



PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2

Чаулин А.М.^{1,2},
Дупляков Д.В.^{1,2}

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», Самара, Россия

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

В данной части нашего обзора обсуждается возможность использования PCSK-9 в качестве биомаркера для выявления нарушений липидного обмена и атеросклеротических поражений, являющихся неотъемлемой частью сердечно-сосудистых заболеваний. Концентрации PCSK-9 ассоциированы (коррелируют) с метаболическими параметрами (уровнями общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, γ -глутамилтрансферазы), сосудистыми изменениями, индексом массы тела, возрастом, полом. Уровни PCSK-9 зависят от многих факторов: метода определения (типа антител, используемых в иммуноанализе), гиполипидемической терапии (статины, фибраты), сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение, воспалительные заболевания), режима питания, гендерных, циркадных, половозрастных и расово-популяционных особенностей.

Ключевые слова:

пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа-9 (PCSK-9), концентрация PCSK-9, холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды, сахарный диабет, инсулин, глюкоза, натрийуретические пептиды, сердечно-сосудистые заболевания, гиперхолестеринемия, почечная недостаточность, индекс массы тела, статины, фибраты

Для цитирования: Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 4. С. 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004

Статья поступила в редакцию 08.11.2019. Принята в печать 01.12.2019.

PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2

Chaulin A.M.^{1,2}, Duplyakov D.V.^{1,2}

¹Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation

²Samara State Medical University, Samara, Russia

This part of our review is devoted to the discussion of the possibility of using proprotein convertase subtilisin/Kexin type-9 (PCSK-9) as a biomarker for the detection of lipid metabolism disorders and atherosclerotic lesions, which are an integral part of cardiovascular diseases. PCSK-9 concentrations are associated (correlated) with metabolic parameters (total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides, glucose, γ -gamma-glutamyltransferase), vascular changes, body mass index, age, sex. Levels of PCSK-9 depend on many factors: the method of determination (type of antibodies used in immunoassay), lipid-lowering therapy (statins, fibrates), comorbidities (renal failure, diabetes, hypothyroidism, obesity, inflammatory diseases), diet, gender, circadian, age-sex and race-population characteristics.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/Kexin type-9 (PCSK-9), PCSK-9 concentration, cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides, diabetes mellitus, insulin, glucose, natriuretic peptides, cardiovascular disease, hypercholesterolemia, renal failure, body mass index, statins, fibrates

For citation: Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004 (in Russian)

Received 08.11.2019. Accepted for publication 01.12.2019.

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИИ И ФИЗИОЛОГИИ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО PCSK-9

В 1-й части нашего обзора были подробно рассмотрены структура, биосинтез и биологическая роль пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа-9 (PCSK-9) [1]. В данной части обзора мы обсуждаем возможность использования циркулирующих уровней PCSK-9 в качестве биомаркера дислипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний, а также основные факторы, оказывающие влияние на концентрацию PCSK-9.

Благодаря исследованиям на печеночно-специфичных мышцах с нокаутом (дефицитом) PCSK-9 и клеточных линиях гепатомы человека установлено, что PCSK-9 продуцируется и секретируется в кровотоке преимущественно печеночными гепатоцитами [2, 3]. У мышей, специфически нокаутированных по гену *PCSK-9* в печени, практически не обнаруживаются плазменные концентрации PCSK-9 [2]. Это свидетельствует о том, что клетки других органов практически не вносят никакого вклада в поддержание плазменных уровней PCSK-9.

Некоторые ткани и клетки, экспрессирующие PCSK-9, не секретируют данный белок в плазму крови. Так, C. Langhi и соавт. обнаружили экспрессию матричной РНК PCSK-9 в эндокринной части поджелудочной железы (островках Лангерганса). При помощи количественной полимеразной цепной реакции установлено, что экспрессия PCSK-9 в изолированных островках поджелудочной железы составляет примерно 30% объема экспрессии PCSK-9, характерной для печени. Однако исследователи не обнаружили белок PCSK-9 в культуральной среде изолированных островковых клеток [4]. Эти наблюдения подтверждают мнение о том, что главным источником циркулирующих в плазме крови молекул PCSK-9 является печень.

Циркулируя в кровотоке PCSK-9, регулирует экспрессию рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) в нескольких тканях, включая печень, кишечник, почки, легкие, островки поджелудочной железы и жировую ткань [4, 5–8]. Надпочечники, которые экспрессируют рЛПНП на очень высоком уровне, практически не чувствительны к действию циркулирующего PCSK-9 [7]. Кроме того, PCSK-9 не модулирует рЛПНП в головном мозге. После инъекции человеческого рекомбинантного PCSK-9 лабораторным животным деградация печеночных рЛПНП наступала в течение 30 мин и достигала максимума через 2 ч от момента введения. Период полураспада PCSK-9 в сыворотке крови составляет 5–15 мин [8].

Голодание снижает концентрацию PCSK-9: через 18 ч плазменные уровни PCSK-9 у здоровых добровольцев понизились на 20–35%. При продолжительном голодании наблюдалось более выраженное снижение PCSK-9 – на 58% через 36 ч. Концентрация PCSK-9 имеет суточный ритм со снижением в 15:00–21:00 и пиком в 4:30. Степень суточных колебаний концентрации PCSK-9 составляет около $\pm 15\%$ среднего значения PCSK-9 в плазме [9, 10].

Согласно некоторым исследованиям, плазменные уровни PCSK-9 имеют гендерные особенности. Установ-

лено, что концентрация PCSK-9 в плазме крови у женщин несколько выше, чем у мужчин [11]. Кроме того, менопаузальный статус влияет на концентрацию PCSK-9 в крови: у женщин в постменопаузе концентрации PCSK-9 выше, чем у женщин у пременопаузе.

По данным S.G. Lakoski и соавт., заместительная терапия эстрогенами не влияет на уровни циркулирующего PCSK-9, в связи с чем предполагается, что менопауза может модулировать уровни PCSK-9 независимо от гормонального статуса. Однако эти данные не согласуются с экспериментальной работой других исследователей, в частности L. Persson и соавт., в которой показано, что этинилэстрадиол снижает экспрессию PCSK-9 в печени крыс [12].

Значимые гендерные особенности в уровнях PCSK-9 прослеживаются у детей и подростков. По данным A. Vaass и соавт., плазменные уровни PCSK-9 выше у 9-летних мальчиков, чем у 13–16-летних подростков, что также сопровождается параллельным снижением уровней общего холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в период полового созревания. У девочек, напротив, концентрация PCSK-9 в плазме увеличивается от 9 до 13–16 лет, что, возможно, способствует более высоким концентрациям ХС и ЛПНП, наблюдаемым у девочек в период полового созревания по сравнению с мальчиками [13]. Факторы, которые обеспечивают данные гендерные особенности в уровнях PCSK-9, ХС и ЛПНП во время пубертатного периода, окончательно не установлены. Наиболее вероятным считается участие половых стероидов.

Группа китайских исследователей под руководством S. Li (2015) исследовали связь между группой крови по системе АВ0 и уровнем PCSK-9 в плазме крови. В исследование были включены 507 пациентов, прошедших коронарографию; концентрация PCSK-9 измерена методами иммуноферментного анализа (Quantikine ELISA, R&D Systems Europe Ltd). Наиболее низкие уровни PCSK-9 имели пациенты с 0 (I) группой крови [202,33 нг/мл (171,27–254,31)] по сравнению со всеми остальными пациентами, относившимися к А (II), В (III) и АВ (IV) соответственно ($p < 0,001$): 225,78 (193,58–277,84); 225,25 (180,49–285,46); 230,25 (200,25–271,33). Достоверных отличий в уровнях PCSK-9 между представителями А (II), В (III) и АВ (IV) не наблюдалось. Субъекты, не относящиеся к группе крови 0 (I), имели достоверно более высокие уровни общего холестерина, ЛПНП, аполипопротеина В и PCSK-9 по сравнению с лицами, представляющими группу крови 0 (I). Многовариантный регрессионный анализ показал, что группа крови по системе АВ0 достоверно и независимо ассоциировалась с уровнем PCSK-9. Эти данные могут свидетельствовать о том, что группа крови является одним из факторов, определяющих концентрацию PCSK-9 и предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Полученные сведения о связи системы АВ0 с концентрацией PCSK-9, липидным метаболизмом и восприимчивостью к сердечно-сосудистым заболеваниям согласуются с рядом предыдущих исследова-

дований R.J. Garrison и соавт. (1976) и С. Carpegiani и соавт. (2010) [15, 16]. Общегеномные исследования ассоциаций (GWAS) установили взаимосвязь локуса системы АВ0 (9-я хромосома) с дисбалансом липидного метаболизма и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [17–19].

Кроме того, по данным нескольких исследований, и концентрация PCSK-9, и группа крови по системе АВ0 ассоциированы с воспалительными маркерами, которые были связаны с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 21].

КОНЦЕНТРАЦИЯ PCSK-9: МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ, КОРРЕЛЯЦИЯ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА

Взаимосвязь концентрации PCSK-9 с метаболическими параметрами оценивалась в многочисленных исследованиях (табл. 1).

Как было показано в ряде исследований, средние значения PCSK-9 варьируют в зависимости от обследуемой популяции и типа антител к PCSK-9 (анти-PCSK-9), используемого в иммуноферментном анализе (ИФА).

В крупном когортном исследовании Dallas Heart Study концентрация PCSK-9 варьировала в очень широком диапазоне, примерно в 100 раз (33–2988 нг/мл; медиана – 487 нг/мл) среди здоровых людей. У некоторых участников исследования плазменные уровни PCSK-9 едва обнаруживали (33 нг/мл). У небольшой группы пациентов отмечены высокие и крайне высокие значения PCSK-9. Мутации гена *PCSK-9*, угнетающие биосинтез (мутации потери функции), связаны с низкими концентрациями, тогда как мутации усиления функции приводили к завышенным значениям. Тем самым изменения уровней PCSK-9, по мнению авторов, могут помочь при идентификации некоторых мутаций. Кроме того, в данном исследовании отмечены гендерные особенности концентрации PCSK-9: у женщин средние уровни PCSK-9 были значительно выше, чем у мужчин (517 против 450 нг/мл; $p < 0,0001$). Другой важной особенностью, ставшей причиной столь широкого разброса в концентрациях PCSK-9, была этнически разнообразная популяция [11].

Q. Cui и соавт. (2010) измеряли концентрации PCSK-9 в сыворотке крови во взрослой популяции 2719 здоровых жителей Нанкина (Китай). Сывороточные уровни PCSK-9 варьировали от 12,85 до 222,50 нг/мл (средняя концентрация – 69,35 нг/мл). У женщин концентрации PCSK-9 были выше, чем у мужчин. У женщин в постменопаузе уровни PCSK-9 значительно выше по сравнению с женщинами в пременопаузе. Уровни PCSK-9 в сыворотке коррелировали с несколькими метаболическими переменными, включая возраст, индекс массы тела (ИМТ), ХС, ЛПНП, триглицериды (ТГ), уровень глюкозы в крови натощак [22]. Стоит отметить, что в данной работе по сравнению с исследованием Dallas Heart Study обследуемая популяция была этнически однородной, следствием чего предполо-

жительно стал не такой значительный разброс (диапазон) в уровнях PCSK-9.

J. Maupе и соавт. сообщают о гендерных различиях как в концентрации PCSK-9, так и в его корреляции с параметрами липидного спектра. В исследование были включены только здоровые пациенты (с нормолипидемией). У мужчин ($n=98$) уровень PCSK-9 в плазме крови составил $6,08 \pm 1,96$ мкг/мл (6080 ± 1960 нг/мл), а также наблюдалась корреляция с общим ХС ($r=0,276$; $p=0,006$), ЛПНП ($r=0,282$; $p=0,005$) и соотношением общий ХС/ЛПВП ($r=0,228$; $p=0,024$). У женщин ($n=84$) концентрация PCSK-9 была выше [$6,46 \pm 1,99$ мкг/мл (6460 ± 1990 нг/мл)], при этом у них также отсутствовала корреляция с липидными показателями. Стоит отметить, что при анализе всех субъектов независимо от пола корреляции между значениями PCSK-9 и липидным спектром также были статистически значимы. Эстрогены повышают уровни ЛПНП, воздействуя на процессы транскрипции и трансляции, в то время как андрогены оказывают противоположное действие. Авторы предполагают, что половые гормоны оказывают различное влияние на этапы биосинтеза PCSK-9 в гепатоцитах [23].

W.E. Alborn и соавт. (2007) измеряли сывороточные концентрации липидов и PCSK-9 у 55 здоровых человек. Концентрация PCSK-9 варьировала в пределах 11–115 нг/мл и обладала корреляцией с ЛПНП ($r=0,45$; $p=0,001$), общим холестерином ($r=0,50$; $p=0,0003$), но не коррелировала с триглицеридами ($r=0,15$; $p=0,28$) и ЛПВП ($r=0,13$; $p=0,36$) [24].

G. Lambert и соавт. (2008) определяли концентрацию PCSK-9 в плазме пациентов, страдающих сахарным диабетом, и обнаружили, что уровни PCSK-9 коррелируют с общим холестерином ($r=0,45$; $p=0,006$) и ЛПНП ($r=0,54$; $p=0,001$), но не с концентрациями триглицеридов и ЛПВП [25].

G. Dubuc и соавт. (2010) разработали новый метод определения PCSK-9 – поликлональные антитела направлены не только на зрелую молекулу PCSK-9, но и на расщепленную фурином форму. Концентрации PCSK-9 положительно коррелировали с возрастом, уровнями общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и глюкозы натощак [26].

M. Furuhashi и соавт. (2016) отметили связь между уровнями белка, связывающего жирные кислоты-4 (FABP-4) и PCSK-9. FABP-4 секретируется адипоцитами и действует как адипокин, ему присущи гендерные особенности: у женщин выше, чем у мужчин. Повышенные плазменные уровни FABP-4 ассоциированы с инсулинорезистентностью, дислипидемией и атеросклерозом. После корректировки возраста, пола и уровня ХС-ЛПНП концентрации PCSK-9 коррелировали с FABP-4 [27].

Данные зарубежных исследований хорошо согласуются с полученными результатами российских ученых [28–32]. А.Н. Мешков и соавт. (2012) измеряли концентрацию PCSK-9 иммуноферментным методом в плазме пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). Уровень PCSK-9 умеренно коррелировал с уровнями ХС,

Таблица 1. Взаимосвязь PCSK-9 с показателями обмена липидов

Концентрация PCSK-9 в плазме/сыворотке, средние значения (диапазон), нг/мл	Обследуемая популяция, число	Метод определения, тип антител к PCSK-9	Корреляция с метаболическими параметрами (липидным профилем)	Источник
487 (33–2988)	n=3138 (М – 1392, Ж – 1746), этнически разнообразная популяция	ИФА (моно- и поликлональные антитела)	ЛПНП (r=0,24), ТГ (r=0,25), ЛПВП (r=0,08)	S.G. Lakoski и соавт. (2009) [11]
86,6 (Ж), 82,2 (М) (17,6–211,7)	n=1739 (М – 874, Ж – 865), возраст 9–16 лет	ИФА (поликлональные антитела)	Ассоциация с возрастом – М: уровень PCSK-9 снижался с возрастом; – Ж: уровень PCSK-9 повышался с возрастом	A. Vaass и соавт. (2009) [13]
69,3 (12,8–222,5)	n=2682 (М – 1633, Ж – 1049), этнически однородная популяция	ИФА (2 моноклональных антитела против PCSK-9)	ХС (r=0,28) ЛПНП (r=0,26) ЛПВП (r=0,01) ТГ (r=0,25)	Q. Cui и соавт. (2010) [22]
6250 (420–13390)	n=182, здоровые участники (М – 98, Ж – 84)	Не ИФА, полуколичественный (иммунопреципитация и иммуноблоттинг)	У мужчин: ХС (r=0,276), ЛПНП (r=0,282); У женщин корреляция отсутствовала. В общей популяции (независимо от пола) корреляция отсутствовала	J. Mayne и соавт. (2007) [23]
(11–115)	n=55 (М – 26, Ж – 29)	ИФА (2 моноклональных антитела против PCSK-9), схожее с исследованием Cui	ХС (r=0,50) ЛПНП (r=0,45) ТГ (r=0,15) ЛПВП (r=0,13)	W.E. Alborn и соавт. (2007) [24]
4080 (100–9300)	n=115, сахарный диабет 2 типа (М – 90, Ж – 25)	ИФА (2 поликлональных антитела)	ХС (r=0,45) ЛПНП (r=0,54) ЛПВП (r=0,07) ТГ (r=0,11)	G. Lambert и соавт. (2008) [25]
89,5 (33–225)	n=254 (М – 117, Ж – 137) здоровые участники; n=200 с ГХС	ИФА (поликлональные антитела против зрелых молекул PCSK-9 и расщепленных фурином фрагментов PCSK-9)	ХС (r=0,38) ЛПНП (r=0,35) ТГ (r=0,36) ЛПВП (r=0,07) ИМТ (r=0,26) Глюкоза (r=0,35)	G. Dubuc и соавт. (2010) [26]
185 (149–227)	n=265 здоровые участники (М – 98, Ж – 167)	ИФА (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota)	ФАВР4 (r=0,198) Возраст: М (r=–0,250) Ж (r=0,183)	M. Furuhashi и соавт. (2016) [27]
СГХС – 258,77 (221,67–299,17) Контроль – 193,83 (166,44–220,29)	n=89 (СГХС – 60, контроль – 29)	ИФА (Human Proprotein Convertase 9 Immunoassay Kit, R&D Systems, Inc.)	ХС (r=0,55) ЛПНП (r=0,51) ТГ (r=0,3) Фибриноген (r=0,3) Возраст (r=0,22)	A.H. Мешков и соавт. (2012) [28]
СГХС – 360,7±16,5 Популяционная ГХС – 151,5 ± 8,5	n=91 (СГХС – 43, популяционная ГХС – 48)	ИФА (Human Proprotein Convertase 9 Immunoassay Kit, R&D Systems, Inc.)	ХС (r=0,313) ЛПНП (r=0,384) ТГ (r=0,085) ЛПВП (r=–0,006) Пол (r=–0,295) Возраст (r=0,664)	Ю.И. Рагино (2015) [29]
ГХС – 382±148	n=1027 (М – 355, Ж – 672)	ИФА	ХС (r=0,174) ЛПНП (r=0,17) ТГ (r=0,216) ЛП (α) (r=0,201)	M.B. Ежов и соавт. (2017) [30]
Определенный СГХС (по голландским и британским критериям) – 428,8 (334,5–634) и 426 (372,4–681,8) Вероятный диагноз СГХС – 415 (280,2–472,9) Возможный диагноз СГХС – 343,9 (280,2–411,2) Маловероятный диагноз СГХС – 358,9 (285,9–459,3)	n=220 (М – 84, Ж – 136) с СГХС и ГХС	ИФА	ХС (r=0,22) ЛПНП (r=0,16) ЛП (α) (r=0,16)	A.B. Попова и соавт. (2016) [31]

Примечание. n – количество пациентов; М – мужчины; Ж – женщины; ИФА – иммуноферментный анализ; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХС – общий холестерин; СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ГХС – гиперхолестеринемия; ЛП (α) – липопротеин альфа.

ЛПНП, триглицеридами и фибриногеном и слабо коррелировал с возрастом пациентов. Плазменные концентрации PCSK-9 у субъектов с СГХС достоверно выше, чем в контрольной группе [258,77 (221,67–299,17) нг/мл против 193,83 (166,44–220,29) нг/мл, $p < 0,001$] [28]. Другая группа исследователей, Ю.И. Рагино и др. (2015), исследовали уровни PCSK-9 у пациентов с гипер- и гипохолестеринемией. При гиперхолестеринемии концентрация PCSK-9 была выше, чем при гипохолестеринемии. Кроме того, у пациентов женского пола значения PCSK-9 оказались выше, чем у мужчин [29].

Таким образом, проведенные многочисленные исследования продемонстрировали взаимосвязь уровней PCSK-9 с метаболическими параметрами: липидным спектром (общим холестерином, ЛПНП, триглицеридами), глюкозой, а также полом, возрастом, расово-популяционными особенностями, ИМТ. Концентрация PCSK-9, определяемая в плазме/сыворотке, зависит от метода определения и типа используемых антител в иммунохимическом анализе. Данные особенности обуславливают весьма широкий разброс референсных результатов, полученных в различных исследованиях.

ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ PCSK-9 В ПЛАЗМЕ КРОВИ И КОРРЕЛЯЦИЮ С ПАРАМЕТРАМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Статины как наиболее широко используемые гиполипидемические препараты индуцируют экспрессию PCSK-9 у мышей и клеточных линий гепатомы человека за счет увеличения активности/ядерной транслокации SREBP-2 [33, 34]. В нескольких исследованиях показано, что статины повышают концентрацию PCSK-9 в плазме на 14–47% в зависимости от типа используемого статина, дозы и продолжительности статинотерапии. Гиполипидемический эффект статинов ослабляется из-за повышения уровней PCSK-9 [11, 26, 35–37].

Тем не менее не во всех исследованиях получены согласованные результаты. Так, в одном исследовании 10 мг симвастатина не изменили концентрацию PCSK-9, несмотря на ингибирование синтеза холестерина и значительное снижение ЛПНП. Отсутствие влияния симвастатина предположительно обусловлено низкой дозой или специфическим эффектом данного статина [38]. В другом исследовании при использовании аторвастатина в дозе 80 мг в течение 1 мес наблюдалось максимальное повышение концентрации PCSK-9 (на 47%), а повышенные концентрации сохранялись на протяжении 16 нед [37].

По данным P. Costet и соавт. (2010), аторвастатин в дозе 10 мг/сут вызывает повышение концентрации PCSK-9 в плазме на 24% уже через 1 сут использования [36].

Важно отметить, что во время лечения статинами практически полностью исчезает корреляция между циркулирующими уровнями PCSK-9 с ХС и ЛПНП, что, очевидно, ограничивает полезность PCSK-9 как биомаркера липид-

ного метаболизма в повседневной клинической практике [37, 39]. А может ли уровень PCSK-9 предсказывать эффективность статинов? В нескольких работах данный вопрос обсуждался, однако полученные результаты пока противоречивы и неубедительны. G. Dubuc и соавт. (2010) обнаружили значительную положительную корреляцию между PCSK-9 в плазме крови и процентным снижением ЛПНП при статинотерапии [26]. В то же время в другом исследовании, G. Welder и соавт. (2010), связь между уровнями PCSK-9 и изменениями концентрации ЛПНП при лечении аторвастатином не достигла статистической значимости [37].

Метаанализ A. Sahebkar и соавт. (2015), включивший 15 клинических исследований, показал, что концентрация PCSK-9 в плазме крови значительно повышается после статинотерапии независимо от типа используемого статина. Кроме того, не было значимого повышения уровней PCSK-9 при комбинированной терапии (статины + эзетимиб) по сравнению с монотерапией статинами [40]. Однако последний вывод противоречит результатам другой группы исследователей, G. Dubuc и соавт., (2010). Так, они обнаружили более значимое повышение концентрации PCSK-9 в плазме у пациентов, получающих комбинированное лечение (статины + эзетимиб), по сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии статинами (77 vs 45%; $p < 0,001$). За счет столь значимого повышения плазменной концентрации PCSK-9 ослабляется реакция на эти препараты в дальнейшем [26]. Тем не менее в другом исследовании эзетимиб не оказал значимого влияния на циркулирующие уровни PCSK-9 [11].

Влияние другого класса гиполипидемических средств – фибратов – на концентрацию PCSK-9 также считается противоречивым. По данным G. Lambert и соавт. (2008), 6-недельная терапия фенофибратом (200 мг/сут) умеренно снижала концентрацию PCSK-9 на 8,5% [25]. Эти данные согласуются с исследованиями *in vitro* на гепатоцитах человека и *in vivo* на лабораторных мышах. В данных работах продемонстрировано, что фибраты подавляют экспрессию PCSK-9 в печеночных гепатоцитах [41, 42]. S. Kourimate и соавт. изучали два механизма фибрат-опосредованной репрессии PCSK-9. Первый заключается в снижении экспрессии гена PCSK-9 на уровне промотора, в результате чего тормозится синтез. 2-й механизм связан с увеличением экспрессии 2 других представителей семейства пропротеиновых конвертаз: PC5/6A и фурина, которые расщепляют уже синтезированный PCSK-9 [42].

В других исследованиях, напротив, сообщается о том, что фенофибрат повышает плазменные уровни PCSK-9 [43, 44]. При этом в исследовании J.S. Troutt и соавт. (2009) процентные изменения уровней PCSK-9 в плазме при терапии фенофибратом отрицательно коррелировали с процентными изменениями концентраций ЛПНП [44]. Комбинация фенофибрата (160 мг/сут) и аторвастатина (10 мг/сут) не оказывала аддитивного эффекта на концентрацию PCSK-9 по сравнению с монотерапией каждым отдельным препаратом [36].

КОНЦЕНТРАЦИЯ PCSK-9 ПРИ ПОЧЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В ряде исследований сообщалось, что у пациентов с заболеваниями почек происходят нарушения в метаболизме липидов. Эти изменения липидного гомеостаза наблюдаются даже на ранних стадиях почечной недостаточности, а выраженная почечная дисфункция приводит к развитию тяжелой дислипидемии. Гиперхолестеринемия при нефротическом синдроме возникает из-за дефицита рЛПНП [45, 46]. Так как PCSK-9 опосредует разрушение рЛПНП, а у пациентов с заболеваниями почек отмечены повышенные уровни PCSK-9, возникло предположение о важной роли данной молекулы в развитии дислипидемии у пациентов с почечной дисфункцией.

Состоятельность данного предположения демонстрируется работами нескольких исследователей [47, 48]. М. Koparzewski и соавт. (2014) определяли концентрацию PCSK-9 в сыворотке крови пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) III стадии ($n=44$), ХБП IV стадии ($n=29$) и у пациентов, успешно перенесших трансплантацию почки ($n=20$); контрольную группу составили 34 субъекта без ХБП. Средние сывороточные уровни PCSK-9 были значительно выше у пациентов с ХБП, чем в контрольной группе ($536,7 \pm 190,4$ vs $238,7 \pm 64,5$; $p < 0,001$). Наблюдалась сильная отрицательная корреляция между концентрацией PCSK-9 в сыворотке крови и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = -0,66$, $p < 0,001$). У пациентов, не принимающих статины, уровни PCSK-9 коррелировали как с общим холестерином ($r = 0,482$, $p < 0,05$), так и с ЛПНП ($r = 0,533$, $p < 0,05$). У пациентов с ХБП после гемодиализа концентрации PCSK-9 снижались до значений, соответствующих пациентам после трансплантации и контрольной группе [47]. По данным К. Jip и соавт. (2014), у пациентов с нефротическим синдромом концентрации PCSK-9, общего холестерина и ЛПНП значительно выше, чем у здоровых пациентов и пациентов, находящихся на гемодиализе [48]. Abujjad и соавт. также отметили, что гемодиализ значительно снижает сывороточные уровни общего ХС, ЛПНП и PCSK-9 у пациентов с ХБП [49]. Эти данные свидетельствуют о важной роли PCSK-9 в развитии гиперхолестеринемии при поражениях почек и предполагают полезность ингибиторов PCSK-9 у данной категории пациентов. Механизмы повышения PCSK-9 при почечных заболеваниях окончательно не установлены.

В то же время в двух других исследованиях циркулирующие уровни PCSK-9 не коррелировали с СКФ. Исследователи пришли к выводу, что почечная функция не оказывает существенного влияния на метаболизм PCSK-9. Кроме того, плазменные концентрации PCSK-9 не были связаны с сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с нарушенной почечной функцией [50, 51]. Таким образом, учитывая малочисленность подобных исследований, а также их некоторую противоречивость, существует необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи заболеваний почек с PCSK-9 и нарушениями липидного обмена.

ВЗАИМОСВЯЗЬ PCSK-9 И НЕЛИПИДНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Хотя основная функция PCSK-9 заключается в регуляции обмена ХС и ЛПНП, выявление корреляций между плазменными концентрациями PCSK-9 и нелипидными маркерами поддерживает гипотезу о том, что PCSK-9 играет более физиологическую роль. Тем не менее пока данные аспекты остаются дискуссионными. В нескольких исследованиях было обнаружено, что концентрации PCSK-9 коррелируют с глюкозой плазмы натощак и индексом инсулинорезистентности (HOMA-IR) среди пациентов, не страдающих сахарным диабетом [11, 13, 26]. До сих пор спорным остается вопрос: какую роль играет PCSK-9 в гомеостазе глюкозы? В экспериментальном исследовании показано, что у крыс с дефицитом инсулина (сахарным диабетом, вызванным токсичным для β -клеток поджелудочной железы стрептозоцином) экспрессия PCSK-9 в печени снижается [52]. В нескольких исследованиях отмечены противоречивые результаты влияния дефицита PCSK-9 на гомеостаз глюкозы и функцию поджелудочной железы [4, 53, 55]. В работе С. Langhi и соавт. (2009) дефицит инсулина не оказывал влияния на метаболизм глюкозы и не изменял секрецию инсулина поджелудочной железой. Толерантность к глюкозе была сходной как у PCSK-9-дефицитных, так и у контрольных (PCSK-9-нормальных) мышей [4]. Напротив, Mbikay и соавт. (2010) сообщают, что у мышей с дефицитом PCSK-9 наблюдалась непереносимость глюкозы и повышена скорость апоптоза β -клеток островков Лангерганса. Тем самым исследователи пришли к выводу, что PCSK-9 необходим для нормального функционирования поджелудочной железы [53]. Несмотря на то что ингибиторы PCSK-9 (алирокумаб, эволокумаб) прошли все стадии клинических испытаний без серьезных краткосрочных побочных эффектов [1, 54, 55], у некоторых исследователей возникают опасения относительно долгосрочных нежелательных последствий, в частности на островковый аппарат поджелудочной железы и повышение риска развития сахарного диабета [53].

В исследовании *in vivo* и *in vitro* показано, что инсулин индуцирует экспрессию PCSK-9. У мышей с дефицитом инсулина наблюдается значительное снижение (на 50–80%) плазменных концентраций PCSK-9 [56].

В. Cariou и соавт. провели проспективное исследование взаимосвязи циркулирующего в крови PCSK-9 с метаболическими параметрами у 117 пациентов с сахарным диабетом. Плазменные уровни PCSK-9 были значительно выше при диабете типа 2, чем при диабете типа 1. У пациентов с диабетом, принимающих статины, значения PCSK-9 повысились на 32% по сравнению с диабетиками без гипополипидемической терапии ($p < 0,0001$). У пациентов с различными осложнениями сахарного диабета (микро-, макроальбуминурией, свидетельствующими о вовлечении почек, а также с макрососудистыми поражениями) концентрации PCSK-9 были выше ($p = 0,002$), чем при неосложненном течении диабета. Примечательно, что уровень PCSK-9 был независимо связан с уровнем

γ -глутамилтрансферазы (γ -ГГТ) у пациентов с диабетом, что предполагает потенциальное взаимодействие PCSK-9 с печенью, так как данный фермент является чувствительным индикатором повреждения печени [57]. Кроме того, существует мнение, что γ -ГГТ проявляет проатерогенную активность, катализируя окисление ЛПНП, вовлеченных в процесс атеросклероза, и считается независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Было обнаружено, что сывороточный γ -ГГТ адсорбируется (прикрепляется) к частицам ЛПНП, а каталитически активный γ -ГГТ колокализуется в атеросклеротических бляшках с окисленными ЛПНП и пенстыми клетками [58].

На сегодняшний день установлено, что натрийуретические пептиды миокарда (НУП): предсердный (atrium natriuretic peptides) – ANP, мозговой (brain natriuretic peptides) – BNP, NT-proBNP, — играют важнейшую роль в поддержании сердечно-сосудистой системы не только за счет регуляции водно-электролитного обмена, но и влияя на обменные процессы. В большей степени изучены механизмы влияния НУП на метаболизм глюкозы и липидов. Недавно у людей были обнаружены ассоциации между низким уровнем НУП в плазме крови и повышенным риском возникновения сахарного диабета типа 2. M. Соле и соавт. (2018) впервые обнаружили, что НУП увеличивают поглощение глюкозы адипоцитами человека, оказывая, подобно инсулину, гипогликемическое действие. Способность адипоцитов к поглощению глюкозы зависит от дозы НУП и значительно притупляется при ожирении. Кроме того, НУП повышают чувствительность адипоцитов к действию инсулина. В отношении липидного обмена НУП оказывают эффекты, противоположные действию инсулина: активируют процессы липолиза и окисления липидов [59]. F. Spannella и соавт. при обследовании 288 очень пожилых пациентов (87,7 \pm 6,2 года) обнаружили обратную корреляцию плазменных уровней NT-proBNP как с общим ХС ($p=0,008$), так и с ЛПНП ($p=0,005$) [60].

M. Bordinchia и соавт. (2019) обнаружили экспрессию PCSK-9 в адипоцитах человека и установили механизмы ее регуляции. Показано, что инсулин индуцирует экспрессию PCSK-9, рЛПНП в адипоцитах. ANP, напротив, снижает активность PCSK-9, особенно в условиях гипергликемии. Кроме того, ANP блокирует деградацию рЛПНП [61].

Другая группа исследователей изучала взаимосвязь тиреотропного гормона (ТТГ) и PCSK-9. Отмечено, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом (повышенным ТТГ) сывороточные уровни PCSK-9 достоверно выше по сравнению с контрольными пациентами (в эутиреозе) [62].

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ PCSK-9

Принимая во внимание, что повышенные уровни PCSK-9 ассоциированы с гиперлипидемией и воспалением, некоторые исследователи предлагают использовать

PCSK-9 в качестве биомаркера для диагностики сердечно-сосудистых поражений.

N.A. Almontashiri и соавт. (2014) сообщили, что плазменные уровни PCSK-9 у пациентов с острым инфарктом миокарда выше, чем у пациентов с ИБС, но без инфаркта (363,5 \pm 140,0 vs 302,0 \pm 91,3 нг/мл, $p=0,004$). Эти результаты свидетельствуют о том, что концентрация PCSK-9 повышается либо перед инфарктом миокарда, либо во время инфаркта. Среди пациентов, которые не получали лечение статинами или фибратами, более высокие уровни PCSK-9 отмечены при наличии ИБС, в том числе острого коронарного синдрома (ОКС), по сравнению с контрольной группой (без ангиографически подтвержденной ИБС) [63].

V. Cariou и соавт. (2017) выполнили проспективное исследование PC-SCA-9, в котором определяли концентрацию PCSK-9 у 174 пациентов, доставленных с ОКС, причем 119 из них не принимали статины. Между уровнями PCSK-9 и шкалой тяжести поражения коронарных сосудов SYNTAX в день поступления у статин-негативных пациентов была обнаружена корреляция ($\rho=0,239$; $p=0,009$), но в группе пациентов, получающих статины, она отсутствовала. После высокоинтенсивной терапии статинами концентрация PCSK-9 возросла на 31% в течение 48 ч от момента поступления [64].

Данные других исследователей тоже подтверждают связь между уровнями PCSK-9 и поражением сосудов [31, 65, 66]. K.H. Вае и соавт. (2018) провели ретроспективное исследование для оценки взаимосвязи сывороточных концентраций PCSK-9 с данными коронарографии. В исследование вошли 121 человек, поступившие в отделение неотложной помощи с подозрением на ОКС. Пациенты с атеросклеротическим поражением венечных артерий по данным коронарографии имели более высокие концентрации PCSK-9 по сравнению с пациентами без подтвержденного поражения венечных сосудов. Сывороточные уровни PCSK-9 связаны с количеством пораженных коронарных артерий. Кроме того, при помощи многовариантной линейной регрессии показано, что концентрация PCSK-9 в сыворотке крови положительно коррелировала с баллами по шкале SYNTAX и шкале GRACE [65].

По данным А.Б. Поповой и соавт. (2016), уровень PCSK-9 в плазме крови выше у пациентов с установленной СГХС (по голландским и британским критериям), а не в группе с вероятным, возможным и маловероятным диагнозом. Кроме того, пациенты с атеросклеротическим поражением каротидных артерий (стеноз >50%) имели более высокие концентрации PCSK-9 [31].

Учитывая сообщения ряда авторов о наличии корреляции между концентрациями PCSK-9 и ИМТ, возникло предположение о том, что PCSK-9 может играть важную роль в развитии и прогрессировании кардиометаболических и сердечно-сосудистых изменений, обусловленных избыточной массой тела и ожирением. S. Toth и соавт. (2017) исследовали взаимосвязь плазменных уровней PCSK-9 с субклиническими сосудистыми изменениями, обследовав 120 здоровых пациентов с разными значениями ИМТ, но без явных сердечно-со-

судистых заболеваний по шкале SCORE ($\leq 1\%$), без гиперхолестеринемии и гиполипидемической терапии. Оценку субклинических сосудистых изменений проводили при помощи ультразвукового исследования (толщина интима-медиа сонной артерии, ТИМ) и эхослежения (скорость пульсовой волны, PWV; индекс прироста/аугментации, IA; параметр жесткости, β). На основе ИМТ все пациенты были разделены на 3 группы: нормальная масса тела ($n=50$), избыточная масса ($n=30$) и ожирение ($n=40$). Наблюдалась корреляция концентрации PCSK-9 с ИМТ и у людей с избыточной массой и ожирением, уровни PCSK-9 в плазме крови были значительно выше по сравнению с группой лиц с нормальной массой тела. Наличие корреляции между субклиническими изменениями сосудов и концентрациями PCSK-9 (табл. 2) создает предпосылки для его применения в качестве предиктора раннего поражения сосудов до манифестации атеросклероза [66].

Таблица 2. Корреляция между субклиническими сосудистыми изменениями, концентрациями PCSK-9 и индексом массы тела [66]

Показатель	ИМТ	PCSK-9
ТИМ	$r=0,39; p<0,001$	$r=0,31; p=0,003$
AI	$r=0,36; p<0,001$	$r=0,29; p<0,001$
β	$r=0,37; p<0,001$	$r=0,30; p<0,001$
PWV	$r=0,43; p<0,001$	$r=0,31; p<0,001$
ИМТ	–	$r=0,38; p<0,001$

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ТИМ – толщина слоя «интима-медиа»; AI (augmentation index) – индекс аугментации; PWV (pulse wave velocity) – скорость распространения пульсовой волны.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чаулин Алексей Михайлович (Chaulin Aleksey M.) – врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», ассистент кафедры гистологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
 E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>

Дупляков Дмитрий Викторович (Duplyakov Dmitriy V.) – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия
 E-mail: duplyakov@yahoo.com
<https://orcid.org/0000-0002-6453-2976>

ЛИТЕРАТУРА

1. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1 // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 2. С. 45–57. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005.
2. Zaid A., Roubtsova A., Essalmani R., Marcinkiewicz J. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В подавляющем большинстве исследований уровни PCSK-9 коррелируют с параметрами липидного профиля, что позволяет считать PCSK-9 дополнительным маркером дислипидемии. Концентрация PCSK-9 в плазме/сыворотке крови зависит от многих факторов: гендерных, возрастных и популяционных особенностей, режима питания, проводимой гиполипидемической терапии, наличия сопутствующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, гипотиреоз, ожирение), а также методов определения PCSK-9 (типа антител в иммуноферментном анализе).

Гиполипидемическая терапия, в частности статинами, приводит к практически полной утрате корреляции между PCSK-9 и параметрами липидного профиля, ограничивая предполагаемую полезность PCSK-9 в качестве биомаркера нарушения липидного обмена. При почечной недостаточности отмечается увеличение плазменных PCSK-9, что повышает риск возникновения дислипидемии у данной категории пациентов.

Конкретные общие референтные границы PCSK-9 на данный момент точно не установлены, они зависят от метода определения PCSK-9 и многих особенностей обследуемой популяции.

Дальнейшее изучение и установление всех влияющих факторов, а также совершенствование лабораторных методов измерения PCSK-9 будет важным шагом на пути к постепенному внедрению PCSK-9 в качестве нового биомаркера дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний в рутинную клиническую практику.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- Biophys. Res. Commun. 2009. Vol. 390, N 4. P. 1288–1293. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.138.
5. Le May C., Kourimate S., Langhi C. et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 5. P. 684–690. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181586.
6. Lagace T.A., Curtis D.E., Garuti R. et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116, N 11. P. 2995–3005. doi: 10.1172/JCI29383.
7. Grefhorst A., McNutt M.C., Lagace T.A., Horton J.D. Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice // *J. Lipid Res.* 2008. Vol. 49, N 6. P. 1303–1311. doi: 10.1194/jlr.M800027-JLR200.
8. Schmidt R.J., Beyer T.P., Bensch W.R. et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008. Vol. 370, N 4. P. 634–640. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.004.
9. Persson L., Cao G., Stahle L. et al. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. Vol. 30, N 12. P. 2666–2672. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214130.
10. Browning J.D., Horton J.D. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51, N 11. P. 3359–3363. doi: 10.1194/jlr.P009860.
11. Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C. et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94, N 7. P. 2537–2543. doi: 10.1210/jc.2009-0141.
12. Persson L., Galman C., Angelin B., Rudling M. Importance of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the hormonal and dietary regulation of rat liver low-density lipoprotein receptors // *Endocrinology.* 2009. Vol. 150, N 3. P. 1140–1146. doi: 10.1210/en.2008-1281.
13. Baass A., Dubuc G., Tremblay M. et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents // *Clin. Chem.* 2009. Vol. 55, N 9. P. 1637–1645. doi: 10.1373/clinchem.2009.126987.
14. Li S., Xu R.X., Guo Y.L. et al. ABO blood group in relation to plasma lipids and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2015. Vol. 25, N 4. P. 411–417. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.015.
15. Garrison R.J., Havlik R.J., Harris R.B. et al. ABO blood group and cardiovascular disease: the Framingham study // *Atherosclerosis.* 1976. Vol. 25, N 2–3. P. 311–318. doi: 10.1016/0021-9150(76)90036-8.
16. Carpeggiani C., Cocceani M., Landi P. et al. ABO blood group alleles: a risk factor for coronary artery disease. An angiographic study // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 211, N 2. P. 461–466. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.012.
17. Silbernagel G., Chapman M.J., Genser B. et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62, N 4. P. 291–299. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.100.
18. Zhang H., Mooney C.J., Reilly M.P. ABO blood groups and cardiovascular diseases // *Int. J. Vasc. Med.* 2012. Vol. 2012. Article ID 641917. doi: 10.1155/2012/641917.
19. Paterson A.D., Lopes-Virella M.F., Waggott D. et al. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 11. P. 1958–1967. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192971.
20. Li S., Guo Y.L., Xu R.X. et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 234, N 2. P. 441–445. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
21. He M., Wolpin B., Rexrode K. et al. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, N 3. P. 2314–2320. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248757.
22. Cui Q., Ju X., Yang T. et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 213, N 2. P. 632–636. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027.
23. Mayne J., Raymond A., Chaplin A., Cousins M. et al. Plasma PCSK9 levels correlate with cholesterol in men but not in women // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 361, N 2. P. 451–456. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.029.
24. Alborn W.E., Cao G., Careskey H.E. et al. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol // *Clin. Chem.* 2007. Vol. 53, N 10. P. 1814–1819. doi: 10.1373/clinchem.2007.091280.
25. Lambert G., Ancellin N., Charlton F. et al. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment // *Clin. Chem.* 2008. Vol. 54, N 6. P. 1038–1045. doi: 10.1373/clinchem.2007.099747.
26. Dubuc G., Tremblay M., Pare G. et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51, N 1. P. 140–149. doi: 10.1194/jlr.M900273-JLR200.
27. Furuhashi M., Omori A., Matsumoto M. et al. Independent link between levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and FABP4 in a general population without medication // *Am. J. Cardiol.* 2016. Vol. 118, N 2. P. 198–203. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.037.
28. Мешков А.Н., Калинина М.В., Ершова А.И., и др. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2012. № 1. С. 12–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/uroven-pcsk9-v-semyah-patsientov-s-semeynoy-giperholesterinemiy>.
29. Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтштейн Е.В. и др. Уровни в крови про-протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) при гипер- и гипохолестеринемии // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2015. № 4. С. 15–19. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-v-krovi-proproteinovoy-konvertazy-subtilizinkexinovogo-tipa-9-pcsk9-pri-giper-i-gipoholesterinemii>.
30. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017. № 2. С. 5–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-rossiyskoy-nauchno-issledovatel'skoy-programmy-po-diagnostike-i-lecheniyu-bolnyh-semeynoy-giperholesterinemiy-vysokaya>
31. Попова А.Б., Балахонова Т.В., Погорелова О.А. и др. Взаимосвязь уровня пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2016. № 2 (23). С. 33–40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-urovnya-proproteinkonvertazy-subtilizinkexin-9-go-tipa-s-vyrazhennostyu-ateroskleroz-a-sonnyh-arteriy-u-patsientov-s-giperlipidemiy>
32. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ПЕНЕССАНС) // *Рос. кардиол. журн.* 2019. Т. 24, № 5. С. 7–13. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>.
33. Rashid S., Curtis D.E., Garuti R. et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005. Vol. 102, N 15. P. 5374–5379. doi: 10.1073/pnas.0501652102.
34. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H. et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24, N 8. P. 1454–1459. doi: 10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43.
35. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E. et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *J. Lipid Res.* 2008. Vol. 49, N 2. P. 394–398. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200.
36. Costet P., Hoffmann M.M., Cariou B. et al. Plasma PCSK9 is increased by Fenofibrate and Atorvastatin in a non-additive fashion in diabetic patients // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 212, N 1. P. 246–251. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.027.
37. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A., Trout J.S. et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51, N 9. P. 2714–2721. doi: 10.1194/jlr.M008144.
38. Lakoski S.G., Xu F., Vega G.L. et al. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin //

J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 2. P. 800–809. doi: 10.1210/jc.2009–1952.

39. Cariou B., Ouguerram K., Zair Y. et al. PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009. Vol. 29, N 12. P. 2191–2197. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.194191.

40. Sahebkar A., Simental-Mendia L.E., Guerrero-Romero F. et al. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Diabetes Obes. Metab.* 2015. Vol. 17, N 11. P. 1042–1055. doi: 10.1111/dom.12536.

41. Kourimate S., Le May C., Langhi C. et al. Dual mechanisms for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, N 15. P. 9666–9673. doi: 10.1074/jbc.M705831200.

42. Lambert G., Jarnoux A.L., Pineau T. et al. Fasting induces hyperlipidemia in mice overexpressing PCSK9: lack of modulation of VLDL hepatic output by the LDLr // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147, N 10. P. 4985–4995. doi: 10.1210/en.2006–0098.

43. Mayne J., Dewpura T., Raymond A., Cousins M. et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans // *Lipids Health Dis.* 2008. Vol. 7. P. 22. doi: 10.1186/1476–511X-7–22.

44. Troutt J.S., Alborn W.E., Cao G., Konrad R.J. Fenofibrate treatment increases human serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) levels // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 51, N 2. P. 345–351.

45. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M. et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization // *Arch. Intern. Med.* 2004. Vol. 164, N 6. P. 659–663. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.

46. Marino A., Tannock R.L. Role of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease // *Postgrad. Med.* 2013. Vol. 125, N 4. P. 28–37. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2676.

47. Konarzewski M., Szolkiewicz M., Sucajtyś-Szulc E. et al. Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy // *Am. J. Nephrol.* 2014. Vol. 40, N 2. P. 157–163. doi: 10.1159/000365935.

48. Jin K., Park B.S., Kim Y.W., Vaziri N.D. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study // *Am. J. Kidney Dis.* 2014. Vol. 63, N 4. P. 584–589. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.042.

49. Abujrad H., Mayne J., Ruzicka M. et al. Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 233, N 1. P. 123–129. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.030.

50. Morena M., Le May C., Chenine L. et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism // *J. Clin. Lipidol.* 2017. Vol. 11, N 1. P. 87–93. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.005.

51. Rogacev K.S., Heine G.N., Silbernagel G. et al. PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 1. Article ID e0146920. doi: 10.1371/journal.pone.0146920.

52. Niesen M., Bedi M., Lopez D. Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver // *Arch. Biochem. Biophys.* 2008. Vol. 470, N 2. P. 111–115. doi: 10.1016/j.abb.2007.11.009.

53. Mbikay M., Sirois F., Mayne J. et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities // *FEBS Lett.* 2010. Vol. 584, N 4. P. 701–706. doi: 10.1016/j.febslet.2009.12.018.

54. Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Воронцова С.А., Гусева Г.Н. Перспективы ведения пациентов со стабильным течением атеросклероза // *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № 2. С. 9–14.

55. Чулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кexин типа 9 (PCSK-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии // *Международный научно-исследовательский журнал.* 2019. № 4–1 (82). С. 124–126. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025.

56. Miao J., Manthena P.V., Haas M.E. et al. Role of insulin in the regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015. Vol. 35, N 7. P. 1589–1596. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305688.

57. Cariou B., Le Bras M., Langhi C. et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 211, N 2. P. 700–702. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.015.

58. Paolicchi A., Emdin M., Passino C. et al. Beta-Lipoprotein and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 186, N 1. P. 80–85. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.012.

59. Coue M., Barquissau V., Morigny P. et al. Natriuretic peptides promote glucose uptake in a cGMP-dependent manner in human adipocytes // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 1097. doi: 10.1038/s41598–018–19619–0.

60. Spannella F., Giulietti F., Cocci G. et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is inversely correlated with low density lipoprotein cholesterol in the very elderly // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 28, N 6. P. 629–635. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.013.

61. Bordicchia M., Spannella F., Ferretti G. et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 2. P. 245. doi: 10.3390/ijms20020245.

62. Gong Y., Ma Y., Ye Z. et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulation hepatic PCSK9 expression // *Metabolism.* 2017. Vol. 76. P. 32–41. doi: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.

63. Almontashiri N.A., Vilmundarson R.O., Ghasemzadeh N. et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 9. Article ID e106294. doi: 10.1371/journal.pone.0106294.

64. Cariou B., Guerin P., Le May C. et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study // *Diabetes Metab.* 2017. Vol. 43, N 6. P. 529–535. doi: 10.1016/j.diabet.2017.07.009.

65. Bae K.H., Kim S.W., Choi Y.K. et al. Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome // *Diabetes Metab J.* 2018. Vol. 42, N 3. P. 207–214. doi: 10.4093/dmj.2017.0081.

66. Toth S., Fedacko J., Pekarova T. et al. Elevated circulating PCSK9 concentrations predict subclinical atherosclerotic changes in low risk obese and non-obese patients // *Cardiol. Ther.* 2017. Vol. 6, N 2. P. 281–289. doi: 10.1007/s40119–017–0092–8.

REFERENCES

1. Чулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные взгляды о биологической роли и возможностях использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 45–57. doi: 10.24411/2309–1908–2019–12005. (in Russian)

2. Zaid A., Roubtsova A., Essalmani R., Marcinkiewicz J., et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 646–54. doi: 10.1002/hep.22354.

3. McNutt M.C., Kwon H.J., Chen C., Chen J.R., et al. Antagonism of secreted PCSK9 increases low density lipoprotein receptor

expression in HepG2 cells. *J Biol Chem.* 2009; 284 (16): 10561–70. doi: 10.1074/jbc.M808802200.

4. Langhi C., Le May C., Gmyr V., et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 390 (4): 1288–93. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.138.

5. Le May C., Kourimate S., Langhi C., et al. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 null mice are protected from postprandial triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29 (5): 684–690. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181586.

6. Lagace T.A., Curtis D.E., Garuti R., et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes

- and inlivers of parabiotic mice. *J Clin Invest*. 2006; 116 (11): 2995–3005. doi: 10.1172/JCI29383.
7. Grefhorst A., McNutt M.C., Lagace T.A., Horton J.D. Plasma PCSK9 preferentially reduces liver LDL receptors in mice. *J Lipid Res*. 2008; 49 (6): 1303–11. doi: 10.1194/jlr.M800027-JLR200.
8. Schmidt R.J., Beyer T.P., Bensch W.R., et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 370 (4): 634–40. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.04.004.
9. Persson L., Cao G., Stahle L., et al. Circulating proprotein convertase subtilisin kexin type 9 has a diurnal rhythm synchronous with cholesterol synthesis and is reduced by fasting in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (12): 2666–72. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.214130.
10. Browning J.D., Horton J.D. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. *J Lipid Res*. 2010; 51 (11): 3359–63. doi: 10.1194/jlr.P009860.
11. Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C., et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (7): 2537–43. doi: 10.1210/jc.2009-0141.
12. Persson L., Galman C., Angelin B., Rudling M. Importance of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in the hormonal and dietary regulation of rat liver low-density lipoprotein receptors. *Endocrinology*. 2009; 150 (3): 1140–6. doi: 10.1210/en.2008-1281.
13. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., et al. 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. doi: 10.1373/clinchem.2009.126987.
14. Li S., Xu R.X., Guo Y.L., et al. ABO blood group in relation to plasma lipids and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25 (4): 411–7. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.015.
15. Garrison R.J., Havlik R.J., Harris R.B., et al. ABO blood group and cardiovascular disease: the Framingham study. *Atherosclerosis*. 1976; 25 (2–3): 311–8. doi: 10.1016/0021-9150(76)90036-8.
16. Carpeggiani C., Coceani M., Landi P., et al. ABO blood group alleles: a risk factor for coronary artery disease. An angiographic study. *Atherosclerosis*. 2010; 211 (2): 461–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.012.
17. Silbernagel G., Chapman M.J., Genser B., et al. High intestinal cholesterol absorption is associated with cardiovascular disease and risk alleles in ABCG8 and ABO: evidence from the LURIC and YFS cohorts and from a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (4): 291–9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.100.
18. Zhang H., Mooney C.J., Reilly M.P. ABO blood groups and cardiovascular diseases. *Int J Vasc Med*. 2012; 2012: 641917. doi: 10.1155/2012/641917.
19. Paterson A.D., Lopes-Virella M.F., Waggott D., et al. Genome-wide association identifies the ABO blood group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29 (11): 1958–67. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192971.
20. Li S., Guo Y.L., Xu R.X., et al. Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014; 234 (2): 441–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001.
21. He M., Wolpin B., Rexrode K., et al. ABO blood group and risk of coronary heart disease in two prospective cohort studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32 (3): 2314–20. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248757.
22. Cui Q., Ju X., Yang T., et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population. *Atherosclerosis*. 2010; 213 (2): 632–6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.027.
23. Mayne J., Raymond A., Chaplin A., Cousins M., et al. Plasma PCSK9 levels correlate with cholesterol in men but not in women. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007; 361 (2): 451–6. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.029.
24. Alborn W.E., Cao G., Careskey H.E., et al. Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clin Chem*. 2007; 53 (10): 1814–9. doi: 10.1373/clinchem.2007.091280.
25. Lambert G., Ancellin N., Charlton F., et al. Plasma PCSK9 concentrations correlate with LDL and total cholesterol in diabetic patients and are decreased by fenofibrate treatment. *Clin Chem*. 2008; 54 (6): 1038–45. doi: 10.1373/clinchem.2007.099747.
26. Dubuc G., Tremblay M., Pare G., et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *J Lipid Res*. 2010; 51 (1): 140–9. doi: 10.1194/jlr.M900273-JLR200.
27. Furuhashi M., Omori A., Matsumoto M., et al. Independent link between levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and FABP4 in a general population without medication. *Am J Cardiol*. 2016; 118 (2): 198–203. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.04.037.
28. Meshkov A.N., Kalinina M.V., Ershova A.I., et al. The level of PCSK9 in patients with familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]*. 2012; (1): 12–5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-v-krovi-proproteinovoy-konvertazy-subtilizina-keksinovogo-tipa-9-pcsk-9-pri-giperi-gipoholesterinemii>. (in Russian)
29. Ragino Yu.I., Astrakova K.S., Shakhshneider E.V., et al. Blood levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type (pcsk9) in hyper- and hypocholesterolemia. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]*. 2015; (4): 15–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/urovni-v-krovi-proproteinovoy-konvertazy-subtilizina-keksinovogo-tipa-9-pcsk-9-pri-giperi-gipoholesterinemii>. (in Russian)
30. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V., et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]*. 2017; (2): 5–15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-rossiyskoy-nauchno-issledovatel'skoy-programmy-po-diagnostike-i-lecheniyu-bolnyh-semeynoy-giperholesterinemii-vysokaya>. (in Russian)
31. Popova A.B., Balahonova T.V., Pogorelova O.A., et al. The relationship level proprotein convertase subtilisin/kexin 9 type with the severity of carotid atherosclerosis in patients with hyperlipidemia. *Ateroskleroz i dislipidemii [Atherosclerosis and Dyslipidemia]*. 2016; 2 (23): 33–40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-urovnya-protein-konvertazy-subtilizina-keksin-9-go-tipa-s-vyrazhennostyu-aterosklerozatsionnyh-arteriy-u-patsientov-s>. (in Russian)
32. Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2019; (5): 7–13. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>. (in Russian)
33. Rashid S., Curtis D.E., Garuti R., et al. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (15): 5374–9. doi: 10.1073/pnas.0501652102.
34. Dubuc G., Chamberland A., Wassef H., et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24 (8): 1454–9. doi: 10.1161/01.ATV.0000134621.14315.43.
35. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E., et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res*. 2008; 49 (2): 394–8. doi: 10.1194/jlr.M700437-JLR200.
36. Costet P., Hoffmann M.M., Cariou B., et al. Plasma PCSK9 is increased by Fenofibrate and Atorvastatin in a non-additive fashion in diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2010; 212 (1): 246–51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.027.
37. Welder G., Zineh I., Pacanowski M.A., Trout J.S., et al. High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol. *J Lipid Res*. 2010; 51 (9): 2714–21. doi: 10.1194/jlr.M008144.
38. Lakoski S.G., Xu F., Vega G.L., et al. Indices of cholesterol metabolism and relative responsiveness to ezetimibe and simvastatin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (2): 800–9. doi: 10.1210/jc.2009-1952.
39. Cariou B., Ouguerram K., Zair Y., et al. PCSK9 dominant negative mutant results in increased LDL catabolic rate and familial hypobetalipoproteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29 (12): 2191–7. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.194191.
40. Sahebkar A., Simental-Mendia L.E., Guerrero-Romero F., et al. Effect of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) concentrations: a systematic review and meta-analysis

- of clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17 (11): 1042–55. doi: 10.1111/dom.12536.
41. Kourimate S., Le May C., Langhi C., et al. Dual mechanisms for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Biol Chem.* 2008; 283 (15): 9666–73. doi: 10.1074/jbc.M705831200.
42. Lambert G., Jarnoux A.L., Pineau T., et al. Fasting induces hyperlipidemia in mice overexpressing PCSK9: lack of modulation of VLDL hepatic output by the LDLR. *Endocrinology.* 2006; 147 (10): 4985–95. doi: 10.1210/en.2006-0098.
43. Mayne J., Dewpura T., Raymond A., Cousins M., et al. Plasma PCSK9 levels are significantly modified by statins and fibrates in humans. *Lipids Health Dis.* 2008; 7: 22. doi: 10.1186/1476-511X-7-22.
44. Troutt J.S., Alborn W.E., Cao G., Konrad R.J. Fenofibrate treatment increases human serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) levels. *J Lipid Res.* 2009; 51 (2): 345–51. doi: 10.1194/jlr.M000620.
45. Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M., et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004; 164 (6): 659–63. doi: 10.1001/archinte.164.6.659.
46. Marino A., Tannock R.L. Role of dyslipidemia in patients with chronic kidney disease. *Postgrad Med.* 2013; 125 (4): 28–37. doi: 10.3810/pgm.2013.07.2676.
47. Konarzewski M., Szolkiewicz M., Sucajtyś-Szulc E., et al. Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy. *Am J Nephrol* 2014; 40 (2): 157–63. doi: 10.1159/000365935.
48. Jin K., Park B.S., Kim Y.W., Vaziri N.D. Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63 (4): 584–9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.10.042.
49. Abujrad H., Mayne J., Ruzicka M., et al. Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels. *Atherosclerosis.* 2014; 233 (1): 123–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.030.
50. Morena M., Le May C., Chenine L., et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism. *J Clin Lipidol.* 2017; 11 (1): 87–93. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.005.
51. Rogacev K.S., Heine G.N., Silbernagel G., et al. PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0146920. doi: 10.1371/journal.pone.0146920.
52. Niesen M., Bedi M., Lopez D. Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 470 (2): 111–5. doi: 10.1016/j.abb.2007.11.009.
53. Mbikay M., Sirois F., Mayne J., et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. *FEBS Lett.* 2010; 584 (4): 701–6. doi: 10.1016/j.febslet.2009.12.018.
54. Pavlova T.V., Duplyakov D.V., Vorontsova S.A., Guseva G.N. Prospects for managing patients with stable atherosclerosis. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2018; 6 (2): 9–14. doi: 10.24411/2309-1908-2018-12001. (in Russian)
55. Chaullin A.M., Mazaev A.Yu., Aleksandrov A.G. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (PCSK-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal.* 2019; 4–1 (82): 124–6. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025. (in Russian)
56. Miao J., Manthana P.V., Haas M.E., et al. Role of insulin in the regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35 (7): 1589–96. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305688.
57. Cariou B., Le Bras M., Langhi C., et al. Association between plasma PCSK9 and gamma-glutamyl transferase levels in diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2010; 211 (2): 700–2. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.015.
58. Paolicchi A., Emdin M., Passino C., et al. Beta-Lipoprotein and LDL-associated serum gamma-glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 186 (1): 80–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.07.012.
59. Coue M., Barquissau V., Morigny P., et al. Natriuretic peptides promote glucose uptake in a cGMP-dependent manner in human adipocytes. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 1097. doi: 10.1038/s41598-018-19619-0.
60. Spannella F., Giulietti F., Cocci G., et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide is inversely correlated with low density lipoprotein cholesterol in the very elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28 (6): 629–635. doi: 10.1016/j.numecd.2018.02.013.
61. Bordicchia M., Spannella F., Ferretti G., et al. PCSK9 is expressed in human visceral adipose tissue and regulated by insulin and cardiac natriuretic peptides. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (2): 245. doi: 10.3390/ijms20020245.
52. Gong Y., Ma Y., Ye Z., et al. Thyroid stimulating hormone exhibits the impact on LDLR/LDL-c via up-regulation hepatic PCSK9 expression. *Metabolism.* 2017; 76: 32–41. doi: 10.1016/j.metabol.2017.07.006.
63. Almontashiri N.A., Vilmundarson R.O., Ghasemzadeh N., et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e106294. doi: 10.1371/journal.pone.0106294.
64. Cariou B., Guerin P., Le May C., et al. Circulating PCSK9 levels in acute coronary syndrome: Results from the PC-SCA-9 prospective study. *Diabetes Metab.* 2017; 43 (6): 529–35. doi: 10.1016/j.diabet.2017.07.009.
65. Bae K.H., Kim S.W., Choi Y.K., et al. Serum levels of PCSK9 are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome // *Diabetes Metab J.* 2018; 42 (3): 207–14. doi: 10.4093/dmj.2017.0081.
66. Toth S., Fedacko J., Pekarova T., et al. Elevated circulating PCSK9 concentrations predict subclinical atherosclerotic changes in low risk obese and non-obese patients. *Cardiol Ther.* 2017; 6 (2): 281–9. doi: 10.1007/s40119-017-0092-8.