидный полиморфизм E670G (rs505151) гена PCSK9 распознан во многих исследованиях, как ведущая усиливающая («gain-of-function», GOF) мутация в увеличении концентрации ХС ЛПНП в крови, особенно у мужчин (9,10). Так, например, Chen et al. [9] исследовали генетические полиморфизмы, повышающие функцию PCSK9 (GOF) у пациентов, участвовавших в исследовании эффективности флувастатина – LCAS. Они обнаружили, что носительство G-аллели генотипа 23968A>G (E670G) ассоциировало с увеличением ХС ЛПНП и коронарным атеросклерозом. Своё наблюдение они подтвердили в исследовании TexGen среди популяции с нормальным уровнем ХС ЛПНП (средний уровень ХС ЛПНП 108 мг/дл), в котором частота аллеля G была ниже, чем в исследовании LCAS (0,043 против 0,074; $\chi^2=5,5$; $P=0,019$), а GG-генотип отсутствовал среди обследованных. В другом исследовании Evans and Beil [10] изучили частоту встречаемости 23968A>G (E670G) полиморфизма гена PCSK9 у пациентов, обратившихся в амбулаторное отделение госпиталя Университета Гамбург. Ими установлена связь носительства аллеля G с повышением уровня ХС ЛПНП, но только среди мужчин в Европейской популяции. В ряде исследований также установлена связь носительства G-аллели генотипа 23968A>G (E670G) с увеличением ТКИМ сонных артерий [15] и степени коронарного атеросклероза [16]. Однако это не подтвердилось в некоторых исследованиях [17]. Также в литературе указывается на связь E670G полиморфизма гена PCSK9 с увеличением риска инсульта, вызванного атеросклерозом крупных артерий [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в узбекской популяции установлена прямая корреляционная связь между инфарктом миокарда в анамнезе, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, повышением концентрации PCSK-9 в крови и носительством аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9, что позволяет использовать их в качестве прогностических маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Santos RD, Miname MH. Increased subclinical atherosclerosis burden in familial hypercholesterolemia phenotype: What do genetic defects tell us and what are the clinical implications? *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:316-317. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.004. Epub 2017 Jun 12.
2. Abifadel M1, Rabès JP, Devillers M, Munnich A, Erlich D, Junien C, Varret M, Boileau C. Mutations and polymorphisms in the proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) gene in cholesterol metabolism and disease. *Hum Mutat*. 2009 Apr;30(4):520-9. doi: 10.1002/humu.20882.
3. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villeger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. 2003 *Nat Genet* 34:154-156
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. 2006. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 354(12):1264-72.
5. Allard D, Amsellem S, Abifadel M, Trillard M, Devillers M, Luc G, Krempf M, Reznik Y, Girardet JP, Fredenrich A, Junien C, Varret M, Boileau C, Benlian P, Rabès JP. Novel mutations of the PCSK9 gene cause variable phenotype of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 2005;26:497.
6. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem* 2004;279(48):50630–8.
7. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):S172–7.
8. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006 79:514-523
9. Chen SN, Ballantyne CM, Gotto Jr AM, Tan Y, Willerson JT, Marian AJ. A common PCSK9 haplotype, encompassing the E670G coding single nucleotide polymorphism, is a novel genetic marker for plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and severity of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1611–9.
10. Evans D, Beil FU. The E670G SNP in the PCSK9 gene is associated with polygenic hypercholesterolemia in men but not in women. *BMC Med Genet* 2006;7:66.
11. Scartezini M, Hubbart C, Whittall RA, Cooper JA, Neil AH, Humphries SE. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men. *Clin Sci (Lond)* 2007;113(11):435–41.
12. Polisecki E, Peter I, Robertson M, et al. Genetic variation at the PCSK9 locus moderately lowers low-density lipoprotein cholesterol levels, but does not significantly lower vascular disease risk in an elderly population. *Atherosclerosis* 2008;200(1):95–101.
13. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. № 94 (July (7)). – P. 2537–43.
14. Pott J, Schlegel V, Teren A, Horn K, Kirsten H, Bluecher C, Kratzsch J, Loeffler M, Thiery J, Burkhardt R, Scholz M. Genetic Regulation of PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) Plasma Levels and Its Impact on Atherosclerotic Vascular Disease Phenotypes. *Circ Genom Precis Med*. 2018; 11: e001992. DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001992
15. Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, Raselli S, Tramontana S, Meneghetti F, et al. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. *Atherosclerosis*. 2008; 208(1):177–182. [PubMed]
16. Dilare Adi, Xiang Xie, Fen Liu, Yi-Tong Ma, Mayila Abudoukelimu, Yun Wu, Yong An, Yi-Ning Yang, Xiao-Mei Li, Zhen-Yan Fu, Yong-Tao Wang, Bang-Dang Chen. Relationships between genetic polymorphisms of E670G in PCSK9 gene and coronary artery disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8): 13251–13258.
17. Kotowski IK, Pertsemlidis A, Luke A, Cooper RS, Vega GL, Cohen JC, et al. A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Hum Genet*. 2006; 78(3):410–422. [PMC free article] [PubMed]
18. Abboud S, Karhunen PJ, Lutjohann D, et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene is a risk factor of large-vessel atherosclerosis stroke. *PLoS ONE* 2007;2(10):e1043.

Принята к печати: 21.06.2019 г.