

Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0004

© К. С. Бенимецкая^{1,2}, М. П. Ячменева¹, М. О. Смолина¹, Л. В. Щербакова¹, Д. В. Денисова¹, Ю. И. Рагино¹, М. И. Воевода¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск

Для цитирования: Бенимецкая КС, Ячменева МП, Смолина МО, Щербакова ЛВ, Денисова ДВ, Рагино ЮИ, Воевода МИ. Связь пропротеин конвертазы субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) с показателями липидного спектра и глюкозой крови. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 3(36): 29-36. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0004

Абстракт

Цель: оценить уровень пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) в популяционной группе молодых мужчин Новосибирска и взаимосвязь этого белка с показателями липидного спектра и глюкозы крови.

Материалы и методы: в исследование включены 492 мужчины (25–45 лет) из популяционной выборки населения г. Новосибирска, проходивших одномоментное обследование в рамках скрининга «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Методом иммуноферментного анализа был определен уровень белка PCSK9 (Human PCSK9 ELISA, BioVendor, Czech Republic).

Результаты: средний уровень PCSK9 составил $325,9 \pm 141,97$ нг/мл, медиана и межквартильный размах – 300,19 (240,20; 361,80), отмечалась высокая вариабельность: минимальный уровень – 20,90 нг/мл, максимальный – 1249,04 нг/мл. Распределение показателя PCSK9 отличалось от нормального, имело сдвиг влево. При изучении уровня PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), триглицеридов (ТГ), глюкозе, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), было показано, что уровень белка PCSK9 выше в выборках с ОХС ≥ 5 ммоль/л, ХС-ЛНП ≥ 3 ммоль/л, глюкозой крови $\geq 6,1$ ммоль/л, глюкозой крови $\geq 5,6$ ммоль/л. Была показана слабая статистически значимая корреляционная связь уровня PCSK9 с ОХС ($r = 0,115$ ($p = 0,01$)), ХС-ЛНП ($r = 0,091$ ($p = 0,04$)) и с уровнем глюкозы ($r = 0,122$; $p = 0,007$). По данным многофакторного регрессионного анализа была показана ассоциация PCSK9 с ОХС и глюкозой; гликемия $\geq 6,1$ являлась значимым предиктором PCSK9.

Заключение: Данное исследование является единственным в России, дающим представление об уровнях белка PCSK9, характере его распределения, взаимосвязях с липидными параметрами и глюкозой в популяции молодых мужчин, и представляет интерес, поскольку перечисленные показатели имеют популяционную специфичность.

Уровень PCSK9 в мужской популяции Новосибирска оказался выше, чем в большинстве популяционных исследований. Выявленные корреляции с ОХС, ХС ЛНП согласуются с данными различных мировых популяционных исследований. Выявленные взаимоотношения белка PCSK9 с глюкозой согласуются с некоторыми исследованиями и делают вклад в изучение роли PCSK9 в метаболическом гомеостазе, точный характер которого еще предстоит определить.

Ключевые слова: пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PCSK9, гиперхолестеринемия, глюкоза, популяция.

Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with lipid parameters and blood glucose

K.S. Benimetskaya^{1, 2}, M.P. Yachmeneva¹, M.O. Smolina¹, L.V. Shcherbakova¹, D.V. Denisova¹, Yu.I. Ragino¹, M.I. Voevoda¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Objective: to estimate the level of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in the population group of young men in Novosibirsk and the relationship of this protein with the lipid parameters and blood glucose.

Methods: the study included 492 men (25–45 years old) from the population sample of one of the typical districts of Novosibirsk, who underwent a one-time survey as part of the screening "Monitoring of health status and prevalence of risk factors of therapeutic diseases, their prediction and prevention in Siberia". Levels of PCSK9 was determined with ELISA, using a test system "Human PCSK9 ELISA" (BioVendor, Czech Republic).

Results: the average levels of PCSK9 amounted to 325.9 ± 141.97 ng/ml, median and interquartile range were 300.19 (240.20; 361.80), there was a high variability: the minimum level was 20.90 ng/ml, maximum – 1249.04 ng/ml. The distribution of PCSK9 differed from the normal and had a shift to the left. PCSK9 levels were higher in samples with total cholesterol (TC) ≥ 5 mmol/l, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≥ 3 mmol/l, blood glucose ≥ 6.1 mmol/l, blood glucose ≥ 5.6 mmol/l in estimating in pairs of independent samples differing in the level of TC, LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides (TG), glucose, age, body mass index (BMI). A weak statistically significant correlation between PCSK9 and TC ($r = 0.115$ ($p = 0.01$)), LDL-C ($r = 0.091$ ($p = 0.04$)) and glucose levels ($r = 0.1122$; $p = 0.007$) was shown. A multivariate regression analysis showed the association between PCSK9 and TC, glucose; blood glucose ≥ 6.1 was a significant predictor of PCSK9.

Conclusions: This study is the only one in Russia that gives an information about the levels of PCSK9 protein, the nature of its distribution, the relationship with lipid parameters and glucose in the population of young men and are of interest, since these indicators are population-specific. The level of PCSK9 in the male population of Novosibirsk was higher than in the majority of population studies. Found correlation with TC and LDL-C is compatible with those in the various world population-based studies. The identified relationships between PCSK9 protein and glucose are compatible with some studies and contribute to the study of the role of PCSK9 in metabolic homeostasis, which exact nature is to be determined.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, hypercholesterolemia, glucose, population.

Пропропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) является важнейшим компонентом липидного гомеостаза, поскольку непосредственно участвует в деградации рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП), что приводит к снижению захвата ЛНП из кровотока и повышению их концентрации в крови [1, 2].

Мутации усиления функции гена PCSK9 приводят к повышенному разрушению рецепторов к ЛНП и обуславливают третий тип аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), наличие которой критически повышает риск ишемической болезни сердца [3]. Мутации потери

функции гена PCSK9, напротив, приводят к более низкому холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и значительному снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Эти открытия привели к реализации терапевтического потенциала ингибирования PCSK9: недавние исследования показали не только снижение ХС ЛНП на фоне использования моноклональных антител против PCSK9, но и снижение сердечно-сосудистых событий и смертности [5, 6].

Кроме роли в обмене липидов, PCSK9, как было установлено, имеет более широкую физиологическую роль и принимает участие в гомеостазе инсулина, так как секретируется в бета-клетках поджелудочной

железы [7] и, по данным некоторых исследований, связан с уровнем глюкозы в крови натощак и инсулинорезистентностью [7, 8].

В последнее время появляются данные о повышенном уровне PCSK9 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, а также о связи изучаемого белка с гликированным гемоглобином, но подтверждаются они не во всех исследованиях [9, 10].

Более того, есть данные, свидетельствующие, что белок PCSK9 играет роль в регуляции воспаления, артериального давления и канцерогенеза [11].

Тем не менее, несмотря на широкое изучение, в популяционных исследованиях данные об уровнях PCSK9 и его связи с липидными и метаболическими параметрами зачастую противоречивы, что может быть обусловлено популяционной специфичностью [12].

Настоящее исследование было посвящено определению уровня циркулирующего белка PCSK9 в популяции молодых мужчин Новосибирска и оценке его ассоциаций с показателями липидного спектра и глюкозы крови, поскольку подобные исследования в России практически отсутствуют, но представляют большой интерес.

Материалы и методы

На базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН в течение 2013–2017 гг. проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения в возрасте 25–45 лет одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом, участники подписывали информированное согласие. Из общего числа обследованных методом случайных чисел была сформирована выборка из 492 мужчин для проведения настоящего исследования.

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Уровни липидных показателей (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП)) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов TermoFisher (Финляндия). Содержание ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л). В случаях высокого уровня триглицеридов ХС ЛНП не вычислялся. Методами иммуноферментного анализа (ИФА) был определен уровень белка PCSK9 с использованием тест-системы Human PCSK9 ELISA (BioVendor, Чехия).

Для проведения статистического анализа использовалась программа SPSS (v. 13). Проверка на нормальность распределения проводилась методом

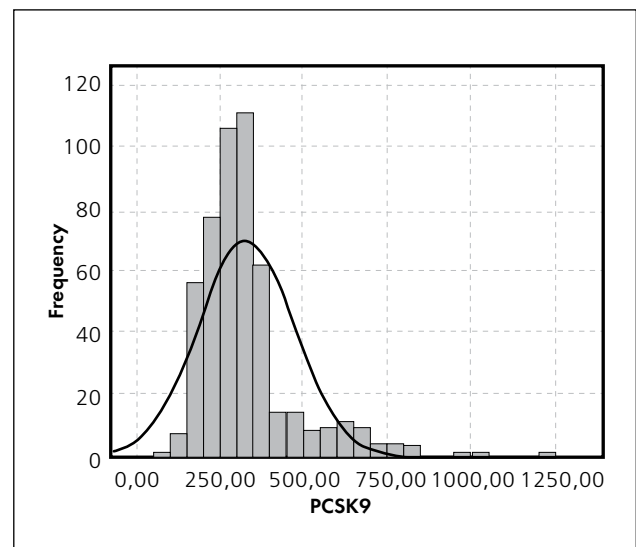
Колмогорова – Смирнова. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение и как медиана (Me) и межквартильный размах (25%; 75%), в силу того, что большинство изучаемых показателей имели ненормальное распределение. Сравнение в группах проводилось с помощью непараметрического метода Mann-Whitney (сравнение двух независимых групп). Многомерный анализ проводился с помощью множественной линейной регрессии: в качестве зависимой переменной использовался PCSK9, в качестве независимых переменных в модель включали курение, возраст, систолическое артериальное давление (САД), индекс массы тела (ИМТ), общий холестерин крови (ОХС).

Результаты

Клиническая характеристика обследуемых лиц представлена в табл. 1.

Средний уровень белка PCSK9 составил $325,9 \pm 141,97$ нг/мл, медиана и межквартильный размах – 300,19 (240,20; 361,80). Отмечалась высокая вариабельность изучаемого показателя: минимальный зарегистрированный в группе уровень PCSK9 оказался 20,90 нг/мл, а максимальный – 1249,04 нг/мл. Распределение показателя PCSK9 в исследуемой группе значимо отличалось от нормального по данным теста Колмогорова – Смирнова ($p < 0,001$), гистограмма распределения представлена на рис. 1.

Рис. 1. Гистограмма распределения уровней белка PCSK9 в исследуемой группе



Примечание: PCSK9 – пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9.

Сравнивали уровень PCSK9 в подгруппах, контрастных по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозы, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Было показано, что PCSK9 был статистически значимо выше в выборке с уровнем ОХС ≥ 5 ммоль/л, чем в выборке ОХС < 5 ммоль/л, при сравнении пары

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных лиц

	M ± SD	Me (25%; 75%)
Возраст, годы	35,98 ± 5,86	35,86 (31,17; 41,08)
ИМТ	26,65 ± 4,95	26,49 (23,16; 29,48)
ОХС, ммоль/л	5,11 ± 1,02	5,06 (4,39; 5,73)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,27 ± 0,88	3,21 (2,62; 3,83)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 ± 0,28	1,16 (1,03; 1,37)
ТГ, ммоль/л	1,40 ± 0,98	1,10 (0,77; 1,69)
Глюкоза	5,91 ± 0,84	5,83 (5,52; 6,24)
АД, мм рт. ст.	126,13 ± 13,4/82,91 ± 9,93	124,50 (117,00; 133,50)/ 82,00 (76,00; 89,50)

Примечание: М – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС; в выборке с ХС ЛНП ≥ 3 ммоль/л, чем в выборке с ХС ЛНП < 3 ммоль/л, при сравнении пары независимых выборок, отличающихся по уровню ХС ЛНП; в выборке с глюкозой крови $\geq 6,1$ ммоль/л, чем в выборке с глюкозой крови $< 6,1$ ммоль/л; в выборке с глюкозой крови $\geq 5,6$ ммоль/л, чем в выборке с глюкозой крови $< 5,6$ ммоль/л, при сравнении пар независимых выборок, отличающихся по уровню глюкозы. В независимых выборках, отличающихся по уровню ХС ЛВП, ТГ, возрасту и ИМТ, уровень PCSK9 не различался (табл. 2).

Была проанализирована модель, где в качестве независимых переменных были включены дихотомические переменные: курение (курит/не курит), возрастные группы ($25 \leq \text{возраст} < 35/35 \leq \text{возраст} \leq 45$ лет); факт наличия/отсутствия артериальной гипертензии; группа ИМТ (ИМТ ≤ 25 / ИМТ > 25); группа по уровню ОХС (ОХС < 5 ммоль/л / ОХС ≥ 5 ммоль/л); группа по уровню глюкозы плазмы (глюкоза плазмы $< 6,1$ / глюкоза плазмы $\geq 6,1$). При использовании метода включения всех показателей было показано, что независимым значимым предиктором PCSK9 в данном случае является факт наличия гипергликемии (глюкоза $\geq 6,1$) ($p = 0,02$). Результаты регрессионного линейного регрессионного анализа представлены в табл. 4. При использовании пошагового метода этот факт подтверждается: независимыми предикторами PCSK9 в данном случае является факт наличия гипергликемии ($p = 0,004$).

Обсуждение

В настоящем исследовании средний уровень белка PCSK9 оказался несколько выше, чем в более раннем исследовании с участием мужчин более старшего возраста (44–73 года) – в нем медиана составила 119,8 нг/мл, а среднее значение –

131,1 \pm 4,2 нг/мл [13]. Других популяционных исследований уровня PCSK9 в России не проводилось. В исследовании группы авторов под руководством А.Н. Мешкова изучался уровень PCSK9 у небольшой группы здоровых родственников ($n = 29$) пациентов с СГХС, он составил 193,83 (166,44–220,29) нг/мл [14]. Если проводить сравнение с исследованиями в мире, то, как правило, также наблюдается более низкий уровень PCSK9 у мужчин в популяционных исследованиях: в DallasHeartStudy средний уровень составил 450 нг/мл [7], в PPID Nanjing Study – 68,29 \pm 28,73 нг/мл [15], в общих популяциях четырех когорт исследования Chernogubova E и соавторов – 103,9 (82,5–130,2); 83,1 (67,0–103,0); 77,1 (61,9–95,3); 93,6 (72,8–121,5) (медиана и межквартильный диапазон) [16]. Схожий с показанным нами уровень PCSK9 наблюдался в итальянском популяционном исследовании PLIC, где среднее значение у мужчин составило 280,8 \pm 198 нг/мл [17]. Эти данные подтверждают высокую популяционную специфичность уровня белка PCSK9.

В России проводились исследования уровня PCSK9 у пациентов с гиперлипидемией и семейной гиперхолестеринемией, уровень PCSK9 в них превышал показанный нами популяционный: в исследовании А.Н. Мешкова и соавторов PCSK9 в группе пациентов с СГХС составил 258,77 (221,67–299,17) нг/мл [14]; в российской научно-исследовательской программе по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией у лиц с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л средний уровень PCSK9 составил 382 \pm 148 нг/мл, медиана (1-й и 3-й квартиль) – 359 (289–448) [18]; в исследовании А.Б. Поповой и соавторов PCSK9 у пациентов с определенным диагнозом СГХС (по голландским и британским критериям)

Таблица 2. Распределение показателя PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, глюкозе, возрасту, ИМТ

Факторы риска		Количество человек в подгруппе	PCSK9 (нг/мл)		p
			M ± SD	Me (25%; 75%)	
ОХС	< 5 (ммоль/л)	238	315,72 ± 142,31	291,02 (221,13; 354,97)	0,048
	≥ 5 (ммоль/л)	254	335,38 ± 141,28	308,86 (252,52; 368,46)	
ХС ЛНП	< 3 (ммоль/л)	196	316,10 ± 140,95	288,09 (219,80; 355,72)	0,041
	≥ 3 (ммоль/л)	295	332,86 ± 142,47	309,39 (251,80; 365,93)	
ХС ЛВП	> 1,03 (ммоль/л)	378	326,66 ± 144,51	297,89 (237,43; 363,32)	0,52
	≤ 1,03 (ммоль/л)	114	323,25 ± 133,79	309,96 (250,29; 356,67)	
ТГ	< 1,7 (ммоль/л)	370	324,09 ± 144,50	298,08 (240,11; 356,87)	0,37
	≥ 1,7 (ммоль/л)	122	331,27 ± 134,46	307,67 (243,99; 372,71)	
Глюкоза	< 6,1 (ммоль/л)	238	312,7 ± 129,2	295,94 (232,13; 343,46)	0,010
	≥ 6,1 (ммоль/л)	254	351,0 ± 161,1	310,56 (251,28; 388,61)	
	< 5,6 (ммоль/л)	238	306,1 ± 133,0	289,11 (222,84; 342,39)	0,019
	≥ 5,6 (ммоль/л)	254	334,5 ± 145,1	306,02 (246,23; 368,39)	
Возраст	< 35 (лет)	224	324,08 ± 133,90	303,70 (238,68; 361,77)	0,96
	≥ 35 (лет)	268	327,37 ± 148,62	298,44 (245,26; 361,86)	
ИМТ	< 25 (кг/м ²)	194	317,05 ± 121,22	298,08 (240,05; 362,90)	0,71
	≥ 25 (кг/м ²)	298	331,60 ± 153,92	300,29 (243,42; 359,05)	

Примечание: M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

составил 428,8 нг/мл (334,5 нг/мл; 634 нг/мл) и 426,0 нг/мл (372,4 нг/мл; 681,8 нг/мл) соответственно [19]. Этот факт подтверждает более высокие уровни PCSK9 при более высоких уровнях атерогенных липопротеинов и важную роль PCSK9 в липидном гомеостазе.

Кроме значительных различий уровня PCSK9 между популяциями и исследованиями часто непосредственно в рамках самих исследований наблюдается широкая вариация уровней белка, что отмечается и в наших данных: например, в DallasHeartStudy распределение уровней PCSK9

варьировалось в 100-кратном диапазоне и составляло от 33 до 2988 нг/мл [7, 11].

Распределение показателя PCSK9 в нашем исследовании отличалось от нормального и имело сдвиг влево, так же как и в более раннем нашем исследовании [13], исследовании А. Б. Поповой [19] и крупном исследовании PPID Nanjing Study [15]. В другом крупном исследовании DallasHeartStudy, напротив, наблюдалось смещение распределения вправо [7]. Выявленная корреляционная связь уровня PCSK9 и ОХС, ХС ЛНП и уровня глюкозы согласуется с данными многих исследований [7, 15–17, 20].

Таблица 3. Результаты множественного линейного регрессионного анализа связи факторов риска с PCSK9

Параметры	B (SE)	p
Возраст	0,264 (1,138)	0,82
САД	0,410 (0,522)	0,43
ИМТ	-1,693 (1,424)	0,24
ОХС	15,196 (6,603)	0,02
Курение (не курит/курит)	18,492 (12,897)	0,15
Глюкоза крови	18,419 (8,015)	0,02

Примечание: B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 4. Результаты множественного линейного регрессионного анализа связи факторов риска (дихотомические переменные) с PCSK9

Параметры	B (SE)	P
Курение (нет/да)	20,666 (12,917)	0,11
АГ (нет/да)	23,191 (15,200)	0,13
Глюкоза > 6,1 (нет/да)	32,446 (13,900)	0,02
ОХС > 5 (нет/да)	14,152 (13,169)	0,28
ИМТ > 25 (нет/да)	3,190 (13,753)	0,82
Возраст > 35 (нет/да)	-6,796 (13,330)	0,61

Примечание: B – коэффициент регрессии, SE – стандартная ошибка коэффициента, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин.

Более высокий уровень PCSK9 при более высоком ОХС и ХС ЛНП подтверждает данные исследования Ю. И. Рагино и соавторов [13], I. J. Маупе и соавторов [20], где показано, что у лиц с уровнем ХС ЛНП самой высокой процентиля высокие цифры концентрации в крови PCSK9 в сравнении с лицами трех других процентилей уровня ХС ЛНП.

В настоящем исследовании не было выявлено корреляционной связи уровня PCSK9 с ТГ, хотя такая связь была обнаружена во многих популяционных исследованиях [7, 15–17].

Корреляционная связь уровня PCSK9 с глюкозой крови, как и в нашем исследовании, имела место во многих популяционных исследованиях у лиц без диабета [7, 8, 15]. В настоящем исследовании нами найдена не только корреляция между уровнем PCSK9 и глюкозой крови натощак, но и более высокий уровень PCSK9 в подгруппах с гипергликемией и ассоциация PCSK9 с глюкозой крови натощак по данным многофакторного регрессионного анализа в двух различных моделях. Это указывает на сильную взаимосвязь глюкозы крови с PCSK9 в изучаемой популяции. Подтверждение связи PCSK9 с уровнем глюкозы в крови натощак может

в перспективе иметь значение для пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском.

Заключение

Несмотря на то что в последние годы признана роль белка PCSK9 в метаболизме липидов, развитии и прогрессировании атеросклероза и он активно изучается в мире, все еще недостаточно популяционных исследований уровня этого белка в России. Полученные в настоящем исследовании данные дают представление об уровнях PCSK9, характере его распределения, взаимосвязях с липидными параметрами и глюкозой в популяции мужчин Новосибирска и представляют интерес, поскольку других подобных исследований на российской популяции практически нет, а данные зарубежных зачастую противоречивы. Данная работа является первой в России, исследующей перечисленные показатели у молодых мужчин.

Уровень PCSK9 в мужской популяции Новосибирска оказался выше, чем в большинстве популяций. Выявленные корреляции с ОХС, ХС ЛНП согласуются

с данными различных мировых популяционных исследований. Выявленные взаимоотношения белка PCSK9 с глюкозой вносят вклад в изучение роли PCSK9 в углеводном обмене, точный характер и молекулярный механизм которых еще не определен.

Необходимы дальнейшие исследования белка PCSK9 не только в области сердечно-сосудистого, но и метаболического гомеостаза: связь с гликемией натощак, уровнем инсулина, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа, что

может в перспективе дать основу для клинических подходов у пациентов с этими состояниями посредством влияния на белок PCSK9.

Конфликт интересов

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-34-00763.

Список литературы

1. Naureckiene S, Ma L, Sreekumar K, Purandare U, Lo CF, Huang Y, Chiang LW, Grenier JM, Ozenberger BA, Jacobsen JS, Kennedy JD, DiStefano PS, Wood A, Bingham B. Functional characterization of *Narc 1*, a novel proteinase related to proteinase. *Arch Biochem Biophys*. 2003;420:55-67.
2. Park SW, Moon Y-A, 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.
3. Abifadel M, Varret M, Rabus JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanut 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. *Nat Genet*. 2003;34:154-156.
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-72.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-9.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
7. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-43.
8. Baass A, Dubuc G, Tremblay M, Delvin EE, O'Loughlin J, Levy E, Davignon J, Lambert M. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clin Chem*. 2009;55(9):1637-45.
9. Brouwers MC, Troutt JS, van Greevenbroek MM, Ferreira I, Feskens EJ, van der Kallen CJ, Schaper NC, Schalkwijk CG, Konrad RJ, Stehouwer CD. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is not altered in subjects with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus, but its relationship with non-HDL cholesterol and apolipoprotein B may be modified by type 2 diabetes mellitus: The CODAM study. *Atherosclerosis*. 2011;217(1):263-7.
10. Yang SH, Li S, Zhang Y, Xu RX, Guo YL, Zhu CG, Wu NQ, Cui CJ, Sun J, Li JJ. Positive correlation of plasma PCSK9 levels with HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(2):193-9.
11. Hachem A, Hariri E, Saoud P, Lteif C, Lteif L, Welty F. The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Cardiovascular Homeostasis: A Non-Systematic Literature Review. *Current Cardiology Reviews*. 2017;13:274-82.
12. Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis*. 2011;216:258-265.
13. Ragino YuI, Astrakova KS, Shakhbshneider E, Stakhneva EM, Gafarov VV, Bogatyrev SN, Voevoda MI. Blood Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) in Men from Different Population Groups and Its Relation to Unfavorable Long-Term Prognosis. *Kardiologiya*. 2017;4:72-6. Russian (Рагино ЮИ, Астракова КС, Шахт-штейнер ЕВ, Стахнева ЕМ, Гафаров ВВ, Богатырев СН, Воевода МИ. Уровень пропротеинового конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9) в крови у мужчин разных популяционных подгрупп и его связь с неблагоприятным отдаленным прогнозом. *Кардиология*. 2017;57(4):72-6).
14. Meshkov AN, Kalinina MV, Ershova AI, Kosenkov EI, Shcherbakova NV, Rozhkova TA, Masenko VP, Kubarchuk VV, Boitsov SA. Level of PCSK9 in families of patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2012;1:12-5. Russian (Мешков АН, Калинина МВ, Еришова АМ, Косенков ЕМ, Щербактова НВ, Рожкова ТА, Масенко ВП, Кухарчук ВВ, Бойцов СА. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;1:12-5).

15. Cui Q, Ju X, Yang T, Zhang M, Tang W, Chen Q, Hu Y, Haas JV, Troutt JS, Pickard RT, Darling R, Konrad RJ, Zhou H, Cao G. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):632–6.
16. Chernogubova E, Strawbridge R, Mabdessian H, Mølarstig A, Krapivner S, Gigante B, Hellönius ML, de Faire U, Franco-Cereceda A, Syvänen AC, Troutt JS, Konrad RJ, Eriksson P, Hamsten A, van Hoof FM. Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulating PCSK9 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6):1526–34.
17. Tibolla G, Dhyani A, Baragetti A, Garlaschelli K, Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) and plasma lipids in a free living population: results from The plic study. *Abstracts. Atherosclerosis*. 2014;235:e60.
18. Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, Abashina OE, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Henkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Konovalova TV, Muzalevskaya MV, Voevoda MI, Bajan SS, Makarenkova KV, Timoshenko OV, Regina YUI, Urvantseva IA, Cojocari KG, Sokolov AA, Boeva OI, Bolotova EV, Kushnareva YuB, Kuznetsova TYu, Korneva VA, Bogdanov DYu, Chichina EE, Solov'ev VM, Smolenskaya OG, Galyavich AS, Safarova MS, Popova AV, Malakhov VV, Ansheles AA, Nozadze DN, Semenova AE, Rozbkova TA, Soloveva EYu, Gornyakova NB, Karpov YuA, Kukharchuk VV. The results of the Russian research program for the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor commitment. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2017;2(27):5–15. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Дуляков ДВ, Абашина ОЕ, Качковский МА, Шапошник ИИ, Генкель ВВ, Гуревич ВС, Уразгильдеева СА, Трегулов АВ, Коновалова ТВ, Музалевская МВ, Воевода МИ, Бажан СС, Макаренко КВ, Тимошенко ОВ, Разино ЮИ, Урванцева ИА, Кожокарь КГ, Соколов АА, Боева ОИ, Болотова ЕВ, Кушнарёва ЮБ, Кузнецова ТЮ, Корнева ВА, Богданов ДЮ, Чичина ЕЕ, Соловьёв ВМ, Смоленская ОГ, Галявич АС, Сафарова МС, Попова АВ, Малахов ВВ, Аниелес АА, Нозадзе ДН, Семенова АЕ, Рожкова ТА, Соловьева ЕЮ, Горнякова НБ, Карпов ЮА, Кухарчук ВВ. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;2(27):5–15.
19. Popova AV, Gornyakova NB, Pogorelova OA, Tripiten MI, Balabonova TV, Nozadze DN, Sergienko IV. The relationship of level proprotein convertase subtilisin/kexin 9 type with the severity of carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2016;2(23):33–40. Russian (Попова АВ, Горнякова НБ, Погорелова ОА, Трипотень МИ, Балахонова ТВ, Нозадзе ДН, Сергиенко ИВ. Взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2016;2(23):33–40.
20. Mayne J, Ooi TC, Raymond A, Cousins M, Bernier L, Dewpura T, Sirois F, Mbikay M, Davignon J, Chrétien M. Differential effects of PCSK9 loss of function variants on serum lipid and PCSK9 levels in Caucasian and African Canadian populations. *Lipids Health Dis*. 2013;12:70.