

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ БИОМАРКЕРОВ АТЕРОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Литвиненко Р.И.^{1,2}, Язенюк А.В.¹, Гайдук С.В.¹, Слизов П.А.¹,
Глушаков Р.И.^{1,3}, Бугаев П.А.¹, Суржиков П.В.^{1,2}

¹ФГБ ВОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: litvius@yandex.ru;

²ЧОУ ВО Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

Целью исследования была оценка роли генетических биомаркеров (PCSK9 (E670G), LDLR (rs688), MMP-13 (rs2252070)) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний у переболевших COVID-19. В исследование отобраны 245 человек после COVID-19 различной степени тяжести. Пациентам до перенесенного COVID-19 проводилось стационарное обследование в рамках сердечно-сосудистого скрининга, на основании которого они были разделены на 3 группы: с верифицированной ишемической болезнью сердца, с гипертонической болезнью и гемодинамически не значимым атеросклерозом, а также на лиц, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. После перенесенного COVID-19 этим же пациентам проведено повторное исследование сердечно-сосудистой системы, на основании которого дана оценка течению сердечно-сосудистой патологии. При помощи критериев ухудшения, предложенных авторами, обследуемые были разделены на группы по течению сердечно-сосудистой патологии. На этом этапе изучены генотипы включенных в исследование генов. По данным клинического, лабораторного и инструментального исследования у 140 больных определялось ухудшение течения сердечно-сосудистой патологии, у 105 обследуемых ухудшения течения сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенного COVID-19 выявлено не было. Установлено, что носительство G-аллеля и AG генотипа гена PCSK9 (rs505151), TT генотипа и T-аллеля гена LDLR (rs688), TC генотипа и C-аллеля гена MMP13 (rs2252070) было связано с повышенным риском ухудшения/дебюта сердечно-сосудистых заболеваний (прогрессирование атеросклероза, ишемической болезни сердца и ее осложнений). Определение представленных в исследовании генетических биомаркеров в клинической практике позволяет в совокупности с другими лабораторными и инструментальными данными прогнозировать течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, SARS-CoV-2, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ген PCSK9 (E670G), ген LDLR (rs688), ген MMP-13 (rs2252070).

THE ROLE OF GENETIC BIOMARKERS OF ATHEROGENESIS IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Litvinenko R.I.^{1,2}, Yazenok A.V.¹, Gaiduk S.V.¹, Slizhov P.A.¹,
Glushakov R.I.^{1,3}, Bugaev P.A.¹, Surjikov P.V.^{1,2}

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg, e-mail: litvius@yandex.ru;

²St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg;

³Saint Petersburg Pediatric Medical University, St. Petersburg

The aim of the study was to assess the role of genetic biomarkers (PCSK9 (E670G), LDLR (rs688), MMP-13 (rs2252070)) in the development and progression of cardiovascular diseases in patients with COVID-19. 245 people were selected for the study after COVID-19 of varying severity. Prior to COVID-19, patients underwent inpatient examination as part of cardiovascular screening, on the basis of which they were divided into 3 groups: with verified coronary heart disease, with hypertension and hemodynamically insignificant atherosclerosis, as well as those without cardiovascular diseases. After undergoing COVID-19, the same patients underwent a repeated examination of the cardiovascular system, on the basis of which an assessment of the course of cardiovascular pathology was carried out. Using the criteria of deterioration proposed by the authors, the subjects were divided into groups according to the course of cardiovascular pathology. At this stage, the genotypes of the genes included in the study were studied. According to clinical, laboratory and documentary studies, 140 patients had a worsening of the course of cardiovascular pathology, and 105 subjects had no worsening of the course of cardiovascular diseases after COVID-19. It was found that the carriage of the G-allele and AG genotype of the PCSK9 gene (rs505151), TT genotype and T-allele of the LDLR gene (rs688), TC genotype and C-allele of the MMP13 gene

(rs2252070) was associated with an increased risk of deterioration/onset of cardiovascular diseases (progression of atherosclerosis, coronary heart disease and its complications). The determination of the genetic biomarkers presented in the study in clinical practice allows, in combination with other laboratory and instrumental data, to predict the course of cardiovascular diseases in patients who have undergone COVID-19.

Keywords: cardiovascular diseases, COVID-19, SARS-CoV-2, coronary heart disease, atherosclerosis, gene PCSK9 (E670G), gene LDLR (rs688), gene MMP-13 (rs2252070).

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19, НКИ), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2), возникла в конце 2019 года и быстро переросла в глобальную пандемию, при этом и в настоящее время данное заболевание продолжает вносить значительный вклад в структуру острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [1]. По данным обобщенных клинических наблюдений за время пандемии и после нее, НКИ может являться триггером развития или ускорения «естественной истории прогрессирования» хронических заболеваний. Особенно это актуально для сердечно-сосудистой патологии, являющейся ведущей в формировании смертности [2]. Теоретические знания и эмпирические данные объясняют, что данный феномен генетически детерминирован предрасположенностью или типом реагирования макроорганизма на данный инфекционный агент. При этом совокупность событий, возникающих после инфицирования, приводит к изменению профиля экспрессии некоторых генов, что в итоге меняет обмен веществ, нарушает функционирование систем и внутренних органов [3]. С точки зрения возможной коррекции и персонализированной профилактики заболеваний представляют интерес корреляционные взаимоотношения между течением COVID-19 и нарушениями липидного обмена [4], при этом важным аспектом являются генетические детерминанты взаимозависимости данных процессов.

Такой перспективной мишенью для контроля уровня холестерина в сыворотке крови является пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Данная протеиновая конвертаза играет важную роль в обмене холестерина и, в частности, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) за счет образования связей с рецепторами ЛПНП, что приводит к их дальнейшему разрушению и увеличению уровня ЛПНП в крови [5]. Таким образом, в зависимости от полиморфизма гена PCSK9 может происходить как увеличение ее синтеза, что способствует возникновению гиперхолестеринемии и повышает риски развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и снижение ее образования, приводящее к протективному эффекту (путем снижения рисков формирования сосудистой патологии). В подтверждение данной гипотезы можно привести данные исследований, где продемонстрирована прямая связь между носительством аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK9 и повышенным в связи с этим уровнем PCSK9 с развитием инфаркта миокарда, а также увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и повышенными уровнями липопротеинов и

триглицеридов в крови. На основании этих данных можно предполагать, что носительство аллеля G полиморфизма E670G гена PCSK-9 может рассматриваться как один из маркеров высоких рисков развития и неблагоприятного течения ССЗ [6, 7]. В настоящее время свойства PCSK9 и препаратов, ее ингибирующих, еще изучаются. Получены также данные об ее участии в различных физиологических процессах, включая воспаление, регуляцию иммунитета и тромбоз. На основании этого изучаются возможности использования ингибиторов PCSK9 в острой стадии COVID-19 [8, 9].

Известно, что рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR) оказывает значимое влияние на уровень холестерина, а некоторые мутации в гене LDLR, кодирующем его функции, приводят к повышению уровня холестерина и ЛПНП, что может способствовать ускорению атерогенеза и повышению риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [10]. В частности, показана корреляция риска развития ИБС с частотой встречаемости аллеля T и генотипа TT гена LDLR (rs688) [11]. Известно, что рецепторы ЛПНП принимают участие в процессах инвазии в клетку и жизнедеятельности различных вирусов, а последние исследования показывают, что и проникновение вируса SARS-CoV-2 также в первую очередь опосредуется этими рецепторами [12].

Еще одним значимым звеном патогенеза атеросклероза, ИБС и ее осложнений, таких как инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность, является металлопротеиназный компонент деградации внеклеточного матрикса [13]. Установлено, что матриксные металлопротеиназы (ММП) могут оказывать неблагоприятное влияние на процессы ремоделирования миокарда. Особенно это касается ММП, экспрессирующихся в миокарде [14]. Как правило, ММП (в том числе ММП-13) в норме синтезируются в тканях суставов и сердце в небольших количествах, при этом их количество возрастает во время заболеваний, сопровождающихся активной воспалительной реакцией, к которым, безусловно, можно отнести и COVID-19 [5]. Хотя ММП-13 играет основную роль в деградации хрящевой ткани, она также участвует в процессах атерогенеза. По данным исследования на популяции больных с остеоартрозом (как вариант хронического воспаления) удалось установить, что вариант полиморфизма TC (rs2252070) гена ММП-13 ассоциирован со значительным (в 2,7 раза) повышением риска развития гемодинамически значимого атеросклероза, при этом гомозиготный вариант полиморфизма T гена ММП-13 (rs2252070) характеризовался проективными эффектами [14]. Представленные в статье генетические биомаркеры, хотя и изучались в рамках течения ССЗ, тем не менее, их значение в прогрессировании ССЗ после перенесенной НКИ представляет научный и клинический интерес в связи с некоторой общностью патофизиологических механизмов как ССЗ, так и COVID-19, что определяет необходимость проведения представленного исследования.

Цель исследования

Оценить роль генетических биомаркеров (PCSK9 (E670G), LDLR (rs688), MMP-13 (rs2252070)) в развитии и прогрессировании ССЗ у пациентов, переболевших COVID-19.

Материал и методы исследования

Исследование включало в себя изучение SNP-полиморфизмов генов PCSK9 (E670G), LDLR (rs688), MMP-13 (rs2252070) у пациентов с перенесенным COVID-19 и дальнейшее сравнение полученных результатов с динамикой течения ССЗ до и после COVID-19.

Обследованы 245 человек. По результатам клинического, лабораторного и инструментального исследования пациенты были разделены по течению сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19. Подробная информация по дизайну исследования, критериям включения и исключения пациентов из исследования публиковалась ранее [15]. Для оценки течения сердечно-сосудистой патологии использовались разработанные авторами критерии ее ухудшения, представленные ниже.

Критерии ухудшения

1. Для пациентов с верифицированной ИБС:

- прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) и/или стенокардии напряжения;
- прогрессирование атеросклероза, требующее хирургического лечения;
- впервые возникшие нарушения ритма и проводимости сердца, требующие хирургической или медикаментозной коррекции;
- развитие острых сердечно-сосудистых событий (таких как острый коронарный синдром (ОКС), инфаркт миокарда (ИМ)), не завершившихся летальным исходом.

2. Для пациентов с верифицированными ГБ и атеросклерозом:

- дебют ИБС и развитие ХСН;
- прогрессирование атеросклероза, требующее хирургического лечения;
- впервые возникшие нарушения ритма и проводимости сердца, требующие хирургической или медикаментозной коррекции;
- развитие острых сердечно-сосудистых событий (ОКС, ИМ), не завершившихся летальным исходом.

3. Для пациентов без ССЗ:

- дебют ИБС, ГБ, требующий медицинской коррекции;
- впервые выявленные атеросклеротические изменения;
- впервые возникшие нарушения ритма и проводимости сердца, требующие хирургической или медикаментозной коррекции;

- развитие острых сердечно-сосудистых событий (ОКС, ИМ), не завершившихся летальным исходом [16].

Молекулярно-генетическое исследование

Для проведения молекулярно-генетической части обследования использовали цельную кровь пациентов, включенных в исследование. Для выделения геномной ДНК применяли набор фирмы «Биоламикс» (Россия), экстракцию геномной ДНК осуществляли из лейкоцитов периферической крови.

Последовательность праймеров для идентификации генов была разработана на основе данных библиотеки праймеров UGENE. С помощью твердофазного олигонуклеотидного автоматического ДНК/РНК синтезатора Spectronika H-28 фирмы K&A Laborgeraete (ФРГ) были синтезированы праймеры для определения полиморфных вариантов исследуемых генов, в дальнейшем проводили очистку синтезированных праймеров на системе P-8 фирмы K&A Laborgeraete (ФРГ).

Таблица 1

Последовательности праймеров для ПЦР

Ген (сигнатура полиморфизма)	Прямой праймер	Обратный праймер
PCSK9 (E670G)	5'- GAGATACACGGTTGTGTCCCAA - 3'	3'- TGAGAGAGGGACAAGTCGGAA -5'
LDLR (rs688)	5'- CGCCTCTACTGGGTTGACT -3'	3'- CATCTPGGCTYGAGTGATCT -5'
MMP-13 (rs2252070)	5'-GATACGTTCTTACAGAAGGC- 3'	3'-ACAAATCATCTTCATCACC- 5'

Генотипирование ДНК проводили на амплификаторе «ДТ-Прайм» производства ООО «НПО ДНК-Технология» (Россия). По результатам генотипирования осуществляли распределение на 3 типа: гетерозигота, аллель 1, аллель 2.

Для обработки и статистического анализа полученных данных использовали программы Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10.0. Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений с определением их процентного соотношения в подгруппах.

Для определения частоты встречаемости изучаемых генотипов и аллелей использовали четырехпольные таблицы сопряженности с дальнейшим расчетом критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. В случае значения $\chi^2 > 8,0$ применяли поправку Йетса. Дополнительно проводили сравнение по F-критерию Фишера–Снедекора. Во всех случаях для каждого генотипа (аллеля) выполняли определение отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) с

определением границ 95%-ного доверительного интервала (ДИ) для каждой функции. Уровень статистической значимости результатов принимали $p < 0,05$.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБ ВОУ ВПО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова 24 января 2023 года, протокол № 274. Все обследуемые добровольно согласились в нем участвовать, получено их письменное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании критериев ухудшения, по результатам проведенного обследования были сформированы группы с ухудшением или дебютом ССЗ (105 человек) и без признаков ухудшения (140 человек). В таблице 2 представлено распределение полиморфизмов исследуемых генов в зависимости от течения ССЗ после перенесенного COVID-19.

Таблица 2

Распределение генотипов исследуемых полиморфизмов в зависимости от течения ССЗ

Генотипы, аллели	Течение сердечно-сосудистой патологии после перенесенной НКИ				ОШ (ДИ)	ОР (ДИ)	χ^2 (p)
	с ухудшением (n=105)		без ухудшения (n=140)				
	Абс.	%	Абс.	%			
<i>PCSK9 (rs505151)</i>							
AA	79	75,2	129	92,1	0,259 (0,121–0,553)	0,54 (0,412–0,71)	12,087 (0,001)
AG	20	19,0	9	6,4	3,425 (1,489–7,876)	1,753 (1,305–2,354)	7,986 (0,005)
GG	6	5,7	2	1,4	4,182 (0,827–21,153)	1,175 (1,171–2,753)	3,489 (0,063)
A	178	84,8	267	95,4	0,271 (0,138–0,530)	0,563 (0,452–0,7)	16,297 (0,001)
G	32	15,2	13	4,6	3,692 (1,886–7,230)	2,077 (1,305–3,305)	
<i>LDLR (rs688)</i>							
CC	38	36,2	62	44,3	0,714 (0,425–1,199)	0,817 (0,597–1,119)	1,628 (0,203)
CT	39	37,1	65	46,4	0,727 (0,435–1,216)	0,813 (0,611–1,126)	2,118 (0,146)
TT	28	26,7	13	9,3	3,552 (1,736–7,270)	1,809 (1,377–2,377)	11,791 (0,001)

С	115	54,8	189	67,5	0,583 (0,403–0,843)	0,811 (0,7–0,94)	7,736 (0,006)
Т	95	45,2	91	32,5	1,716 (1,186–2,482)	1,35 (1,104–1,651)	
MMP13 (rs2252070)							
ТТ	38	36,2	79	56,4	0,438 (0,26–0,736)	0,62 (0,455–0,845)	9,055 (0,003)
ТС	57	54,3	53	37,9	1,949 (1,16–3,259)	1,457 (1,091–1,948)	6,546 (0,011)
СС	10	9,5	8	5,7	1,737 (0,661–4,565)	1,327 (0,854–2,063)	1,279 (0,259)
Т	133	84,8	211	95,4	0,565 (0,382–0,835)	0,733 (0,598–0,898)	7,729 (0,006)
С	77	15,2	69	4,6	1,77 (1,198–2,617)	1,364 (1,113–1,671)	

Изучена встречаемость полиморфизмов изучаемых генов и их аллелей в зависимости от течения ССЗ после COVID-19, проведена оценка относительных шансов и относительного риска ухудшения течения ССЗ.

Получены статистически значимые различия встречаемости прогностически неблагоприятных генотипа AG и носительства аллеля G полиморфизма rs505151 (E670G) гена PCSK9. При этом генотип AA и аллель гена A ассоциированы с протективным влиянием и снижением риска развития, дебюта ССЗ после COVID-19. При изучении полиморфизма гена GG не получено статистически значимых различий между изучаемыми группами обследуемых ($p=0,063$), что может быть обусловлено относительно малой выборкой больных с носительством данного генотипа.

Генотип ТТ и носительство аллеля Т полиморфизма rs688 гена LDLR ассоциированы с ухудшением течения ССЗ после COVID-19. В случае носительства аллеля С определялась более низкая вероятность ухудшения ССЗ. Носительство генотипов СС, СТ не оказывает статистически значимого влияния на течение сердечно-сосудистой патологии.

Установлено, что генотип ТС и носительство аллеля С по полиморфизму rs2252070 гена MMP13 статистически значимо чаще встречались у больных с ухудшением течения ССЗ после COVID-19. В свою очередь, генотип ТТ и носительство аллеля Т rs2252070 гена MMP13 характеризуются снижением риска ухудшения/дебюта ССЗ после COVID-19.

В дальнейшем, с учетом выявленных генетических биомаркеров, ассоциированных с ухудшением/дебютом ССЗ после COVID-19, провели количественную оценку их влияния на данные риски. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

Генотипы (аллели), носительство которых увеличивает риск ухудшения или дебюта ССЗ

после COVID-19

Ген	Полиморфизм	Генотип (аллель)	ОР	95 % ДИ	Критический уровень значимости	
					Для критерия χ^2	Для F-теста
PCSK9	rs505151	генотип AG	1,753	1,305–2,354	p<0,001	p<0,05
		аллель G	2,077	1,305–3,305	p<0,001	p<0,05
LDLR	rs688	генотип TT	1,809	1,377–2,377	p<0,001	p<0,05
		аллель T	1,35	1,104–1,651	p=0,006	p>0,05
MMP13	rs2252070	генотип TC	1,457	1,091–1,948	p=0,011	p>0,05
		аллель C	1,364	1,113–1,671	p=0,006	p>0,05

Исходя из полученных данных, можно утверждать, что при носительстве генотипа AG и аллеля G гена PCSK9 (rs505151) у пациентов после COVID-19 относительный риск ухудшения течения ССЗ увеличивается в 1,75 и 2,1 раза соответственно, при носительстве генотипа TT и аллеля T гена LDLR (rs688) – в 1,8 и 1,35 раза, при носительстве генотипа TC и аллеля C гена MMP13 (rs2252070) мы можем предполагать увеличение риска ухудшения либо дебюта ССЗ в 1,45 и 1,35 раза соответственно.

Необходимо отметить, что в проведенном исследовании представлены лишь несколько генетических биомаркеров, участвующих в процессе атерогенеза. Тем не менее, исходя из полученных результатов, генотипы представленных генов могут быть значимыми предикторами течения ССЗ у пациентов после COVID-19, во многом определяя скорость формирования и течение атерогенеза и ИБС, а COVID-19 может выступать дополнительным фактором данного процесса. В настоящее время опубликован ряд исследований, демонстрирующих общие патофизиологические механизмы развития ССЗ и COVID-19, в основе которых лежат генетические полиморфизмы и их биологические эффекты представленных в исследовании генов PCSK9, LDLR, MMP13. При этом аналогичных представленных в данной публикации работ в доступной медицинской литературе авторам не встречалось. Ограничением данного исследования явилось отсутствие группы сравнения из пациентов, не перенесших COVID-19, что может потребовать дальнейших исследований. Это обусловлено отсутствием в исходной выборке таких больных. В обнаруженных исследованиях данных генов отмечены такие же патологические полиморфизмы, но при этом их вклад в формирование ССЗ значительно различается. Это, прежде всего, связано со значительными отличиями в изучаемых выборках по этнической группе обследуемых,

сопутствующим заболеваниям и т.д. Поэтому прямое сравнение этих данных видится несколько некорректным. Тем не менее, выявление «патологических» полиморфизмов представленных генов у больных после COVID-19 может быть использовано для динамического контроля за рисками прогрессирования ССЗ в постковидном периоде.

К недостаткам данного исследования также можно отнести несколько ограниченный набор генетических биомаркеров. В дальнейшем планируется расширение объема генетического исследования с целью определения наиболее значимых для прогноза ССЗ биомаркеров, актуальных для использования в клинической практике.

Заключение

В проведенном исследовании впервые получены данные, подтверждающие влияние генетических полиморфизмов генов PCSK9 (rs505151), LDLR (rs688), MMP13 (rs2252070) на течение ССЗ у лиц, переболевших COVID-19. При этом различные полиморфизмы данных генов могут быть как предикторами ухудшения ССЗ после COVID-19, так и, наоборот, предполагать снижение рисков развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, использование в клинической практике определения включенных в исследование генетических биомаркеров может позволить в совокупности с другими лабораторными и инструментальными исследованиями прогнозировать течение ССЗ у пациентов, перенесших НКИ, и представляет интерес для дальнейших исследований с целью повышения информативности и репрезентативности полученных результатов.

Список литературы

1. Wang H., Guo Z., Zheng Y., Chen B. Genetic liability between COVID-19 and heart failure: evidence from a bidirectional Mendelian randomization study // BMC Cardiovascular Disorder. 2022. Vol. 22 Is. 1. P.262. DOI: 10.1186/s12872-022-02702-w.
2. Литвиненко Р.И., Суржиков П.В. Особенности диагностики и лечения ИБС у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Вестник терапевта. 2021. № 3 (50). URL: <https://therapyedu.ru/statyi/osobennosti-diagnostiki-i-lechenija-ibs-u-pacientov-s-novoj-koronavirusnoj-infekciej/>(дата обращения: 16.12.2024).
3. Козик В.А., Шпагин И.С., Золотухина Е.В., Паначева Л.А., Шпагина Л.А. Молекулярно-генетические маркеры кардиоваскулярной патологии у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 3. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32563> (дата обращения: 17.12.2024). DOI: 10.17513/spno.32651.

4. Ахмедов В.А. Коронавирусная инфекция и дислипидемия — есть ли связь? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2023. Т. 7. №. С. 36-40. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-36-40.
5. Qiu C., Zeng P., Li X., Zhang Z., Pan B., Peng Z.Y.F., Li Y., Ma Y., Leng Y., Chen R. What is the impact of PCSK9 rs505151 and rs11591147 polymorphisms on serum lipids level and cardiovascular risk: a meta-analysis // *Lipids Health Dis.* 2017. URL: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-017-0506-6> (дата обращения: 16.12.2024). DOI: 10.1186/s12944-017-0506-6.
6. Li Y-y., Wang H., Yang X-x., Geng H-y., Gong G., Lu X-z. PCSK9 Gene E670G Polymorphism and Coronary Artery Disease: An Updated Meta-Analysis of 5,484 Subjects // *Frontiers in cardiovascular medicine.* 2020. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7683799/> (дата обращения: 16.12.2024). DOI: 10.3389/fcvm.2020.582865
7. Asif M., Bhat S., Nizamuddin S., Mustak M.S. TG haplotype in the LRP8 is associated with myocardial infarction in south Indian population. *Gene.* 2018. Vol. 642. Is. 1. P. 225–229. DOI: 10.1016/j.gene.2017.10.037
8. Arsh H., Manoj Kumar F., Simran F., Tamang S., Rehman M.U., Ahmed G., Khan M., Malik J., Mehmoodi A. Role of PCSK9 inhibition during the inflammatory stage of SARS-COV-2: an updated review // *Ann Med Surg (London).* 2024. Vol. 86. Is. 2. P. 899-908. DOI: 10.1097/MS9.0000000000001601.
9. Muzammil K., Hooshiar M.H., Varmazyar S., Omar T.M., Karim M. M., Aadi S., Kalavi S., Yasamineh S. Potential use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition and prevention method in viral infection // *Microb Cell Fact.* 2024. Vol. 23. Is. 1. P.90. DOI: 10.1186/s12934-024-02355-8.
10. Качнов В.А., Крюков Е.В., Колюбаева С.Н., Кутелев Г.Г., Тыренко В.В. Полиморфизмы генов, ассоциированные с нарушением липидного обмена у людей молодого возраста с риском внезапной сердечной смерти // *Казанский медицинский журнал.* 2021. Т. 102. № 6. С. 805-814. DOI: 10.17816/KMJ2021-805.
11. Buraczynska M., Jacob J., Gwiazda-Tyndel K., Ksiazek A. LDLR gene polymorphism (rs688) affects susceptibility to cardiovascular disease in end-stage kidney disease patients // *BMC Nephrol.* 2021. Vol. 22. Is. 1. P. 316. DOI: 10.1186/s12882-021-02532-6.
12. Leveringhaus E., Poljakovic R., Herrmann G., Roman-Sosa G., Becher P., Postel A. Porcine low-density lipoprotein receptor plays an important role in classical swine fever virus infection // *Emerg Microbes Infect.* 2024. Vol. 13(1). P. 2327385. DOI: 10.1080/22221751.2024.2327385.

13. Полонская Я.В., Рагино Ю.И. Металлопротеиназы и атеросклероз // Атеросклероз. 2017. Т. 13. № 3. С. 50-55.
14. Портянникова О.О., Романова Е.Н., Говорин А.В., Цвингер СМ. Роль полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ — 2, -3 и -13 в развитии коронарного атеросклероза у больных первичным полиостеоартрозом // Архивъ внутренней медицины. 2020. Т. 10. №. 2. С.155-160. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-155-160.
15. Литвиненко Р.И., Гайдук С.В., Язенок А.В., Курицына Н.А., Глушаков Р.И. Влияние уровней интерлейкинов на течение сердечно-сосудистой патологии после перенесенного COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. 2024. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33718> (дата обращения: 17.12.2024). DOI: 10.17513/spno.33718.
16. Литвиненко Р.И., Язенок А.В., Гайдук С.В., Слижов П.А., Глушаков Р.И. Возможности использования микроРибонуклеиновой кислоты miR-21-5p как маркера прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2024. Т. 26, № 4. С. 579–586. DOI: 10.17816/brmma634527