

УДК 616.13.002.2-004.6

**К.С. Бенимецкая^{1,2*}, М.П. Ячmeneва¹, С.В. Астраков²,
Л.В. Щербакова¹, Д.В. Денисова¹, Ю.И. Рагино¹, М.И. Воевода¹**

СВЯЗЬ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН 9 ТИПА (PCSK9) С УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СТАТУСОМ КУРЕНИЯ

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН), Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет (НГУ), Новосибирск, Россия

✉ *К.С. Бенимецкая, НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, e-mail: benimetskaya@gmail.com

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

- ЦЕЛЬ** Оценить взаимосвязь уровня пропротеин конвертазы субтилизин/кексин 9 типа (PCSK9) с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как артериальное давление (АД) и курение в популяции молодых мужчин г. Новосибирска.
- МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ** Группа обследуемых лиц сформирована методом случайных чисел из популяционной выборки населения г. Новосибирска, проходившего одномоментное обследование в рамках скрининга «Мониторинг состояния здоровья и распространенности факторов риска терапевтических заболеваний, их прогнозирование и профилактика в Сибири». В исследование включены 492 мужчины, средний возраст составил $36,0 \pm 5,86$ лет. Методом иммуноферментного анализа был определён уровень белка PCSK9 («Human PCSK9 ELISA», BioVendor, Czech Republic).
- РЕЗУЛЬТАТЫ** Средний уровень белка PCSK9 составил $325,9 \pm 141,97$ нг/мл, медиана (межквартильный размах) 300,19 (240,20; 361,80). Среднее систолическое АД составило $126,13 \pm 13,40$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД – $82,91 \pm 9,93$ мм рт. ст. Не курили – 56% (277 человек), курили – 44% (214 человек). При изучении уровня PCSK9 в паре независимых выборок, отличающихся по привычке курения, было доказано, что показатель выше в выборке лиц, которые курят ($339,49 \pm 139,86$; 311,82 (251,04; 369,78)), чем в выборке некурящих ($315,17 \pm 143,16$; 286,16 (229,91; 351,71)) ($p = 0,011$). Была показана слабая статистически значимая корреляционная связь уровня PCSK9 с курением ($r_s = 0,115$, $p = 0,01$), которая косвенно подтвердилась по данным множественного регрессионного анализа. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа с использованием прямого пошагового метода было показано, что факт наличия артериальной гипертензии (АГ) является независимым значимым предиктором более высокого уровня белка PCSK9 ($B = 32,593$; $SE = 14,624$; $p = 0,026$). При использовании обратного пошагового метода в той же модели было показано, что независимым предиктором более высокого уровня PCSK9 также является факт наличия АГ ($B = 30,457$; $SE = 14,649$; $p = 0,038$).
- ЗАКЛЮЧЕНИЕ** Наличие АГ свидетельствует о повышенном уровне PCSK9. Полученные данные поддерживают роль PCSK9 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и перспективу ее использования в качестве биологического маркера. Данное исследование является первым подобным исследованием в России.
- Ключевые слова:** пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа, PCSK9, популяция, артериальное давление, курение.
- ORCID ID** К.С. Бенимецкая, <https://0000-0002-0043-1113>
М.П. Ячmeneва, <https://0000-0002-6213-0447>
С.В. Астраков, <https://0000-0001-5251-5362>
Л.В. Щербакова, <https://0000-0001-9270-9188>

Д.В. Денисова, <https://0000-0002-2470-2133>

Ю.И. Рагино, <https://0000-0002-4936-8362>

М.И. Воевода, <https://0000-0001-9425-413X>

**K.S. Benimetskaya^{1,2}, M.P. Yachmeneva¹, S.V. Astrakov²,
L.V. Shcherbakova¹, D.V. Denisova¹, Y.I. Ragino¹, M.I. Voevoda¹**

ASSOCIATION OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 WITH HYPERTENSION AND SMOKING

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

✉ K.S. Benimetskaya, Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Science, 175\1, B. Bogatkova street, Novosibirsk, 630089, e-mail: benimetskaya@gmail.com

The reported study was funded by RFBR according to the research project №8-34-00763.

OBJECTIVES To estimate the relationship of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) level with blood pressure (BP) and smoking in a population of young males in Novosibirsk

MATERIAL AND METHODS The group was formed by the method of random numbers from the population sample of Novosibirsk that 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». The study included 492 males, the average age was 36.0 ± 5.86 years. Levels of PCSK9 were determined with ELISA using a test system «Human PCSK9 ELISA» (BioVendor, Czech Republic).

RESULTS The average level of the PCSK9 protein was 325.9 ± 141.97 ng/ml, median (interquartile range) was 300.19 (240.20; 361.80). Mean systolic BP was 126.13 ± 13.40 mm Hg, mean diastolic BP was 82.91 ± 9.93 mm Hg. Fifty-six per cent (277 males) was non-smokers, 44% (214 males) smoked. PCSK9 levels were higher in sample of smokers (339.49 ± 139.86 ; 311.82 (251.04; 369.78)) than in sample of non-smokers (315.17 ± 143.16 ; 286.16 (229.91; 351.71)) ($p = 0.011$), samples were independent. There was no difference in the level of PCSK9 protein in a pair of samples contrasting in BP. A weak statistically significant correlation between the level of PCSK9 and smoking ($r_s = 0.115$, $p = 0.01$) was shown, it was indirectly confirmed by the result of multiple regression analysis. Hypertension was an independent predictor of higher levels of PCSK9 protein according to multivariate linear regression analysis using a stepwise method ($B = 32.593$; $SE = 14.624$; $p = 0.026$). Also hypertension was an independent predictor of a higher level of PCSK9 protein according to multivariate linear regression analysis using the backward method in the same model ($B = 30.457$; $SE = 14.649$; $p = 0.038$).

CONCLUSION The presence of hypertension indicates an increased level of PCSK9. The obtained data support the role of PCSK9 in the pathogenesis of cardiovascular diseases and the prospect of its use as a biological marker. Present study was the first one of such category in Russia.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, population, hypertension, smoking.

ORCID ID K.S. Benimetskaya, <https://0000-0002-0043-1113>
M.P. Yachmeneva, <https://0000-0002-6213-0447>
S.V. Astrakov, <https://0000-0001-5251-5362>
L.V. Shcherbakova, <https://0000-0001-9270-9188>
D.V. Denisova, <https://0000-0002-2470-2133>
Y.I. Ragino, <https://0000-0002-4936-8362>
M.I. Voevoda, <https://0000-0001-9425-413X>

ВВЕДЕНИЕ

Пропротейн конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) – девятый член семейства сериновых протеаз, ее роль в регуляции холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) была установлена в 2003 году при обнаружении редкой мутации усиления функции гена *PCSK9* во французской семье, члены которой страдали преждевременными сердечно-сосудистыми заболеваниями и имели очень высокий уровень ХС ЛНП, то есть страдали аутомно-доминантной семейной гиперхолестеринемией, наличие которой критически повышает риск ишемической болезни сердца [1]. Затем последовало открытие мутаций снижения функции *PCSK9*, которые понижали риск сердечно-сосудистых заболеваний и уровень ХС ЛНП в крови без каких-либо отрицательных воздействий на здоровье [2]. В настоящее время известно, что молекула *PCSK9* играет критически важную роль в метаболизме липидов, так как непосредственно участвует в деградации рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП), что приводит к снижению захвата ЛНП из кровотока и повышению их концентрации в крови [3]. Поэтому ингибирование *PCSK9* стало новой успешной стратегией профилактики и лечения атеросклероза: в исследованиях *FOURIER* и *ODYSSEY Outcomes* ингибиторы *PCSK9* эволокумаб и алирокумаб значительно снижали не только уровень ХС ЛНП, но и сердечно-сосудистую смертность без значимых побочных эффектов [4, 5].

Участие в липидном обмене – не единственная физиологическая роль белка *PCSK9*, поскольку кроме печени он экспрессируется в кишечнике, поджелудочной железе, почках [6].

По данным некоторых исследований, *PCSK9* связана с уровнем глюкозы в крови натощак и инсулинорезистентностью [7], играет роль в канцерогенезе, регуляции воспаления, артериального давления (АД) [8] и даже обладает прогностической ценностью [9], что делает его перспективным биомаркером.

Артериальная гипертензия является сильным независимым фактором риска ишемической болезни сердца в любом возрасте, при любой этнической принадлежности как у мужчин, так и у женщин. Связанное с АД поражение органов мишеней осуществляется посредством разнообразных патофизиологических механизмов [10]. Эпителиальный натриевый (Na^+) канал (ЭNaК) играет важную роль в абсорбции Na^+ через эпителиальные мембраны, контролируя обратное всасывание натрия в почечных канальцах, легких, прямой кишке, потовых железах, участвует в формировании вкусовых ощущений. Он играет ведущую роль в контроле АД, поэтому дефект регуляции самого канала приводит к изменениям артериального давления [11]. Количество

ЭNaК регулируется по механизму отрицательной обратной связи в зависимости от внутриклеточной концентрации Na^+ посредством протеолитического расщепления с участием серина и других протеаз [12]. В 2012 году Sharotri и соавторами был открыт ряд дополнительных протеаз, участвующих в этом процессе, включая *PCSK9* [10]. Молекулы *PCSK9* ингибируют ЭNaК посредством снижения экспрессии на поверхности клетки, уменьшения экзоцитоза и увеличения скорости деградации ЭNaК с помощью протеосом [13]. Снижение активности *PCSK9* увеличивает почечную абсорбцию Na^+ и объем циркулирующей крови, повышая риск артериальной гипертензии. Хотя механизм регуляции белком *PCSK9* ЭNaК и ЛНП-рецепторов одинаков: в обоих случаях *PCSK9* снижает экспрессию и деградацию, но регуляция происходит через разные сайты связывания, поэтому мутации *PCSK9*, влияющие на регулирование ЛНП-рецепторов, могут не влиять на ЭNaК, то есть эффект на сердечно-сосудистый риск противоположный [13]. Снижение активности *PCSK9* благоприятно в отношении сердечно-сосудистого риска в контексте липидного гомеостаза (увеличивается количество ЛНП-рецепторов, снижается количество ХС ЛНП в крови) и неблагоприятно в отношении регуляции артериального давления; повышается артериальное давление и сердечно-сосудистый риск. Это обуславливает интерес научного сообщества к изучению взаимосвязи *PCSK9* и артериального давления, особенно в свете популяционной специфичности.

Несмотря на широкое изучение в последние годы, в популяционных исследованиях данные об уровнях *PCSK9*, его связях с липидными, метаболическими, демографическими параметрами противоречивы [14]. Отсутствие единства выводов, референсных значений концентрации, популяционная специфичность и малое количество исследований в России определяют актуальность. Целью настоящего исследования было оценить взаимосвязь уровня *PCSK9* с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как АД и курение в популяции молодых мужчин г. Новосибирска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе НИИТГПМ 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 информирован-

ное согласие. Из общего числа обследованных методом случайных чисел была сформирована выборка из 492 мужчин для проведения настоящего исследования. В программу скринингового (эпидемиологического) обследования популяционной выборки входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, 3-х кратное измерение АД и другие обследования. 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, используя тест-системы «Human PCSK9 ELISA» (BioVendor, Czech Republic).

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 дихотомические переменные: курение (0 – не курит / 1 – курит), возрастные группы (0 – $25 \leq \text{возраст} < 35$ / 1 – $35 \leq \text{возраст} \leq 45$ лет), факт наличия / отсутствия артериальной гипертензии (0 – нет АГ / 1 – есть АГ), группа ИМТ (0 – $\text{ИМТ} \leq 25$; 1 – $\text{ИМТ} > 25$), группа по уровню ОХС (0 – $\text{ОХС} \leq 5$ ммоль/л / 1 – $\text{ОХС} > 5$ ммоль/л), группа по уровню глюкозы плазмы (0 – глюкоза плазмы $< 5,6$ / 1 – глюкоза плазмы $\geq 5,6$ ммоль/л).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика обследуемых лиц представлена в таблице 1.

Минимальное систолическое давление составило 94 мм рт. ст., максимальное систолическое давление – 199 мм рт. ст. Минимальное диастолическое давление составило 58 мм рт. ст., максимальное диасто-

лическое давление – 127 мм рт. ст. Не курили – 56% (277 человек), курили – 44% (214 человек). 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 ($p < 0,001$) и имело смещение влево.

Сравнивали уровень PCSK9 в подгруппах, контрастных по уровню АД и привычке курения. Было показано, что PCSK9 был статистически значимо выше в выборке с лиц, которые курят, в том числе: эпизодически (1 сигарета в последние 3 месяца), курят еженедельно (не менее 1 сигареты в неделю), курят ежедневно (не менее 1 сигареты в день), чем в выборке лиц, которые не курят: никогда не курили или курили, но бросили (более 3-х месяцев назад).

Таблица 1.

Клиническая характеристика обследованных лиц

Table 1.

Clinical characteristics of the examined population

| | 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: M – 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

Note: AM – arithmetic mean, SD – standard deviation, Me – median, 25%; 75% – interquartile range, BP – blood pressure, BMI – body mass index, TC – total cholesterol, TGs – triglycerides, HDL cholesterol – high density lipoprotein cholesterol, LDL cholesterol – low density lipoprotein cholesterol

Таблица 2.

Распределение показателя PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню АД и привычке курения

Table 2.

Allocation of PCSK9 index in pairs of independent samples different in BP and smoking status

| | Факторы риска | Количество человек в подгруппе | PCSK9 (нг/мл) | | p |
|---------|--|--------------------------------|---------------|------------------------|-------|
| | | | M±SD | Me (25%;75%) | |
| АД | САД<140 (мм рт. ст.) и ДАД<90 (мм рт. ст.) | 365 | 317,40±133,29 | 299,07 (240,16;351,02) | 0,110 |
| | САД≥140 (мм рт. ст.) и ДАД≥90 (мм рт. ст.) | 126 | 350,00±163,16 | 310,30 (239,94;391,90) | |
| Курение | Никогда не курил или курил, но бросил (более 3-х месяцев назад) | 277 | 315,17±143,16 | 286,16 (229,91;351,71) | 0,011 |
| | Курит эпизодически (1 сигарета в последние 3 месяца, курит еженедельно (не менее 1 сигареты в неделю), курит ежедневно (не менее 1 сигареты в день)) | 214 | 339,49±139,86 | 311,82 (251,04;369,78) | |

Примечание: M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, Me – медиана, 25%; 75% – межквартильный размах, АД – артериальное давление

Note: AM – arithmetic mean, SD – standard deviation, Me – median, 25%; 75% – interquartile range, BP – blood pressure

($p = 0,011$). Не было выявлено различий в уровне белка PCSK9 в выборках, контрастных по уровню АД (табл. 2).

По данным корреляционного анализа по Спирману, существует слабая статистически значимая корреляционная связь показателя PCSK9 с курением: $r_s = 0,115$ ($p = 0,010$).

Был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ: в качестве зависимой переменной использовался уровень белка PCSK9, в качестве независимых переменных в модель были включены дихотомические переменные. При использовании прямого пошагового метода (Stepwise) было показано, что факт наличия артериальной гипертензии является независимым значимым предиктором более высокого уровня белка PCSK9 (B (коэффициент регрессии) = 32,593; SE (стандартная ошибка коэффициента) = 14,624; $p = 0,026$).

При использовании обратного пошагового метода (Backward) в той же модели было показано, что независимым предиктором более высокого уровня PCSK9 также являются: факт наличия артериальной гипертензии ($B = 30,457$; SE = 14,649; $p = 0,038$) и факт курения ($B = 22,026$; SE = 12,903; $p = 0,088$). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что наличие артериальной гипертензии свидетельствует о повышенном уровне PCSK9, а факт курения имеет тенденцию к такой связи.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя и не было выявлено различий в уровне белка PCSK9 в паре выборок, контрастных по уровню АД, и корреляции между уровнем АД и PCSK9, в настоящем исследовании, по данным множественного регрессионного анализа, была убедительно показана ассоциация уровня белка PCSK9 с наличием АГ, то есть факт наличия АГ по полученным данным является независимым значимым предиктором более высокого уровня белка PCSK9.

При сравнении полученных результатов с мировыми данными можно отметить, что в популяционном исследовании Dallas Heart Study ($n = 3138$) была выявлена слабая положительная корреляция между уровнем PCSK9 и систолическим и диастолическим артериальным давлением, выраженная больше у женщин ($r = 0,07$, $p = 0,0001$ для САД у мужчин и женщин; $r = 0,08$, $p < 0,0001$ для диастолического артериального давления (ДАД) у мужчин и женщин; $r = 0,15$, $p < 0,0001$ для САД у женщин; $r = 0,16$, $p < 0,0001$ для ДАД у женщин). Также было отмечено, что у лиц с АГ уровень PCSK9 был статистически значимо выше, чем у лиц без АГ (медианы и межквартильные интервалы: 519(297) нг/мл против 482(264) нг/мл, $p = 0,005$). Кроме того, при использовании многофакторного линейного регрессионного анализа было установлено, что уровень PCSK9 на 20% зависел от ряда ковариат, включающего в том числе АД, хотя

стоит заметить, что уровень АД не являлся фактором, определяющим модель [7]. Таким образом, данные исследования Dallas Heart Study частично согласуются с полученными нами данными: многофакторный регрессионный показал ассоциацию PCSK9 с артериальным давлением, хотя в обсуждаемом исследовании ассоциация выявлена с уровнем АД, а в нашем исследовании – с фактом наличия АГ.

В популяционном исследовании в Китае ($n = 2719$) была показана корреляция уровня PCSK9 с уровнем систолического и диастолического АД ($r = 0,158$, $p < 0,001$ для САД у мужчин и женщин; $r = 0,127$, $p < 0,001$ для ДАД у мужчин и женщин; $r = 0,140$, $p < 0,001$ для САД у мужчин; $r = 0,114$, $p < 0,001$ для ДАД у мужчин; $r = 0,234$, $p < 0,001$ для САД у женщин; $r = 0,209$, $p < 0,001$ для ДАД у женщин). При проведении многофакторного регрессионного анализа было показано, что САД оказывает значимое влияние на уровень PCSK9 в исследуемой популяции. Пошаговый метод показал, что одним из предикторов PCSK9 у мужчин являлось САД, а у женщин – ДАД [15]. Данные популяционного исследования, проведенного в Китае, согласуются с нашими в выявлении ассоциации АД с белком PCSK9, но стоит отметить, что в исследовании, проведенном в Китае, ассоциация показана с уровнем САД и ДАД, а в нашем исследовании – с фактом наличия АГ.

В популяционном исследовании четырех когорт в Швеции ($n = 5722$) была показана корреляционная связь между уровнем PCSK9 и систолическим и диастолическим АД в одной из когорт ($r = 0,127$, $p < 0,0016$ и $r = 0,089$, $p < 0,027$ (POLCA)) [16], чего не было показано в нашем исследовании.

В популяционном исследовании Ridker P и соавторов не была показана связь белка PCSK9 с уровнем артериального давления [17], что частично согласуется с нашими данными, так как в нашем исследовании была показана только ассоциация уровня белка PCSK9 с фактом наличия АГ.

В единственном исследовании PCSK9 в российской популяции также не было выявлено корреляции между PCSK9 и уровнем систолического или диастолического давления, а также ассоциаций этих показателей по данным регрессионного анализа [18]. Стоит отметить, что в нашем исследовании также на российской популяции, напротив, была показана ассоциация факта наличия АГ с уровнем белка PCSK9.

Таким образом, данные популяционных анализов в отношении связи белка PCSK9 и АД противоречивы, хотя многие крупные исследования поддерживают наши результаты. Сам механизм и степень влияния PCSK9 на АД еще не установлен до конца.

Tran N и соавторы исследовали связь полиморфизмов гена PCSK9 с АД в афроамериканской популяции с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний и

выявили значимый суммарный эффект всех редких вариантов гена PCSK9 на диастолическое и систолическое артериальное давление. Это означает, что редкие варианты PCSK9 могут играть роль в регуляции АД, вероятно, за счет действия на ЭNaK [19], что укрепляет роль PCSK9 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, причем не только атеросклеротического генеза.

Связь белка PCSK9 со статусом курения в мировой литературе неоднозначна. В нашем исследовании показано, что уровень белка PCSK9 статистически значимо выше в группе курящих по сравнению с группой некурящих лиц, была выявлена слабая положительная корреляция между уровнем белка PCSK9 и курением, что косвенно подтвердилось по данным множественного регрессионного анализа в виде тенденции. Взаимоотношение уровня PCSK9 и статуса курения рассматривалось не во всех популяционных исследованиях, например, в Dallas Heart Study [7] и в большом популяционном исследовании в Китае [15] эта связь не изучалась. В исследовании Chernogubova E и соавторов у курящих уровень PCSK9 был значительно выше, чем у некурящих (98,0 (75,9 – 127,2) нг/мл против 92,6 (71,8 – 119,7) нг/мл, $p = 0,0001$) [16], что полностью согласуется с нашими данными. В исследовании Leander K было показано, что курильщики преобладали в 3 и 4 квартилях PCSK9 по сравнению с количеством некурящих лиц в этих подгруппах [9], что также не противоречит данным, полученным в нашем исследовании. В популяционном исследовании Ridker P и соавторов не была показана связь белка PCSK9 со статусом курения [17], стоит отметить, что данные этого исследования не согласуются с нашими.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день белок PCSK9 не только играет ключевую роль в липидном гомеостазе и является мишенью терапевтического подхода, доказавшего свою эффективность в лечении атеросклероза, но и перспективным биомаркером с разнообразным потенциалом приложения – от углеводного обмена до прогноза сердечно-сосудистых заболеваний. Механизм влияния молекулы PCSK9 на регуляцию АД посредством воздействия на эпителиальные натриевые каналы был раскрыт недавно, взаимосвязь уровня АД и концентрации PCSK9 варьирует между популяционными исследованиями и практически не изучалась в российской популяции.

Мы рассмотрели взаимоотношения этого белка с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как АГ и курение. Выявленная ассоциация уровня белка PCSK9 с артериальной гипертензией, корреляция с курением согласуются с некоторыми популяционными исследованиями. Было выявлено, что наличие АГ свидетельствует о повышенном уров-

не PCSK9. Полученные данные поддерживают роль PCSK9 в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и перспективу его использования в качестве биологического маркера болезней сердца и сосудов, причем не только атеросклеротического генеза. Настоящее исследование является первым в России популяционным исследованием, изучающим белок PCSK9 и его взаимоотношения с такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний как артериальное давление и курение у молодых мужчин. Для установления точных механизмов и характера взаимоотношений между белком PCSK9 и такими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, как АД и курение, необходимы дальнейшие исследования, в том числе на российской популяции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abifadel M, Varret M, Rabès 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, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-156.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators (2018) Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097-2107.
6. 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.
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. 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;13:274-282.
9. Leander K., Mälarstig A., Van't Hooft F.M. et al. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation.* 2016;133(13):1230-9.
10. Sharotri V, Collier DM, Olson DR, Zhou R, Snyder PM. Regulation of epithelial sodium channel trafficking by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *J Biol Chem.* 2012; 287(23):19266-74.
11. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(10):1845-54.
12. Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP. ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases. *J Biol Chem.* 2009;284(31):20447-51.
13. 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. *Curr Cardiol Rev.* 2017;13(4):274-282.
14. Cariou B, Le May C, Costet P. Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis.* 2011;216:258-265.
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):632-636.
16. Chernogubova E, Strawbridge R, Mahdessian H, Mälarstig A, Krapivner S, Gigante B, Hellénus ML, de Faire U, Franco-Cereceda A, Syvänen AC, Troutt JS, Konrad RJ, Eriksson P, Hamsten A, van't Hooft FM. Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulating PCSK9 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(6):1526-1534.
17. Ridker PM, Rifai N, Bradwin G et al. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and the risk of first cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2016;37(6):554-60.
18. Рагино Ю.И., Астракова К.С., Шахтшнейдер Е.В., Стахнёва Е.М., Гафаров В.В., Богатырев С.Н., Воевода М.И. Уровень пропротеиновой 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):72-76 (In Russ.). [Ragino YuI, Astrakova KS, Shakhtshneider 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. *Kardiologiia*. 2017;4:72-76. In Russ.].

19. Tran NT, Aslibekyan S, Tiwari HK, Zhi D, Sung YJ, Hunt SC, Rao DC, Broeckel U, Judd SE, Muntner P, Kent ST, Arnett DK, Irvin MR. PCSK9 variation and association with blood pressure in African Americans: preliminary findings from the HyperGEN and REGARDS studies. *Front Genet*. 2015;6:136.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бенимецкая К.С., м.н.с., лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ассистент кафедры внутренних болезней, Новосибирский национальный исследовательский Университет (Новосибирск, Россия). E-mail: benimetskaya@gmail.com.

Ячменева М.П., ординатор, лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: masha9117@mail.ru.

Астраков С.В., д.м.н., профессор, Институт медицины и психологии Новосибирского национального исследовательского Университета (Новосибирск, Россия). E-mail: astr_sv@mail.ru.

Щербаклова Л.В., с.н.с., лаборатория клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: 9584792@mail.ru

Денисова Д.В., д.м.н., в.н.с., лаборатория профилактической медицины, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: denisovadiana@gmail.com.

Рагино Ю.И., д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, заместитель директора по научной работе, НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Краснодар). E-mail: ragino@mail.ru.

Воевода М.И., д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск, Россия). E-mail: niitpm.office@gmail.com.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.03.2019 г.

AUTHORS CREDENTIALS

Benimetskaya K.S., junior research assistant, laboratory for clinical biochemical and hormonal researches of therapeutic diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, teaching assistant of general medicine faculty, Novosibirsky National Research University (Novosibirsk, Russia). E-mail: benimetskaya@gmail.com.

Yachmeneva M.P., medical resident, IIPM – Branch of IC&G SB RAS, laboratory for clinical biochemical and hormonal researches of therapeutic diseases (Novosibirsk, Russia). E-mail: masha9117@mail.ru.

Astrakov S.V., PhD, professor, Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsky National Research University (Novosibirsk, Russia). E-mail: astr_sv@mail.ru.

Shcherbakova L.V., senior research assistant, laboratory of clinical population and preventive researches of therapeutic and hormonal diseases, IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: 9584792@mail.ru

Denisova D.V., PhD, leading research assistant, laboratory of preventive medicine, IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: denisovadiana@gmail.com.

Ragino Y.I., PhD, professor of RAS, corresponding member of RAS, head of laboratory for clinical biochemical and hormonal researches of therapeutic diseases, Deputy Director for Science IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: ragino@mail.ru.

Voevoda M.I., PhD, professor, academician of RAS, head of IIPM – Branch of IC&G SB RAS (Novosibirsk, Russia). E-mail: niitpm.office@gmail.com.

Conflict of interest: none declared.

Accepted 12.03.2019