

ПРОТЕИН КОНВЕРТАЗА СУБТИЛИЗИН-КЕКСИН ТИП 9 КАК МАРКЕР, ОТРАЖАЮЩИЙ СТЕПЕНЬ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю. А. Дренина

Цель – на основании анализа научной литературы дать представление об актуальности определения уровня протеин конвертазы субтилизин-кексина тип 9 (PCSK9) в качестве маркера гиперлипидемии, его структуре и роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. **Материал и методы.** Проведен анализ литературных источников, опубликованных за последние 10 лет. Используются базы: Cyberleninka, PubMed, PMC, PLOS ONE, eLibrary. Поиск проводился по ключевым словам: протеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9, гиперхолестеринемия. **Результаты.** Пропропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9 – новый маркер, отражающий степень нарушения липидного обмена. В обзоре собраны данные о структуре белка, его участии в липидном обмене, факторах, влияющих на уровень PCSK9, описана его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Ключевые слова: протеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9, рецептор ЛПНП, семейная гиперхолестеринемия, острый коронарный синдром.

ВВЕДЕНИЕ

Пропропротеин конвертаза субтилизин-кексин тип 9 (proprotein convertase subtilisin-kexin-type 9, или PCSK9) – фермент – гидролаза, относящийся к семейству сериновых протеаз, которые активируют ферменты, отщепляя от них пептид, ингибирующий их каталитическую активность. Свое название белок получил благодаря отношению бактериального субтилизина с дрожжами Кексин и наличию девяти секреторных сериновых протеаз [1].

Первые данные о PCSK9 были получены в 2003 г. Nabil G. Seidah из Clinical Research Institute of Montreal (Канада) в результате скрининга генов, которые активируются при апоптозе нейронов. Вначале белок был назван «нейрональным апоптозом регулируемая конвертаза 1 (NARC-1)», затем был переименован в PCSK9 [1].

В это же время М. Abifadel и соавт. провели ряд генетических исследований членов двух французских семей с подозрением на семейную гиперхолестерине-

PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 AS MARKER REFLECTING THE DEGREE OF LIPID METABOLISM IMBALANCE AND IT'S ROLE IN CORONARY VASCULAR DISEASE PROGRESSION

Yu. A. Drenina

The aim of the study is to present the scientific literature analysis based relevance of determining levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) as a marker of hyperlipidemia and to describe its structure and role in cardiovascular diseases pathogenesis. **Material and methods.** The literature sources published for the past 10 years are observed. The CyberLeninka, PubMed, PMC, PLOS ONE, eLIBRARY.RU are used. The used keywords are proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, hypercholesterolemia. **Results.** Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is a new marker reflecting the degree of lipid metabolism imbalance. The PCSK9 structure, its participation in lipid metabolism, factors affecting PCSK9 level and its role in coronary vascular disease progression are described.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, LDL receptor, familial hypercholesterolemia, acute coronary syndrome.

мию (СГХС), у которых были исключены известные мутации генов: рецептора ЛПНП (P-ЛПНП) и алипопротеина В (АПОВ) [1]. В ходе исследований были обнаружены две миссенс-мутации (S127R и F216L) в гене PCSK9, приводящие к повышению функции фермента и развитию гиперхолестеринемии [2]. Позже определили еще одну мутацию (D374Y), ассоциированную с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне выраженной гиперхолестеринемии [3].

В 2005 г. были выявлены мутации (R46, Y142X, C679X), снижающие способность PCSK9 разрушать P-ЛПНП и способствующие снижению риска развития ИБС [1, 3–4].

PCSK9 играет важную роль в гомеостазе холестерина, а именно: связываясь с EGF-A доменом P-ЛПНП, приводит к деградации рецептора. Инактивация P-ЛПНП может привести к развитию гиперхолестеринемии [3, 5].

Цель – на основании анализа научной литературы дать представление об актуальности определения уровня протеин конвертазы субтилизин-кексина тип 9 (PCSK9) в качестве маркера гиперлипидемии, его структуре и роли в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников, опубликованных за последние 10 лет. Использованы базы: Cyberleninka, PubMed, PMC, PLOS ONE, eLibrary. Поиск проводился по ключевым словам: протеин конвертаза субтилизи-кексин тип 9, гиперхолестеринемия

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Биологическая роль PCSK9. Ген PCSK9 человека локализован на маленьком плече хромосомы 1p32.3 и содержит 12 экзонов [1, 6]. PCSK9 экспрессируется главным образом в гепатоцитах печени взрослого человека, в меньшей степени – в кишечнике, почках, мозжечке [7]. Белок синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в виде предшественника про-PCSK9, состоящего из 692 аминокислот с молекулярной массой 74 кДа [7], включающий сигнальный пептид (аминокислотный остаток 1-30) и три концевых домена [1, 3]. Первый из них – N-концевой про-домен (остаток 31-152), затем каталитический домен (остаток 153-451) и богатый цистеином и гистидином C-концевой домен (остаток 452-692) [3].

Секретируемый PCSK9 взаимодействует с эпидермальным фактором роста А (EGF-A) P-ЛПНП на поверхности гепатоцита и в таком виде связывается с ЛПНП [3–4]. Весь комплекс – ЛПНП/P-ЛПНП/PCSK9 – перемещается в эндосому путем клатрин-опосредованного эндоцитоза, где кислая среда способствует усилению связи P-ЛПНП/PCSK9 за счет формирования ионных связей между про-доменом PCSK9 и P-ЛПНП, а также приводит к высвобождению ЛПНП [3]. PCSK9 удерживает P-ЛПНП в открытом положении и не дает ему принять закрытую конформацию, что препятствует рециркуляции рецептора на поверхность мембраны клетки. В результате количество экспрессированных на гепатоците рецепторов снижается, а концентрация в крови ЛПНП увеличивается [1].

Факторы, влияющие на концентрацию PCSK9. Концентрация PCSK9 переменна, зависит от ряда факторов и коррелирует с уровнем ЛПНП в плазме: так, при повышении концентрации ЛПНП в плазме крови у женщин на 4,5 мг/дл и на 3,2 мг/дл у мужчин уровень PCSK9 в плазме повышается на 100 нг/мл [8].

Известно, что нормальный уровень PCSK9 находится в диапазоне от 30 [1] до 2 988 нг/мл [8]. Распределение концентрации PCSK9 в популяции смещено вправо с медианной концентрацией 487 нг/мл. Медианные уровни значительно выше у женщин (517 нг/мл), чем у мужчин (450 нг/мл) [8]. С возрастом концентрация PCSK9 уменьшается у мужчин и увеличивается у женщин [1, 6], а в постменопаузе она выше по сравнению с пременопаузой [8].

Концентрация PCSK9 меняется в течение суток, самый низкий уровень наблюдается в промежутке между 15:00 и 21:00 часами, а пик приходится на 4:30 утра [9].

Установлено, что при голодании снижается синтез холестерина, уменьшается его концентрация в сыворотке крови и увеличивается в гепатоците. Соответственно, уменьшается активность стероол-регулирующего элемента-2 (SREBP-2), что, в свою очередь, подавляет экспрессию PCSK9 [9].

Гиполипидемическая терапия оказывает также свое влияние на концентрацию белка в плазме. Например, статины снижают уровень ЛПНП за счет снижения общего холестерина в печени, в результате чего увеличивается активность SREBP-2 и P-ЛПНП, что впоследствии и повышает уровень PCSK9 [10]. J. Davignon и G. Dubuc [11] установили, что концентрация фермента увеличивается при увеличении дозы статина и еще больше – при добавлении эзетимиба. В более поздних исследованиях сообщается о других результатах: эзетимиб отдельно или в сочетании с симвастатином не связан с увеличением PCSK9 [12]. Фибраты значительно повышают уровень циркулирующего PCSK9, однако механизм такого действия до сих пор неясен [13].

Роль PCSK9 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной смертности населения во всем мире. Согласно данным за 2017 г., в России от болезней системы кровообращения умерло 862 895 человек, что составляет 47,3 % от числа всех смертей за указанный период [14]. В США в 2017 г. коэффициент смертности в сравнении с 2016 г. увеличился на 0,4 % и составляет 731,9 на 100 000 населения. Из 10 основных причин смерти на первом месте находятся болезни сердца, показатель составляет 165,0 на 100 000 населения [15]. Каждый год ССЗ вызывают 3,9 млн смертей в Европе и более 1,8 млн смертей в Европейском союзе (ЕС). На ССЗ приходится 45 % всех смертей в Европе и 37 % всех смертей в ЕС [16]. К летальному исходу приводит, как правило, развитие обострения ИБС – острый коронарный синдром (ОКС) [17]. Основной причиной ишемической болезни сердца является атеросклероз коронарных артерий. Его развитие и прогрессирование зависят от уровня холестерина в крови. Дислипидемия является лидером среди других факторов риска развития сердечно-сосудистых событий (ССС). Ключевым звеном в регуляции обмена липидов крови является PCSK9, который способствует деградации рецепторов ЛПНП [18]. Мутации типа «gain-of-function» – усиления функции PCSK9, приводят к развитию семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [7].

Семейная гиперхолестеринемия (в англоязычной литературе – FH от «Familial hypercholesterolemia») – наследственное аутосомно-доминантное заболевание, при котором мутации в генах приводят к значительному повышению уровня холестерина в крови [19]. На сегодняшний день выделяют три основные мутации гена, ведущие к возникновению СГХС: мута-

ции в генах Р-ЛПНП, находящихся в коротком плече 19-й хромосомы; алипопротеина В, расположенного в коротком плече 2-й хромосомы; и PCSK9, локализованного в коротком плече 1-й аутосомы [20]. В зависимости от типа наследования выделяют 2 формы СГХС: гомозиготную и гетерозиготную. Гомозиготная форма встречается с частотой 1 случай на 300 тыс. – 1 млн человек, гетерозиготная – 1 случай на 200 тыс. человек [21]. За последнее время многое было сделано для улучшения диагностики больных с СГХС, разработаны три клинические шкалы (британская, голландская и американская), основанные на следующих показателях: уровень ХС ЛПНП, семейный анамнез, фенотипические проявления, наличие одной из основных мутаций в генах, кодирующих Р-ЛПНП, АРОВ или PCSK9.

PCSK9 является маркером, который отражает степень нарушения липидного обмена. Существует ряд исследований, где показана корреляция плазменного уровня PCSK9 с показателями липидограммы. Так, в 2013 г. F. Raal et al. измерили уровни PCSK9 и липидный спектр у 51 пациента с гомозиготной формой СГХС: у 20 – с гетерозиготной и у 20 – с нормальным уровнем липидов в крови. Результаты были следующими: уровни PCSK9 были значительно выше у нелеченных статинами пациентов с гомозиготной формой СГХС (279 ± 27 нг/мл) и пациентов с гетерозиготной формой (202 ± 14 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (132 ± 10 нг/мл) (оба $p < 0,01$) – PCSK9 положительно коррелирует с уровнями общего холестерина и ЛПНП [22].

В России в 2012 г. А. Н. Мешков и соавт. [18] исследовали 60 пациентов с диагнозом СГХС (59 с гетерозиготной и 1 с гомозиготной формой) и 29 здоровых родственников. Уровень PCSK9 был достоверно выше у лиц с СГХС – $258,77$ ($221,67$ – $299,17$) нг/мл, чем в группе контроля – $193,83$ ($166,44$ – $220,29$) нг/л и умеренно коррелировал с уровнем общего холестерина, триглицеридами, ЛПНП, фибриногеном. В 2015 г. в исследовании Ю. И. Рагино и соавт. [23] приняли участие 113 человек. Исследуемые были разделены на группы. Первая группа – 91 человек с гиперхолестеринемией, из них подгруппа с СГХС – 43 человека в возрасте $49,9 \pm 1,8$ года (32 женщины и 11 мужчин) – и подгруппа мужчин из популяционной подвыборки лиц с высоким уровнем холестерина (48 мужчин в возрасте $57,1 \pm 1,2$ года). Вторую группу составили 22 мужчины из популяционной подвыборки лиц с низким уровнем холестерина (48 мужчин в возрасте $57,1 \pm 1,2$ года). Было показано, что при гиперхолестеринемии, особенно СГХС, уровни белка PCSK9 в крови выше, чем при гипохолестеринемии. Корреляция PCSK9 с уровнем общего холестерина и ЛПНП отражает значимую

роль этого белка в регуляции метаболизма ЛПНП через влияние на рецепторы к этим частицам.

Помимо этого, существуют данные, что PCSK9 может иметь значение в качестве потенциального маркера при ОКС [25]. Уровни PCSK9 повышаются при ишемии миокарда во время острого коронарного синдрома [26], а также связаны с частотой возникновения ИБС [26–28]. В исследовании, в котором участвовали пациенты, не получающие в качестве терапии статины и фибраты, были отмечены более высокие цифры PCSK9 в группе с ангиографически подтвержденной ИБС, в том числе и ОКС ($385,0 \pm 146,9$ нг/мл), чем в контрольной группе без ИБС ($340,4 \pm 125,2$ нг/мл, $p < 0,001$) [25]. В 2015 г. в исследовании с участием 2 030 пациентов с ОКС, подвергшихся ангиографии коронарных артерий, обнаружили, что средние уровни PCSK9 увеличиваются с течением времени [25].

Kwi-Hyun Bae и Sung Woo Kim [24] также были в числе первых в исследовании связи уровней PCSK9 с тяжестью коронарного атеросклероза по данным ангиографии. Данное исследование является ретроспективным, перекрестным и обсервационным, в него был включен 121 пациент с подозрением на ОКС (нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и без него), перенесших коронарную ангиографию. Были измерены уровни сывороточного PCSK9 и другие метаболические параметры, рассчитаны баллы по шкале SYNTAX и GRACE. Результаты исследования показали, что концентрация PCSK9 в сыворотке выше у пациентов с поражениями коронарных артерий и связана с показателями SYNTAX и GRACE, и свидетельствуют о том, что PCSK9 является потенциальным биомаркером тяжести заболевания коронарных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие PCSK9 в 2003 г. способствовало углублению представлений о механизмах разрушения Р-ЛПНП. Белок связывается с рецептором ЛПНП на поверхности гепатоцита, комплекс направляется в эндосому, где он разрушается, тем самым нарушается рециркуляция рецептора на поверхность клетки, что способствует повышению уровня холестерина в крови и развитию сердечно-сосудистых событий. Результаты проанализированных работ свидетельствуют о том, что концентрация PCSK9 повышена при СГХС и ОКС, положительно коррелирует с уровнями общего холестерина, ЛПНП и связана с показателями SYNTAX и GRACE. PCSK9 является новым маркером, отражающим степень нарушения липидного обмена, и нормализация его содержания в крови может стать методом патогенетической коррекции гиперхолестеринемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попова А. Б., Нозадзе Д. Н., Сергиенко И. В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 3. С. 5–14.
2. Abifadel M., Varret M., Rabes J. P., Allard D., Ouguerram K., Devillers M. et al. Mutations in PCSK9 Cause Autosomal Dominant Hypercholesterolemia // Nature Genetics. 2003. Vol. 34, No. 2. P. 154–156.
3. Bottomley M. J., Cirillo A., Orsatti L., Ruggeri L., Fisher T. S., et al. Structural and Biochemical Characterization

REFERENCES

1. Popova A. B., Nozadze D. N., Sergienko I. V. The Role of PCSK9 in Coronary Vascular Disease Development // The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016. No. 3. P. 5–14. (In Russian).
2. Abifadel M., Varret M., Rabes J. P., Allard D., Ouguerram K., Devillers M. et al. Mutations in PCSK9 Cause Autosomal Dominant Hypercholesterolemia // Nature Genetics. 2003. Vol. 34, No. 2. P. 154–156.
3. Bottomley M. J., Cirillo A., Orsatti L., Ruggeri L., Fisher T. S., et al. Structural and Biochemical Characterization

- of the Wild Type PCSK9-EGF(AB) Complex and Natural Familial Hypercholesterolemia Mutants // *J Biol Chem*. 2009. Vol. 284, No. 2. P. 1313–1323.
4. Benn M., Nordestgaard B. G., Grande P., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, and Risk of Ischemic Heart Disease: 3 Independent Studies and Meta-Analyses // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55. P. 2833–2842.
 5. Chen Y., Wang H., Yu L., Yu X., Qian Y. W., Cao G., Wang J. Role of Ubiquitination in PCSK9-Mediated Low-Density Lipoprotein Receptor Degradation // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. Vol. 415, No. 3. P. 515–518.
 6. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., Delvin E. E., O'Loughlin J., Levy E., Davignon J., Lambert M. Plasma PCSK9 is Associated with Age, Sex, and Multiple Metabolic Markers in a Population-Based Sample of Children and Adolescents // *Clin Chem*. 2009. Vol. 55. P. 1637–1645.
 7. Han B., Eacho P. I., Knierman M. D., Troutt J. S., Konrad R. J., Yu X., Schroeder K. M. Isolation and Characterization of the Circulating Truncated Form of PCSK9 // *A Journal of Lipid Research*. 2014. Vol. 55. P. 1505–1514.
 8. 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. Vol. 94. P. 2537–2543.
 9. Persson L., Cao G., Stahle L., Sjoberg B. G., Troutt J. S., Konrad R. J., Gälman C., Wallén H. 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, No. 12. P. 2666–2672.
 10. Awan Z., Seidah N. G., Mac Fadyen J. G., Benjannet S., Chasman D. I., Ridker P. M., Genest J. Rosuvastatin, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Concentrations, and LDL Cholesterol Response: the JUPITER trial // *Clin Chem*. 2012. Vol. 58, No. 1. P. 183–189.
 11. Davignon J., Dubuc G. Statins and Ezetimibe Modulate Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin-9 (PCSK9) Levels // *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009. Vol. 120. P. 163–173.
 12. Berthold H. K., Seidah N. G., Benjannet S., Gouni-Berthold I. Evidence from a Randomized trial that Simvastatin, but not Ezetimibe, Upregulates Circulating PCSK9 Levels // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 3. P. 1–9.
 13. Troutt J. S., Alborn W. E., Cao G., Konrad R. J. Fenofibrate Treatment Increases Human Serum Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Levels // *Journal of Lipid Research*. 2010. Vol. 51. P. 345–351.
 14. Рос. стат. ежегодник. 2018 : стат. сб. М. : Росстат. 2018. 694 с.
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality in United States, 2017. NCHS Data Brief No. 328, November 2018 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db328.htm> (дата обращения: 21.02.2019).
 16. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [Электронный ресурс]. URL: <http://ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (дата обращения: 05.03.2019).
 17. 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.
- of the Wild Type PCSK9-EGF(AB) Complex and Natural Familial Hypercholesterolemia Mutants // *J Biol Chem*. 2009. Vol. 284, No. 2. P. 1313–1323.
4. Benn M., Nordestgaard B. G., Grande P., Schnohr P., Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, and Risk of Ischemic Heart Disease: 3 Independent Studies and Meta-Analyses // *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55. P. 2833–2842.
 5. Chen Y., Wang H., Yu L., Yu X., Qian Y. W., Cao G., Wang J. Role of Ubiquitination in PCSK9-Mediated Low-Density Lipoprotein Receptor Degradation // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. Vol. 415, No. 3. P. 515–518.
 6. Baass A., Dubuc G., Tremblay M., Delvin E. E., O'Loughlin J., Levy E., Davignon J., Lambert M. Plasma PCSK9 is Associated with Age, Sex, and Multiple Metabolic Markers in a Population-Based Sample of Children and Adolescents // *Clin Chem*. 2009. Vol. 55. P. 1637–1645.
 7. Han B., Eacho P. I., Knierman M. D., Troutt J. S., Konrad R. J., Yu X., Schroeder K. M. Isolation and Characterization of the Circulating Truncated Form of PCSK9 // *A Journal of Lipid Research*. 2014. Vol. 55. P. 1505–1514.
 8. 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. Vol. 94. P. 2537–2543.
 9. Persson L., Cao G., Stahle L., Sjoberg B. G., Troutt J. S., Konrad R. J., Gälman C., Wallén H. 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, No. 12. P. 2666–2672.
 10. Awan Z., Seidah N. G., Mac Fadyen J. G., Benjannet S., Chasman D. I., Ridker P. M., Genest J. Rosuvastatin, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Concentrations, and LDL Cholesterol Response: the JUPITER trial // *Clin Chem*. 2012. Vol. 58, No. 1. P. 183–189.
 11. Davignon J., Dubuc G. Statins and Ezetimibe Modulate Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin-9 (PCSK9) Levels // *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2009. Vol. 120. P. 163–173.
 12. Berthold H. K., Seidah N. G., Benjannet S., Gouni-Berthold I. Evidence from a Randomized trial that Simvastatin, but not Ezetimibe, Upregulates Circulating PCSK9 Levels // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 3. P. 1–9.
 13. Troutt J. S., Alborn W. E., Cao G., Konrad R. J. Fenofibrate Treatment Increases Human Serum Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Levels // *Journal of Lipid Research*. 2010. Vol. 51. P. 345–351.
 14. Rossiiskii statisticheskii ezhegodnik. 2018 : stat. sb. / Rosstat. R76. Moscow, 2018. 694 p. (In Russian).
 15. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality in United States, 2017. NCHS Data Brief No. 328, November 2018 [Electronic Source]. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db328.htm> (accessed: 21.02.2019).
 16. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [Electronic Source]. URL: <http://ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html> (accessed: 05.03.2019).
 17. Pavlova T. V., Duplyakova D. V., Vorontsova S. A., Guseva G. N. Prospects for Managing Patients with Stable Atherosclerosis // *Cardiology: News, Views, Education*. 2018. Vol. 6, No. 2. P. 9–14. (In Russian).

18. Мешков А. Н., Калинина М. В., Ершова А. И., Косенков Е. И., Щербаклова Н. В., Рожкова Т. А., Масенко В. П., Кухарчук В. В., Бойцов С. А. Уровень PCSK9 в семьях пациентов с семейной гиперхолестеринемией // Атеросклероз и дислипидемия. 2012. № 1. С. 12–15.
19. Всероссийское общество орфанных заболеваний. Семейная гиперхолестеринемия [Электронный ресурс]. URL: <http://sghs.rare-diseases.ru> (дата обращения: 17.03.2019).
20. Джейранова М. О. Семейная гиперхолестеринемия: причины, особенности наследования и прогнозирования // Бюл. мед. интернет-конф. 2018. Т. 8, № 1. С. 8–9.
21. Езов М. В., Сергиенко И. В., Рожкова Т. А., Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Мешков А. Н., Ершова А. И., Гуревич В. С., Константинов В. О., Соколов А. А., Щербаклова М. Ю., Леонтьева И. В., Бажан С. С., Воевода М. И., Шапошник И. И. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. Т. 4. С. 21–29.
22. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 Levels in Untreated Patients With Heterozygous or Homozygous Familial Hypercholesterolemia and the Response to High-Dose Statin Therapy // Journal of the American Heart Association. 2013. Vol. 2. P. 1–7.
23. Рагино Ю. И., Астракова К. С., Шахтшнейдер Е. В., Стахнеева Е. М., Воевода М. И. Уровни в крови пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) при гипер- и гипохолестеринемии // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. № 4. С. 15–19.
24. Bae K.-H., Kim S. W., Choi Y.-K., Seo J. B. et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome // Diabetes Metab J. 2018. Vol. 42. P. 207–214.
25. Thygesen K., Alpert J. S., Jae A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus H.A., Lindahl B. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 2020–2035.
26. Seidah N. G., Awan Z., Chretien M., Mbikay M. PCSK9: a Key Modulator of Cardiovascular Health // Circ Res. 2014. Vol. 114. P. 1022–1036.
27. Zdravkovic V., Mladenovic V., Colic M., Bankovic D., Lazic Z., Petrovic M., Simic I., Knezevic S., Pantovic S., Djukic A., Zdravkovic N. NT-proBNP for Prognostic and Diagnostic Evaluation in Patients with Acute Coronary Syndromes // Kardiol Pol. 2013. Vol. 71. P. 472–479.
18. Meshkov A. N., Kalinin M. V., Ershov A. I., Kosenkov E., Shcherbakova N. V., Rozhkov T. A., Masenko V. P., Kuharchuk V. V., Boitsov S. A. The level of PCSK9 in Patients with Familial Hypercholesterolemia // The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2012. No. 1. P. 12–15. (In Russian).
19. Vserossiiskoe obshchestvo orfannykh zabolevanii. Semeinaia giperkholesterinemiia [Electronic Source]. URL: <http://sghs.rare-diseases.ru> (accessed: 17.03.2019). (In Russian).
20. Dzheiranova M. O. Semeinaia giperkholesterinemiia: prichiny, osobennosti nasledovaniia i prognozirovaniia // Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224 6150) 2018. Vol. 8, No. 1. P. 8–9. (In Russian).
21. Ezhov M. V., Sergienko I. V., Rozhkova T. A., Kukharchuk V. V., Konovalov G. A., Meshkov A. N., Ershova A. I., Gurevich V. S., Konstantinov V. O., Sokolov A. A., Shcherbakova M. Iu., Leonteva I. V., Bazhan S. S., Voevoda M. I., Shaposhnik I. I. Russian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Familial Hypercholesterolemia // The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016. Vol. 4. P. 21–29. (In Russian).
22. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 Levels in Untreated Patients With Heterozygous or Homozygous Familial Hypercholesterolemia and the Response to High-Dose Statin Therapy // Journal of the American Heart Association. 2013. Vol. 2. P. 1–7.
23. Ragino Yu. I., Astrakova K. S., Shakhtshneider E. V., Stakhneva E. M., Voevoda M. I. Blood Levels of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (pcsk9) in Hyper- and Hypocholesterolemia // The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2015. No. 4. P. 15–19. (In Russian).
24. Bae K.-H., Kim S. W., Choi Y.-K., Seo J. B. et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome // Diabetes Metab. J. 2018. Vol. 42. P. 207–214.
25. Thygesen K., Alpert J. S., Jae A. S., Simoons M. L., Chaitman B. R., White H. D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus H.A., Lindahl B. et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction // Circulation. 2012. Vol. 126. P. 2020–2035.
26. Seidah N. G., Awan Z., Chretien M., Mbikay M. PCSK9: a Key Modulator of Cardiovascular Health // Circ Res. 2014. Vol. 114. P. 1022–1036.
27. Zdravkovic V., Mladenovic V., Colic M., Bankovic D., Lazic Z., Petrovic M., Simic I., Knezevic S., Pantovic S., Djukic A., Zdravkovic N. NT-proBNP for Prognostic and Diagnostic Evaluation in Patients with Acute Coronary Syndromes // Kardiol Pol. 2013. Vol. 71. P. 472–479.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Дренина Юлия Александровна – врач-кардиолог, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут; e-mail: dreninaya@gmail.com.

ABOUT THE AUTHOR

Yulia A. Drenina – Cardiologist, Surgut District Cardiologic Dispensary; e-mail: dreninaya@gmail.com.