

СВЯЗЬ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ А2 (Лп-ФЛА2) И ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 (PCSK9) ПРИ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ**К.С. Бенимецкая^{1,2}, В.С. Шрамко¹, Е.М. Стахнёва¹, К.В. Макаренкова¹, Л.В. Щербакова¹, Ю.И. Рагино¹, М.И. Воевода¹**¹*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*²*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2*

Цель исследования – изучение уровней и характера взаимосвязи между собой и с другими липидными параметрами содержания липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) в России. **Материал и методы.** В исследовании приняло участие 47 пациентов (11 мужчин), наблюдавшихся в Научно-клиническом центре липидологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, с диагнозом «возможная» или «определенная» СГХС по критериям The Simon Broome Register Group и «вероятная» или «определенная» СГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Средний возраст составил $49,13 \pm 12,67$ года (арифметическое среднее \pm стандартное отклонение), 50,00 [40,00; 59,00] года (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]). Методами иммуноферментного анализа в крови определяли уровень белка PCSK9 и Лп-ФЛА2, используя тест-системы «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» («R&D Systems», США) и «ELISA Kit for Phospholipase A2 Group VII (LpPLA2)» («Cloud-Clone Corp.», США) соответственно. **Результаты.** Содержание Лп-ФЛА2 составило 73,69 [64,99; 106,53] нг/мл, PCSK9 – 352,16 [272,94; 416,79] нг/мл. Между показателями выявлена средняя положительная корреляция на уровне тенденции ($r = 0,614$; $p = 0,059$), пограничное значение показателя статистической значимости объясняется небольшим числом обследуемых. У мужчин показана сильная положительная корреляция Лп-ФЛА2 с возрастом ($r = 0,746$; $p = 0,008$), частичная – с содержанием триглицеридов (ТГ) ($r = 0,793$; $p = 0,019$). В общей группе обнаружена сильная положительная корреляция уровня PCSK9 с соотношением концентрации аполипопротеина В (апо В) к концентрации апо А ($r = 0,702$; $p = 0,007$), слабая положительная – с содержанием ТГ ($r = 0,330$; $p = 0,033$). У мужчин показана средняя положительная корреляция PCSK9 с возрастом ($r = 0,660$; $p = 0,038$), сильная отрицательная – с концентрацией общего холестерина ($r = -0,815$; $p = 0,004$), холестерина липопротеинов

Бенимецкая Ксения Сергеевна – м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ассистент кафедры внутренних болезней, Новосибирский национальный исследовательский университет, e-mail: benimetskaya@gmail.com

Шрамко Виктория Сергеевна – м.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: nosova@211.ru

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Макаренкова Ксения Владимировна – канд. мед. наук, н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: xenia_mak@rambler.ru

Щербакова Лилия Валерьевна – с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: 9584792@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф. РАН, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, зам. директора по научной работе, e-mail: ragino@mail.ru

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: niitpm.office@gmail.com

© Бенимецкая К.С., Шрамко В.С., Стахнёва Е.М., Макаренкова К.В., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И., 2019

низкой плотности ($r = -0,828$; $p = 0,006$) и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности ($r = -0,851$; $p = 0,002$). У женщин с уровнем ТГ $< 1,7$ ммоль/л концентрация белка PCSK9 в крови оказалась ниже, чем у женщин с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л [328,45 [231,02; 387,82] и 397,12 [348,45; 531,62] нг/мл соответственно ($p = 0,013$)). **Заключение.** Выявленная корреляция перспективного маркера сердечно-сосудистых заболеваний PCSK9 с признанным маркером Лп-ФЛА2 подтверждает значимость белка PCSK9 в липидном метаболизме и сердечно-сосудистом гомеостазе и является основанием для дальнейших его исследований в качестве биологического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, Лп-ФЛА2, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, PCSK9, семейная гиперхолестеринемия.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности в мире. В настоящее время актуальным является поиск новых биологических маркеров для предсказания ССЗ и их осложнений [1].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) относится к семейству фосфолипаз А2, продуцируется главным образом макрофагами внутри атеросклеротической бляшки. Большая часть Лп-ФЛА2, находящейся в кровотоке, связана с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Фермент играет ключевую роль в развитии атеросклероза благодаря провоспалительному и прооксидантному эффекту. Лп-ФЛА2 гидролизует фосфолипиды с образованием окисленных ЛПНП, лизофосфатидилхолина и окисленных свободных жирных кислот, которые способны активировать и поддерживать атеросклеротический процесс. Лп-ФЛА2 принимает участие в эндотелиальной дисфункции, воспалении и дестабилизации атеросклеротической бляшки [2]. В крупных исследованиях увеличение ее содержания было связано с повышенным риском ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечно-сосудистой смертности [3]. В настоящее время Лп-ФЛА2 считается маркером повышенного риска ССЗ и нестабильности атеросклеротических бляшек.

Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемией и профилактике ССЗ Американской ассоциации эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии предписывают измерение концентрации Лп-ФЛА2 при необходимости уточнения сердечно-сосудистого риска, особенно в ситуациях фонового повышения высокочувствительного С-реактивного белка [4]. В то же время в мировой литературе практически отсутствуют данные об этом показателе в популяции пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), которая представляет собой

аутосомно-доминантное генетическое заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма липопротеинов, значительным повышением уровня ХС ЛПНП в крови и преждевременным развитием атеросклероза. Распространенность гетерозиготной формы составляет 1:200 [5]. Риск ССЗ при гетерозиготной СГХС повышается в 8–17 раз по сравнению с лицами без СГХС [6]. СГХС вызывается мутациями в четырех генах (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *ARH*) [7].

Один из генов, мутации которого приводят к СГХС, кодирует белок, являющийся важнейшим компонентом липидного гомеостаза. Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexintype 9, PCSK9) участвует в деградации рецепторов к ЛПНП, благодаря чему влияет на захват частиц ЛПНП из кровотока и их концентрацию в крови [8]. PCSK9 имеет широкий спектр физиологических функций: кроме метаболизма липидов этот белок принимает участие в гомеостазе инсулина, регуляции воспаления, артериального давления, канцерогенезе, связан с уровнем глюкозы в крови натощак, инсулин-резистентностью, гликированным гемоглобином и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом [9]. Для белка PCSK9 характерна популяционная специфичность, в российской популяции его уровень и характер взаимоотношений с липидными и метаболическими параметрами исследованы недостаточно широко, особенно при СГХС.

Цель исследования состояла в изучении содержания Лп-ФЛА2 и PCSK9 и характера взаимосвязи этих показателей между собой и с другими липидными параметрами у пациентов с СГХС в России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняло участие 47 пациентов (11 мужчин), наблюдающихся в Научно-клиническом центре липидологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиала

ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Все пациенты имели диагноз «возможная» или «определенная» СГХС по критериям The Simon Broome Register Group и «вероятная» или «определенная» СГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network Criteria. Возраст обследованных $49,13 \pm 12,67$ года (среднее \pm стандартное отклонение); 50,00 (40,00;59,00) года (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]). Минимальный возраст составил 18 лет, максимальный – 74 года.

Пробы крови для биохимических исследований забирали однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Концентрацию липидов (общий ХС (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов производства «Termo Fisher Scientific Oy» (Финляндия). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$ (ммоль/л), концентрацию ХС, не связанного с ЛПВП (ХС не-ЛПВП), – как разницу между уровнем ОХС и ХС ЛПВП. Методами иммуноферментного анализа на фотометре Multiskan FC («Termo Fisher Scientific Oy») в крови определяли уровень PCSK9 и Лп-ФЛА2, используя тест-системы «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» («R&D Systems», США) и «ELISA Kit for Phospholipase A2 Group VII (LpPLA2)» («Cloud-Clone Corp.», США) соответственно, а также содержание высокочувствительного С-реактивного белка, липопротеина(а), апопротеина А1 (апо А1), апо В, используя тест-системы производства «BCM Diagnostics» (Москва).

Проверку на нормальность распределения проводили методом Колмогорова – Смирнова.

Количественные признаки представлены как $M \pm SD$, где M – арифметическое среднее, SD – стандартное отклонение, и как медиана (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (Me [Q1; Q3]) в силу того, что распределение большинства изучаемых показателей отличалось от нормального. Признаки в группах сравнивали с помощью непараметрического метода Манна – Уитни. Связь между различными признаками определяли с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Многомерный анализ проводили с помощью множественной линейной регрессии: в качестве зависимой переменной использовали Лп-ФЛА2, PCSK9, в качестве независимых в модель включали возраст, пол, содержание ОХС, ХС ЛПВП, ТГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели липидного профиля группы обследуемых лиц представлены в табл. 1. Гиполипидемическую терапию принимали 55 % пациентов. Уровни Лп-ФЛА2 и PCSK9 представлены в табл. 2. Между ними выявлена средняя корреляционная связь на уровне тенденции ($r = 0,614$; $p = 0,059$); пограничное значение показателя статистической значимости может объясняться небольшим числом обследуемых, и при увеличении выборки с большой вероятностью следует ожидать достижения статистически значимого уровня.

По данным корреляционного анализа в общей выборке и у женщин статистически значимых взаимосвязей между содержанием Лп-ФЛА2 с изучаемых липидов не обнаружено, в то время как у мужчин показана высокая положительная корреляционная связь уровня Лп-ФЛА2 с возрастом ($r = 0,746$; $p = 0,008$), частичная (после исключения возраста) – с кон-

Таблица 1

Показатели липидного профиля у обследованных лиц

Показатель	$M \pm SD$	Me [Q1; Q3]
Содержание ОХС, ммоль/л	$7,91 \pm 2,46$	7,94 [6,34; 8,82]
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	$5,74 \pm 2,38$	5,48 [3,94; 6,82]
Содержание ТГ, ммоль/л	$1,64 \pm 0,83$	1,46 [1,04; 2,16]
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,41 \pm 0,35$	1,40 [1,09; 1,76]
Содержание ХС не-ЛПВП, ммоль/л	$6,54 \pm 2,42$	6,31 [5,35; 7,82]
Содержание апо А1, мг/дл *	$151,81 \pm 27,58$	145 [128,22; 173,40]
Содержание апо В, мг/дл *	$144,12 \pm 27,27$	147,20 [129,20; 163,10]
апо В / апо А1 *	$0,97 \pm 0,24$	0,95 [0,81; 1,11]

* Показатель определялся у 13 пациентов.

Таблица 2

Содержание Лп-ФЛА2 и PCSK9 у обследованных лиц, нг/мл

Группа обследованных	Лп-ФЛА2		PCSK9	
	M ± SD	Me [Q1; Q3]	M ± SD	Me [Q1; Q3]
Общая группа	98,51 ± 65,46	73,69 [64,99; 106,53]	362,78 ± 108,75	352,16 [272,94; 416,79]
Мужчины	154,2 ± 109,96	92,33 [66,94; 225,39]	369,75 ± 87,00	374,81 [301,46; 439,94]
Женщины	81,49 ± 30,08	73,33 [63,43; 93,00]	360,59 ± 115,69	350,39 [253,82; 413,13]
<i>p</i>	0,111		0,626	

Примечание: *p* – статистическая значимость различий между мужчинами и женщинами.

Таблица 3

Содержание Лп-ФЛА2 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ

Фактор риска (содержание липида, ммоль/л)	<i>n</i>	Содержание Лп-ФЛА2, нг/мл		<i>p</i>
		M ± SD	Me [Q1; Q3]	
Мужчины				
ОХС	<5	2	232,70 ± 232,42	0,480
	≥5	9	136,76 ± 80,48	
ХС ЛПНП	<3	2	232,70 ± 232,42	0,602
	≥3	8	145,49 ± 81,36	
ХС ЛПВП	>1,03	9	173,28 ± 113,40	0,346
	≤1,03	2	68,34 ± 2,00	
ТГ	<1,7	5	128,89 ± 75,31	0,715
	≥1,7	6	175,37 ± 135,87	
Женщины				
ОХС	<5	4	76,45 ± 27,79	0,776
	≥5	34	82,12 ± 30,71	
ХС ЛПНП	<3	2	68,45 ± 7,41	0,534
	≥3	34	82,26 ± 30,78	
ХС ЛПВП	>1,3	26	82,36 ± 32,22	0,860
	≤1,3	10	79,23 ± 25,04	
ТГ	<1,7	23	79,25 ± 20,06	0,598
	≥1,7	13	85,45 ± 43,30	

Примечание: Здесь и в табл. 4 *n* – количество человек в подгруппе.

центрацией ТГ ($r = 0,793$; $p = 0,019$). В общей группе выявлена высокая достоверная положительная корреляционная связь концентрации PCSK9 с отношением апо В / апо А ($r = 0,702$; $p = 0,007$), слабая – с содержанием ТГ ($r = 0,330$; $p = 0,033$). При проведении корреляционного анализа среди мужчин показана статистически значимая средняя положительная корреляция уровня PCSK9 с возрастом ($r = 0,660$; $p = 0,038$), сильная отрицательная – с ОХС ($r = -0,815$; $p = 0,004$), с ХС ЛПНП ($r = -0,828$; $p = 0,006$) и с ХС не-ЛПВП ($r = -0,851$; $p = 0,002$). У женщин была обнаружена сильная положительная корреляционная зависимость между концен-

трацией PCSK9 и отношением апо В / апо А ($r = 0,702$; $p = 0,007$), а также уровнем ТГ ($r = 0,530$; $p = 0,002$).

Сравнение содержания Лп-ФЛА2 и PCSK9 в группах мужчин и женщин, отличающихся по уровням ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ (табл. 3, 4), позволило установить, что у женщин с концентрацией ТГ < 1,7 ммоль/л содержание PCSK9 в крови ниже, чем у женщин с ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, в остальных случаях различий не обнаружено.

Несмотря на небольшой объем выборки, но учитывая, что подобные данные представляют высокий интерес, в качестве предварительного

Содержание PCSK9 в парах независимых выборок, отличающихся по уровню ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ

Фактор риска (содержание липида, ммоль/л)	<i>n</i>	Содержание PCSK9, нг/мл		<i>p</i>	
		<i>M</i> ± SD	<i>Me</i> [Q1; Q3]		
Мужчины					
ОХС	<5	2	450,56 ± 54,56	450,56 [411,98; 489,15]	0,116
	≥5	8	349,55 ± 84,54	352,16 [299,86; 413,04]	
ХС ЛПНП	<3	2	450,56 ± 54,56	450,56 [411,98; 489,15]	0,142
	≥3	7	356,76 ± 88,62	374,82 [302,25; 425,79]	
ХС ЛПВП	>1,03	9	377,60±89,30	374,82 [315,88; 454,10]	0,346
	≤1,03	1	299,07	299,07 [299,07; 299,07]	
ТГ	<1,7	5	399,45 ± 66,69	411,98 [338,53; 454,10]	0,295
	≥1,7	5	340,06 ± 103,36	329,51 [253,41; 431,98]	
Женщины					
ОХС	<5	4	348,89 ± 149,80	309,16 [231,02; 506,49]	0,776
	≥5	28	362,27 ± 113,36	350,39 [265,27; 413,13]	
ХС ЛПНП	<3	2	301,55 ± 105,12	301,55 [227,21; 375,88]	0,533
	≥3	30	364,53 ± 116,91	350,39 [258,90; 416,79]	
ХС ЛПВП	>1,3	22	351,73 ± 106,60	347,91 [269,78; 393,84]	0,416
	≤1,3	10	380,09 ± 137,73	378,53 [249,07; 494,81]	
ТГ	<1,7	20	320,20 ± 92,87	328,45 [231,02; 387,82]	0,013
	≥1,7	12	427,91 ± 122,10	397,12 [348,45; 531,62]	

исследования проводился множественный регрессионный анализ. При множественном линейном регрессионном анализе, где содержание Лп-ФЛА2 выполняло роль зависимой переменной, а независимыми предикторами выступали возраст, пол, категориальные переменные по концентрации ОХС (<5 ммоль/л или ≥5 ммоль/л), ХС ЛПВП (>1,03 ммоль/л или ≤1,03 ммоль/л), ТГ (<1,7 ммоль/л или ≥1,7 ммоль/л), выявлена статистически достоверная связь между уровнем Лп-ФЛА2 и ХС ЛПВП ($B = -45,65$; $SE(b) = 21,54$; $p = 0,029$) и с полом ($B = -71,85$; $SE(b) = 22,30$; $p = 0,002$). Таким образом, женский пол и ХС ЛПВП ≤ 1,03 ммоль/л ассоциируются с низким Лп-ФЛА2. Аналогичный множественный линейный регрессионный анализ отдельно у мужчин и женщин показал, что только у мужчин наблюдается статистически достоверная связь концентрации Лп-ФЛА2 с уровнем ТГ ($B = 103,96$; $SE(b) = 38,55$; $p = 0,036$) и с возрастом ($B = 16,29$; $SE(b) = 4,04$; $p = 0,007$). Следовательно, гипертриглицеридемия и увеличение возраста ассоциируются с высоким содержанием Лп-ФЛА2 у мужчин.

При проведении множественного линейного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной взято содержание PCSK9, а в качестве независимых предикторов выступали возраст, пол, категориальные переменные по кон-

центрации ОХС (<5 ммоль/л или ≥ 5 ммоль/л), ХС ЛПВП (>1,03 ммоль/л или ≤ 1,03 ммоль/л), ТГ (<1,7 ммоль/л или ≥ 1,7 ммоль/л), выявлена тенденция зависимости между уровнем PCSK9 и ТГ ($B = 75,84$; $SE(b) = 38,91$; $p = 0,059$). Эта ассоциация статистически достоверно проявляется у женщин: $B = 123,26$; $SE(b) = 47,40$; $p = 0,015$. Таким образом, гипертриглицеридемия ассоциируется с высоким содержанием PCSK9.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленное нами содержание Лп-ФЛА2 в общей группе (см. табл. 2) меньше, чем в популяционном исследовании Dallas Heart Study ($191,0 \pm 60,0$ нг/мл) [10]. Более низкий уровень, выявленный в нашем исследовании, возможно, связан с тем, что большинство обследованных лиц принимали статины, которые, как известно, способны снижать концентрацию Лп-ФЛА2 на 30 % [11]. Закономерность более высокого уровня показателя у мужчин, чем у женщин, выявленная в Dallas Heart Study, поддерживается нашим исследованием. Кроме того, в Dallas Heart Study установлено различие в содержании Лп-ФЛА2 у представителей разных рас, которое констатировалось и в других исследованиях (в порядке снижения концентрации: европеоиды, латиноамериканцы, азиаты, афро-американцы)

[10]. Вероятно, расовые особенности в некоторой мере могут объяснить уровень Лп-ФЛА2 в нашем исследовании. Измеренная Д.Н. Нозадзе и коллегами в российской популяции концентрация Лп-ФЛА2 составила 218,3 [190,5247,0] и 220,4 [200,7; 259,0] нм/мл у лиц с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском соответственно, что также превышает полученные нами значения [12].

Хотя активность и концентрация показателя в крови являются разными величинами, интересный факт показан в исследовании А. Mattiina и коллег: у пациентов с «определенной» СГХС активность Лп-ФЛА2 выше, чем у пациентов с гиперхолестеринемией, не отвечающей критериям «определенной» СГХС (ХС ЛПНП > 4,14 ммоль/л или прием статинов) ($206,5 \pm 54,5$ и $180,8 \pm 48,4$ нмоль/мин/мл соответственно, $p < 0,0001$). Активность фермента в этом исследовании положительно коррелировала с содержанием ОХС, ХС ЛПНП и апо В, негативно – с концентрацией ХС ЛПВП и апо А1 [13]. В Dallas Heart Study активность Лп-ФЛА2 имела позитивную ассоциацию с уровнем ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и негативную – с содержанием ХС ЛПВП [10]. В нашем исследовании выявлена лишь частичная, но сильная корреляция между концентрацией Лп-ФЛА2 и ТГ, а также возрастом у мужчин, что подтверждено данными предварительного множественного регрессионного анализа. Также не обнаружено различий в уровне Лп-ФЛА2 в подгруппах, отличающихся по содержанию ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ как отдельно у мужчин и женщин, так и в объединенных по полу подгруппах, хотя предварительный множественный регрессионный анализ показал, что женский пол и более низкий уровень ХС ЛПВП ассоциируются с более низкой концентрацией Лп-ФЛА2, что соответствует данным мировых исследований.

Известно, что уровень PCSK9 широко варьирует в силу популяционной специфичности. В России существует три исследования, изучавших уровень PCSK9 в группе пациентов, подобной описанной нами. В работе А.Н. Мешкова и коллег содержание PCSK9 у пациентов с СГХС составило 258,77 [221,67; 299,17] нг/мл [14]. В российской научно-исследовательской программе по диагностике и лечению больных СГХС у лиц с уровнем ОХС $\geq 7,5$ ммоль/л и/или ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л установлена концентрация PCSK9 382 ± 148 нг/мл; 359 [289; 448] [15]. В исследовании А.Б. Поповой и коллег уровень PCSK9 у пациентов с определенным диагнозом СГХС (по голландским и британским критериям) составил 428,8 и 426,0 нг/мл соответственно [16]. Полученные нами данные очень близки к пред-

ставленным выше (см. табл. 2). В популяционном исследовании Ю.И. Рагино и коллег в подгруппе лиц с ОХС > 5 ммоль/л содержание PCSK9 составило 157,3 нг/мл [17], что меньше, чем в настоящем исследовании с участием пациентов с СГХС.

Уровень PCSK9 в нашем исследовании в общей группе и у женщин коррелировал с отношением апо В / апо А и концентрацией ТГ, а также с содержанием ОХС, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и возрастом у мужчин. Также обнаружено, что у женщин с уровнем ТГ < 1,7 ммоль/л концентрация белка PCSK9 в крови оказалась ниже, чем у женщин с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, что косвенно подтверждается данными множественного регрессионного анализа. Выявленная корреляционная связь уровня PCSK9 и ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС не-ЛПВП согласуется с данными многих исследований [18–22]. Упоминания о корреляции соотношения апо В / апо А с концентрацией PCSK9, показанной нами, в литературе не встречается, однако это не противоречит общей концепции роли PCSK9 в метаболизме липидов.

В нашем исследовании установлена корреляция между содержанием Лп-ФЛА2 и PCSK9. В мировой литературе практически не встречаются данные о взаимосвязи этих показателей, за исключением двух небольших исследований. В работе К. Tecson и коллег у 26 пациентов из регистра профилактической кардиологической помощи выявлена слабая обратная корреляция между концентрацией PCSK9 и Лп-ФЛА2 [23], что не соответствует нашим данным. Вероятно, имеет значение крайне небольшая группа обследованных лиц. Во втором исследовании [24] показано, что и PCSK9, и Лп-ФЛА2 ассоциированы с гемодинамическим износом биологического протеза аортального клапана и рассматриваются в качестве элементов дисметаболического профиля, что не противоречит полученным нами данным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые продемонстрированы уровни Лп-ФЛА2 и PCSK9 и характер их взаимодействия между собой и с липидными параметрами в группе пациентов с «возможной» и «определенной» СГХС по критериям The Simon Broome Register Group, «вероятной» и «определенной» СГХС по критериям Dutch Lipid Clinic Network. Выявленная корреляция перспективного маркера сердечно-сосудистых заболеваний PCSK9 с признанным маркером Лп-ФЛА2 подтверждает значимость белка PCSK9 в липидном метаболизме и сердечно-со-

судистом гомеостазе и является основанием для дальнейших его исследований в качестве биологического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Naghavi M., Wang H., Lozano R. et al.** Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 117–171.
2. **Bonnefont-Rousselot D.** Lp-PLA2, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques // *Ann. Pharm. Fr.* 2016. Vol. 74. P. 190–197.
3. **Thompson A., Gao P., Orfei L., Watson S., di Angelantonio E., Kaptoge S., Ballantyne C., Cannon C.P., Criqui M., Cushman M., Hofman A., Packard C., Thompson S.G., Collins R., Danesh J.** Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 1536–1544.
4. **Jellinger P.S., Handelsman Y., Rosenblit P.D., Bloomgarden Z.T., Fonseca V.A., Garber A.J., Grunberger G., Guerin C.K., Bell D.S.H., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R., Wyne K., Smith D., Brinton E.A., Fazio S., Davidson M., Zangeneh F., Bush M.A.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease—executive summary // *Endocr. Pract.* 2017. Vol. 23, N 4. P. 479–497.
5. **Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Boren J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoven J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A.F., Stroes E., Taskiran M.R., Tybjaerg-Hansen A.** Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 3478a–3490a.
6. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia // *BMJ*. 1991. Vol. 303, N 6807. P. 893–896.
7. **Humphries S.E., Whittall R.A., Hubbard C.S., Maplebeck S., Cooper J.A., Soutar A.K., Naoumova R., Thompson G.R., Seed M., Durrington P.N., Miller J.P., Betteridge D.J., Neil H.A.** Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk // *J. Med. Genet.* 2006. Vol. 43, N 12. P. 943–949.
8. **Abifadel M., Varret M., Rabus J.P. et al.** Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat. Genet.* 2003. N 34. P. 154–156.
9. **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. Vol. 13. P. 274–282.
10. **Brilakis E.S., Khera A., McGuire D.K., See R., Banerjee S., Murphy S.A., de Lemos J.A.** Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 199. P. 110–115.
11. **Racherla S., Arora R.** Utility of Lp-PLA2 in lipid-lowering therapy // *Am. J. Ther.* 2010. Vol. 19, N 2. P. 115–120.
12. **Нозадзе Д.Н., Сергиенко И.В., Балахонова Т.В., Семенова А.Е., Власик Т.Н., Кухарчук В.В.** Связь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с категориями риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 3. С. 57–63.
13. **Mattina A., Rosenbaum D., Bittar R., Bonnefont-Rousselot D., Noto D., Averna M., Bruckert E., Giral P.** Lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity is increased in patients with definite familial hypercholesterolemia compared with other forms of hypercholesterolemia // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018. Vol. 28, N 5. P. 517–523.
14. **Мешков А.Н., Калинина М.В., Ершова А.И., Косенков Е.И., Щербакова Н.В., Рожкова Т.А., Масенко В.П., Кухарчук В.В., Бойцов С.А.** Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012. № 1. С. 12–15.
15. **Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В., Абашина О.Е., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразильдеева С.А., Трегубов А.В., Коновалова Т.В., Музалевская М.В., Воевода М.И., Бажан С.С., Макаренкова К.В., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Боева О.И., Болотова Е.В., Кушнарёва Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьёв В.М., Смоленская О.Г., Галевич А.С., Сафарова М.С., Попова А.В., Малахов В.В., Аншелес А.А., Нозадзе Д.Н., Семенова А.Е., Рожкова Т.А., Соловьёва Е.Ю., Горнякова Н.Б., Карпов Ю.А., Кухарчук В.В.** Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. Т. 27, № 2. С. 5–15.
16. **Попова А.Б., Горнякова Н.Б., Погорелова О.А., Трипотень М.И., Горнякова Н.Б., Сергиенко И.В.** Взаимосвязь уровня пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9 типа с выраженностью атеросклероза сонных артерий у пациентов с гиперлипидемией // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016. Т. 23, № 2. С. 33–40.
17. **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. Т. 57, № 4. С. 72–76.

18. **Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C., Horton J.D., Hobbs H.H.** Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94, N 7. P. 2537–2543.
19. **Cui Q., Ju X., Yang T., Zhang M., Tang W., Chen Q., Hu Y., Haas J.V., Troutt J.S., Pickard R.T., Darling R., Konrad R.J., Zhou H., Cao G.** Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 213, N 2. P. 632–636.
20. **Chernogubova E., Strawbridge R., Mahdessian H., Malarstig A., Krapivner S., Gigante B., Hellenius M.L., de Faire U., Franco-Cereceda A., Syvanen A.C., Troutt J.S., Konrad R.J., Eriksson P., Hamsten A., van 't Hooft F.M.** Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulating PCSK9 levels // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32, N 6. P. 1526–1534.
21. **Tibolla G., Dhyani A., Baragetti A., Garlaschelli K., Grigore L., Norata G.D., Catapano A.L.** Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) and plasma lipids in a free living population: results from the PLIC study // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 235, N 2. P. e60.
22. **Mayne J., Ooi T.C., Raymond A., Cousins M., Bernier L., Dewpura T., Sirois F., Mbikay M., Davignon J., Chretien M.** Differential effects of PCSK9 loss of function variants on serum lipid and PCSK9 levels in Caucasian and African Canadian populations // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. P. 70.
23. **Tecson K.M., Panettiere-Kennedy K.S., Won J.I., Garg P., Olugbode O., McCullough P.A.** Relation between proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and directly measured low-density lipoprotein cholesterol // *Proc. (Bayl Univ. Med. Cent.).* 2017. Vol. 30, N 1. P. 16–20.
29. **Salaun E., Mahjoub H., Dahou A., Mathieu P., Larose E., Despres J.P., Rodes-Cabau J., Arsenault B.J., Puri R., Clavel M.A., Pibarot P.** Hemodynamic deterioration of surgically implanted bioprosthetic aortic valves // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72, N 3. P. 241–251.

ASSOCIATION OF LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 (LP-PLA2) WITH PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

K.S. Benimetskaya^{1,2}, V.S. Shramko¹, E.M. Stakhneva¹, K.V. Makarenkova¹, L.V. Shcherbakova¹, Yu.I. Ragino¹, M.I. Voevoda¹

¹ *Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

² *Novosibirsk National Research State University
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 1*

Objective was to study the levels and the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), their relationship with other lipid parameters in patients with familial hypercholesterolemia (FH) in Russia. **Material and methods.** The study involved 47 patients (11 males) observed in the Scientific-clinical center of lipidology of Research Institute of Internal and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS with diagnosis of «possible» or «definite» FH according to the criteria of The Simon Broome Register Group and «probable» or «definite» FH according to the Dutch Lipid Clinic Network Criteria. Patient age was 49.13 ± 12.67 years (mean \pm SD); 50.00 [40.00; 59.00] years (median [lower quartile; upper quartile]). Lp-PLA2 and PCSK9 content was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a test systems «Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay» («R&D Systems», USA) and «ELISA Kit for Phospholipase A2 Group VII (LpPLA2)» («Cloud-Clone Corp.», USA). **Results.** Lp-PLA2 level was 73,69 [64,99; 106,53] ng/ml, PCSK9 – 352,16 [272,94; 416,79] ng/ml. There was a trend to moderate positive correlation between Lp-PLA2 and PCSK9 content ($r = 0.614$; $p = 0.059$), the statistical significance value was borderline due to the small number surveyed. Males showed a strong positive correlation of LP-FLA2 concentration with age ($r = 0.746$; $p = 0.008$), partial – with triglyceride (TG) content ($r = 0.793$; $p = 0.019$). A strong positive correlation of PCSK9 level with apolipoprotein B / apolipoprotein A ratio ($r = 0.702$; $p = 0.007$) and a weak positive correlation with TG concentration ($r = 0.330$; $p = 0.033$) were shown in the general group. Moderate positive correlation of PCSK9 content with age ($r = 0.660$; $p = 0.038$), a strong negative correlation with total cholesterol ($r = -0.815$; $p = 0.004$), low-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.828$; $p = 0.006$) and non-high-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.851$, $p = 0.002$) concentration were shown. Women with TG level <1.7 mmol/l had lower PCSK9 level then women with TG level ≥ 1.7 mmol/l (328.45 [231.02; 387.82 and 397.12 [348.45; 531.62] ng/ml, respectively ($p = 0.013$)).

Conclusion. The correlation of PCSK9, the perspective marker of cardiovascular diseases, with the avowed marker Lp-PLA2 confirms the importance of PCSK9 in lipid metabolism and cardiovascular homeostasis and is the basis for its further research as a biological marker of cardiovascular diseases.

Keywords: lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, familial hypercholesterolemia.

*Статья поступила 18 марта 2019 г.,
принята в печать 25 марта 2019 г.*