УДК 616.1 https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15

РОЛЬ ПРОПРОТЕИН КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН/КЕКСИН ТИПА 9 В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

*©**Чаулин А. М.,** ORCID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-код: 1107-0875,*
Самарский областной клинический кардиологический диспансер;
Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия, alekseymichailovich22976@gmail.com
*©**Карслян Л. С.,** SPIN-код: 9209-1670, канд. мед. наук, Самарский областной клинический кардиологический диспансер; Самарский государственный медицинский университет,*
г. Самара, Россия, karslyan.l@yandex.ru
*©**Александров А. Г.,** ООО «ИНВИТРО-Самара», г. Самара, Россия, druggg02@mail.ru*
*©**Мазаев А. Ю.,** Самарский государственный медицинский университет,*
г. Самара, Россия, San4es2008@yandex.ru
*©**Григорьева Е. В.,** Самарский областной клинический кардиологический диспансер,*
г. Самара, Россия, katerinabazuk1@gmail.com
*©**Нурбалтаева Д. А.,** Самарский областной клинический кардиологический диспансер,*
г. Самара, Россия, ms.nurbaltaeva@mail.ru

THE ROLE OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 IN ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT

*©**Chaulin A.,** ORCID: 0000-0002-2712-0227, SPIN-code: 1107-0875,*
Samara Regional Cardiology Dispensary; Samara State Medical University,
Samara, Russia, alekseymichailovich22976@gmail.com
*©**Karslyan L.,** SPIN-code: 9209-1670, M.D., Samara Regional Cardiology Dispensary; Samara State Medical University, Samara, Russia, karslyan.l@yandex.ru*
*©**Aleksandrov A.,** INVITRO-Samara, Samara, Russia, druggg02@mail.ru*
*©**Mazaev A.,** Samara State Medical University, Samara, Russia, San4es2008@yandex.ru*
*©**Grigorieva E.,** Samara Regional Cardiology Dispensary,*
Samara, Russia, katerinabazuk1@gmail.com
*©**Nurbaltaeva D.,** Samara Regional Cardiology Dispensary,*
Samara, Russia, ms.nurbaltaeva@mail.ru

Аннотация. Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) считается важным фактором риска сердечно–сосудистых заболеваний. Статины являются наиболее широко используемой терапией для пациентов с гиперлипидемией. Тем не менее, у некоторых пациентов сохраняется значительный остаточный (резидуальный) сердечно–сосудистый риск даже после максимально переносимой терапии статинами. Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) является новой перспективной терапевтической мишенью для снижения ХС-ЛПНП. PCSK9 снижает захват ЛПНП из кровотока, усиливая деградацию рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) и предотвращая рециркуляцию рЛПНП на поверхность клетки. Помимо рассмотрения функциональной роли PCSK9, в данном обзоре, также рассматриваются новые препараты для лечения гиперлипидемий — ингибиторы PCSK9.

Abstract. Elevated plasma low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is an important risk factor for cardiovascular diseases. Statins are the most widely used therapy for patients with hyperlipidemia. However, a significant residual cardiovascular risk remains in some patients even

after maximally tolerated statin therapy. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a new promising therapeutic target for decreasing LDL-C. PCSK9 reduces LDL intake from circulation by enhancing low-density lipoprotein receptors (LDLR) degradation and preventing LDLR recirculation to the cell surface. In addition to examining the functional role of PCSK9, this review also discusses new drugs for the treatment of hyperlipidemia — PCSK9 inhibitors.

Ключевые слова: пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9, холестерин, липопротеины низкой плотности, ингибиторы PCSK9.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, low-density lipoprotein, cholesterol, PCSK9 inhibitors.

Повышенные уровни холестерина (ХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови приводит к значительному увеличению риска возникновения атеросклероза. Снижение сывороточных уровней ХС и ЛПНП считается важной целью для уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний [1].

На сегодняшний день основной терапевтической стратегией для пациентов с гиперхолестеринемией остаются статины, которые противодействуют биосинтезу холестерина за счет ингибирования ключевого фермента — 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы. Однако, у многих пациентов статиновая терапия не приводит к достижению целевых уровней ХС и ЛПНП. Кроме того, примерно у 30% пациентов наблюдается непереносимость статиновых препаратов, особенно часто встречаются побочные эффекты со стороны мышц [2–3]. Следует также отметить, что несмотря на терапию статинами максимальными дозами резидуальный сердечно–сосудистый риск остается высоким [4].

В сложившейся ситуации возникла необходимость поиска новых мишеней для разработки дополнительных препаратов с принципиально иным механизмом действия. Одним из перспективных объектов изучения стал фермент пропротеин конвертаза субтилизин кексин типа 9 (PCSK9), который был идентифицирован в 2003 г. канадским исследователем N. G. Seidah. Первоначально считалось, что PCSK9 участвует в регенерации печени и дифференцировке нейронов [5]. Но затем в ряде последующих исследованиях было обнаружено, что PCSK-9 играет важную роль в метаболизме ХС и ЛПНП. Первыми из них были наблюдения французского ученого Abifadel M. с соавт. (2003 г.), который при помощи секвенирования обнаружил две миссенс-мутации (S127R, F216L) в гене, кодирующем информацию о протеине PCSK9, у пациентов с аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемий (СГ). При данных мутациях возникало рефрактерное к гиполипидемической терапии повышение ХС и ЛПНП, приводившее к преждевременному развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и смерти в молодом возрасте. [6]. Вскоре появились сообщения о другой миссенс–мутации PCSK9 D374Y у пациентов с СГ из Юты, Норвегии и Великобритании. При данной мутации также резко увеличивался риск возникновения коронарного атеросклероза [7–9]. Позднее было установлено, что эти мутации сопровождаются усилением активности PCSK9.

В экспериментальных исследованиях также было отмечено, что усиление активности PCSK9 сопровождается увеличением концентрации сывороточных ХС и ЛПНП. Maxwell с коллегами (2005 г.) отметили, что избыточная экспрессия PCSK9 у мышей и культивируемых человеческих гепатоцитах приводила к снижению рЛПНП на поверхности клеток. При этом гиперэкспрессия не оказывала влияние на биосинтез рЛПНП в гепатоцитах, но вызывала

Т. 5. №5. 2019
DOI: 10.33619/2414-2948/42

резкое ускорение расщепления зрелого рЛПНП, расположенного на поверхности гепатоцита. Уменьшение количества рЛПНП сопровождалось повышением сывороточных концентраций ХС и ЛПНП [10].

Далее Schmidt R. J. et al (2008 г.) продемонстрировал, что после внутривенного введения рекомбинантного человеческого протеина PCSK9, в печени мышей и ряде внепеченочных тканях (легких, почках, жировой ткани и др.) происходит значительное снижение уровня рЛПНП [11].

В нескольких когортных исследованиях были обнаружены 3 мутации PCSK9 (C679X, Y142X, R46L), которые сопровождаются более низкими концентрациями ХС и ЛПНП в крови и снижением риска возникновения ИБС. При данных трех мутациях отмечалось снижение активности PCSK9 [12–13].

На настоящий момент открыто и изучено более 50 мутаций и полиморфизмов PCSK9, приводящих к изменению концентраций ХС и ЛПНП в крови людей. Все они условно подразделяются на 2 группы:

1. мутации/полиморфизмы, сопровождающиеся усилением активности PCSK9, что вызывает повышение концентрации ЛПНП в крови и увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний;
2. мутации/полиморфизмы, сопровождающиеся снижением активности PCSK9, что ведет к гипохолестеринемии и снижению сердечно-сосудистого риска [14].

В результате вышеперечисленных исследований и наблюдений, PCSK9 стал привлекательной лекарственной мишенью и предметом дальнейших исследований.

Строение и функции PCSK9

Белок PCSK9 представляет собой сериновую протеазу семейства субтилаз, главным образом экспрессируется в печени и в гораздо меньшей степени в головном мозге, кишечнике, почках. Синтезируется PCSK9 на рибосомах эндоплазматического ретикулума (ЭР) в виде неактивного предшественника (зимогена) — про-PCSK9 с молекулярной массой 72 кДа, который после посттрансляционных модификаций в цистернах ЭР и аппарате Гольджи превращается в зрелый фермент PCSK9. Основная функция PCSK9 заключается в регуляции численности рЛПНП на поверхности гепатоцитов.

Молекулы PCSK9 секретируются во внеклеточное пространство и связываются с расположенными на клеточной мембране гепатоцитов рЛПНП с образованием комплексов PCSK9-рЛПНП. Затем эти комплексы погружаются внутрь (интернализуются) внутрь гепатоцитов посредством эндоцитоза и разрушаются в лизосомах. Таким образом, чем больше образовалось PCSK9 в клетке, тем выше его концентрация в крови и тем больше рЛПНП будет захвачено и разрушено. Кроме того, существуют предположения, что PCSK9 вызывает деградацию частиц рЛПНП внутри гепатоцита на уровне посттрансляционных модификаций в ЭР и аппарате Гольджи [15].

В результате резкого снижения количества рЛПНП на поверхности клеток печени, опосредованного высоким содержанием PCSK9, большинство частиц ЛПНП не смогут прикрепиться к гепатоциту и элиминироваться из организма по маршруту: гепатоцит → желчь → кишечник → каловые массы. А продолжат циркулировать и накапливаться в крови, приводя к гиперхолестеринемии, что будет сопровождаться избыточной доставкой ХС в стенки сосудов и развитием атеросклероза.

Стоит отметить, что PCSK9 помимо взаимодействия и инактивации рЛПНП, имеет и другие мишени: рецептор липопротеинов очень низкой плотности (рЛПОНП), рецептор аполипопротеина Е, аннексин А2 и др. [16–17].

В эксперименте *in vivo* показано, что у мышей циркулирующий PCSK9 регулирует уровни рЛПОНП в жировой ткани, ограничивая тем самым висцеральный адипогенез. Мыши с нокаутированный (инактивированным) геном PCSK9 накапливают на 80% больше висцеральной жировой ткани, чем мыши дикого типа, и это связано с гипертрофией адипоцитов, повышенным поглощением жирных кислот in vivo и синтезом триглицеридов ex vivo [18]. рЛПОНП также участвует в удалении липопротеина α (Lpα) из кровообращения; у мышей с дефицитом рЛПОНП элиминация Lpα из кровотока уменьшается по сравнению с контрольной группой мышей [19].

Фармакологические ингибиторы PCSK9

Вышеперечисленные исследования, продемонстрировавшие важное влияние PCSK9 на метаболизм ХС, вызвали значительный интерес и способствовали разработке фармакологических ингибиторов в качестве терапевтической стратегии для коррекции гиперлипидемий и сердечно-сосудистого риска.

Наиболее многообещающими препаратами оказались человеческие моноклональные антитела против PCSK9. В результате I и II фаз клинических испытаний три препарата моноклональных антител: Алирокумаб, Эволокумаб, Бокозицумаб продемонстрировали дозозависимое безопасное и эффективное снижение ЛПНП на 60-70% при подкожном введении раз в две-четыре недели. Кроме того, не наблюдалось значительных побочных эффектов, кроме незначительных аллергических реакций на месте введения [20–21]. Три крупных исследования фазы III клинических испытаний FOURIER, ODYSSEY, SPIRE однозначно показали, что ингибиторы PCSK9 надежно и безопасно снижают уровни ЛПНП в сыворотке крови, не зависимо от проводимой фоновой липидснижающей терапии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, программа SPIRE была остановлена, т. к. у значительной части пациентов образовались антитела против препарата бокозицумаб, что скорее всего было связано с тем данный препарат является гуманизированным и содержит не полностью человеческие антитела, по сравнению с алирокумабом и эволокумабом, которые содержат полностью человеческие моноклональные антитела [22–24].

В 2015 г. препараты Алирокумаб и Эволокумаб, прошедшие все стадии клинических испытаний были одобрены регулирующими органами в США и Европе для практического использования. С 2016 данные препараты также разрешены для клинического применения в России. Они могут назначаться при длительном первичной гиперхолестеринемии или смешанных дислипидемий, как в составе комплексной терапии совместно со статинами, так и в виде монотерапии и быть дополнением к диете. Данные препараты обладают рядом преимуществ по сравнению со статинами, которые выражаются в более эффективном снижении сывороточных уровней ХС и ЛПНП, а также отсутствием кратковременных побочных эффектов, свойственных статинам (миотоксичность, гепатотоксичность и др.). Однако, весомый недостаток на данный момент, ограничивающий повсеместное применение моноклональных антител против PCSK9, заключается в их высокой стоимости [25–26].

Альтернативные стратегии ингибирования PCSK9 включают разработку антисмысловых нуклеотидов, малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (миРНК), вакцин и низкомолекулярных пептидов.

Антисмысловые нуклеотиды и миРНК основаны на технологиях редактирования генома или сайленсинга. Препарат Инклисиран представляет собой полностью химически модифицированную стабилизированную PCSK9-специфическую миРНК. В клиническом

исследовании ORION-1 была показана эффективность в отношении снижения ЛПНП в крови и отсутствие серьезных нежелательных последствий [27].

Другой весьма перспективной стратегией долгосрочного ингибирования PCSK9 считается вакцинация на основе пептидов, которые стимулируют иммунную систему к выработке специфических антител против PCSK9. Несмотря на то, что активная вакцинация оказывает тот же терапевтический эффект, что и пассивное введение готовых антител против PCSK9, этот эффект может быть достигнут меньшим количеством инъекций, более низкой дозой с соответственно, будет экономически выгоднее. На данный момент разработана пептидная вакцин AT04A, проводятся экспериментальные и клинические исследования для оценки эффективности, безопасности и разрабатываются оптимальные схемы иммунизации [28–30].

В заключении данного обзора хотелось бы отметить, что гиперлипидемия, несмотря на многочисленные проведенные исследования, все еще остается актуальной медицинской проблемой. Открытие и изучение роли PCSK9 в метаболизме липидов позволило разработать новые классы эффективных препаратов для лечения гиперлипидемий и снижения сердечно-сосудистого риска.

Список литературы:

1. Yan A. T., Yan R. T., Tan M., Hackam D. G., Leblanc K. L., Kertland H. et al. Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met // Am. J. Med. 2006. V. 119. №8. P. 676-683. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.11.015.

2. Stroes E. S., Thompson P. D., Corsini A., Vladutiu G. D., Raal F. J., Ray K. K. et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management // Eur. Heart J. 2015. V. 36. №17. P. 1012-1022. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043.

3. Al-Mohaissen M. A., Ignaszewski M. J., Frohlich J., Ignaszewski A. P., Statin-associated muscle adverse events: update for clinicians // Sultan Qaboos Univ. Med. J. 2016. V. 16. №4. e406-e415. DOI: 10.18295/squmj.2016.16.04.002.

4. Page M. M., Watts G. F. PCSK9 in context: a contemporary review of an important biological target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease // Diabetes Obes. Metab. 2018. V. 20. №2. P. 270-282. DOI: 10.1111/dom.13070.

5. Seidah N. G., Benjannet S., Wickham L., Marcinkiewicz J., Jasmin S. B., Stifani S. et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2003. V. 100. №3. P. 928-933. DOI: 10.1073/pnas.0335507100.

6. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P., Allard D., Ouguerram K., Devillers M. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // Nat. Genet. 2003. V. 34. №2. P. 154-156. DOI: 10.1038/ng1161.

7. Timms K. M., Wagner S., Samuels M. E., Forbey K., Goldfine H., Jammulapati S. et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree // Hum. Genet. 2004. V. 114. №4. P. 349-353. DOI: 10.1007/s00439-003-1071-9.

8. Leren T. P. Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia // Clin. Genet. 2004. V. 65. №5. P. 419-422. DOI: 10.1111/j.0009-9163.2004.0238.x.

9. Naoumova R. P., Tosi I., Patel D., Neuwirth C., Horswell S. D., Marais A. D. et al. Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene:

longterm follow-up and treatment response // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005. V. 25. №12. P. 2654-2660. DOI: 10.1161/01.ATV.0000190668.94752.ab.

10. Maxwell K. N., Fisher E. A., Breslow J. L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. №6. P. 2069-2074. DOI: 10.1073/pnas.0409736102.

11. Schmidt R. J., Beyer T. P., Bensch W. R., Qian Y. W., Lin A., Kowala M. et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. V. 370. №4. P. 634-640. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.04.004.

12. Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I. K., Graham R., Garcia C. K., Hobbs H. H. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9 // Nat. Genet. 2005. V. 37. №2. P. 161-165. DOI: 10.1038/ng1509.

13. Cohen J. C., Boerwinkle E., Mosley T. H. Jr., Hobbs H. H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. №12. P. 1264-1272. DOI: 10.1056/NEJMoa054013.

14. Schulz R., Schluter K. D., Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) // Basic Res. Cardiol. 2015. V. 110. №2. P. 4. DOI: 10.1007/s00395-015-0463-z.

15. Попова А. Б., Нозадзе Д. Н., Сергиенко И. В. Роль PCSK9 в генезе развития сердечно-сосудистых заболеваний // Атеросклероз и Дислипидемии. 2016. №3 (24). С. 5-14.

16. Kysenius K., Muggalla P., Matlik K., Arumae U., Huttunen H. J. PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling // Cell. Mol. Life Sci. 2012. V. 69. №11. P. 1903-1916. DOI: 10.1007/s00018-012-0977-6.

17. Mayer G., Poirier S., Seidah N. G. Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels // J. Biol. Chem. 2008. V. 283. №46. P. 31791-31801. DOI: 10.1074/jbc.M805971200.

18. Roubtsova A., Munconda M. N., Awan Z., Marcinkiewicz J., Chamberland A., Lazure C. et al. Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011. V. 31. №4. P. 785-791. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.220988.

19. Argraves K. M., Kozarsky K. F., Fallon J. T., Harpel P. C., Strickland D. K. The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor // J. Clin. Invest. 1997. V. 100. №9. P. 2170-2181. doi: 10.1172/JCI119753.

20. Stein E.A., Raal F. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9 // Annu Rev. Med. 2014. V. 65. P. 417-431. DOI: 10.1146/annurev-med-022613-090402.

21. Bergeron N., Phan B. A. P., Ding Y., Fong A., Krauss R. M. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing cardiovascular disease risk // Circulation. 2015. V. 132. №17. P. 1648-1666. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016080.

22. Robinson J. G., Farnier M., Krempf M., Bergeron J., Luc G., Averna M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2015. V. 372. №16. P. 1489-1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031.

23. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Keech A. C., Honarpour N., Wiviott S. D., Murphy S. A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2017. V. 376. №18. P. 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.

24. Ridker P. M., Revkin J., Amarenco P., Brunell R., Curto M., Civeira F. et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients // N. Engl. J. Med. 2017. V. 376. №16. P. 1527-1539. DOI: 10.1056/NEJMoa1701488.

25. 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. DOI: 10.24411/2309-1908-2018-12001.

26. Журавлева М. В., Кокушкин К. А., Прокофьев А. Б., Сереброва С. Ю., Кукушкин Г. В., Лазарева Н. Б. Ингибиторы PCSK9 в реальной клинической практике: кому, когда и как? // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. №3. С. 31-40. DOI: 10.24411/2309-1908-2018-13002.

27. Ray K. K., Stoekenbroek R. M., Kallend D., Leiter L. A., Landmesser U., Wright R. S. et al. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins // Circulation. 2018. V. 138. №13. P. 1304-1316. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710.

28. Crossey E., Amar M. J. A., Sampson M., Peabody J., Schiller J. T., Chackerian B., Remaley A. T. A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9 // Vaccine. 2015. V. 33. №43. P. 5747-5755. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.09.044.

29. Weisshaar S., Zeitlinger M. Vaccines Targeting PCSK9: A Promising Alternative to Passive Immunization with Monoclonal Antibodies in the Management of Hyperlipidaemia? // Drugs. 2018. V. 78. №8. P. 799-808. DOI: 10.1007/s40265-018-0915-5.

30. Landlinger C., Pouwer M. G., Juno C., van der Hoorn J. W. A, Pieterman E. J., Jukema J. W. et al. The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice // Eur. Heart J. 2017. V. 38. №32. P. 2499-2507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx260.

References:

1. Yan, A. T., Yan, R. T., Tan, M., Hackam, D. G., Leblanc, K. L., Kertland, H., & al. (2006). Contemporary management of dyslipidemia in high-risk patients: targets still not met. *Am J Med, 119*(8), 676-683. doi:10.1016/j.amjmed.2005.11.015.

2. Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., & al. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European atherosclerosis society consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J., 36*(17), 1012-1022. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.

3. Al-Mohaissen, M. A., Ignaszewski, M. J., Frohlich, J., & Ignaszewski, A. P. (2016). Statin-associated muscle adverse events: update for clinicians. *Sultan Qaboos Univ Med J., 16*(4), e406-e415. doi:10.18295/squmj.2016.16.04.002.

4. Page, M. M., & Watts, G. F. (2018). PCSK9 in context: a contemporary review of an important biological target for the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab, 20*(2), 270-282. doi:10.1111/dom.13070.

5. Seidah, N. G., Benjannet, S., Wickham, L., Marcinkiewicz, J., Jasmin, S. B., Stifani, S., & al. (2003). The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA, 100*(3), 928-933. doi:10.1073/pnas.0335507100.

6. Abifadel, M., Varret, M., Rabes, J. P., Allard, D., Ouguerram, K., Devillers, M., & al. (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet, 34*(2), 154-156. doi:10.1038/ng1161.

7. Timms, K. M., Wagner, S., Samuels, M. E., Forbey, K., Goldfine, H., Jammulapati, S., & al. (2004). A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet, 14*(4), 349-353. doi:10.1007/s00439-003-1071-9.

8. Leren, T. P. (2004). Mutations in the PCSK9 gene in Norwegian subjects with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet, 65*(5), 419-422. doi:10,1111/j.0009-9163.2004.0238.x.

9. Naoumova, R. P., Tosi, I., Patel, D., Neuwirth, C., Horswell, S. D., Marais, A. D., & al. (2005). Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene: longterm follow-up and treatment response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25*(12), 2654-2660. doi:10.1161/01.ATV.0000190668.94752.ab.

10. Maxwell, K. N., Fisher, E. A., & Breslow, J. L. (2005). Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA, 102*(6), 2069-2074. doi:10.1073/pnas.0409736102.

11. Schmidt, R. J., Beyer, T. P., Bensch, W. R., Qian, Y. W., Lin, A., & Kowala, M., & al. (2008). Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. *Biochem Biophys Res Commun, 370*(4), 634-640. doi:10.1016/j.bbrc.2008.04.004.

12. Cohen, J., Pertsemlidis, A., Kotowski, I. K., Graham, R., Garcia, C. K., & Hobbs, H. H. (2005). Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet, 37*(2), 161-165. doi:10.1038/ng1509.

13. Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H. Jr., & Hobbs, H. H. (2006). Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med, 354*(12), 1264-1272. doi:10.1056/NEJMoa054013.

14. Schulz, R., Schluter, K. D., & Laufs U. (2015). Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol, 110*(2), 4. doi:10.1007/s00395-015-0463-z.

15. Popova, A. B., Nozadze, D. N., & Sergienko, I. V. (2016). The role of PCSK9 in coronary vascular disease development. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias, 3*(24), 5-14. (in Russian).

16. Kysenius, K., Muggalla, P., Matlik, K., Arumae, U., & Huttunen, H. J. (2012). PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling. *Cell Mol Life Sci, 69*(11), 1903-1916. doi:10.1007/s00018-012-0977-6.

17. Mayer, G., Poirier, S., & Seidah, N. G. (2008). Annexin A2 is a C-terminal PCSK9-binding protein that regulates endogenous low density lipoprotein receptor levels. *J Biol Chem, 283*(46), 31791-31801. doi:10.1074/jbc.M805971200.

18. Roubtsova, A., Munconda, M. N., Awan, Z., Marcinkiewicz, J., Chamberland, A., Lazure, C., & al. (2011). Circulating proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) regulates VLDLR protein and triglyceride accumulation in visceral adipose tissue. *Arterioscler Thromb Vasc Biol, 31*(4), 785-791. doi:10.1161/ATVBAHA.110.220988.

19. Argraves, K. M., Kozarsky, K. F., Fallon, J. T., Harpel, P. C., & Strickland, D. K. (1997). The atherogenic lipoprotein Lp(a) is internalized and degraded in a process mediated by the VLDL receptor. *J Clin Invest, 100*(9), 2170-2181. doi:10.1172/JCI119753.

20. Stein, E. A., & Raal, F. (2014). Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9. *Annu Rev Med,* 65, 417-431. doi:10.1146/annurev-med-022613-090402.

21. Bergeron, N., Phan, B. A. P., Ding, Y., Fong, A., & Krauss, R. M. (2015). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition: a new therapeutic mechanism for reducing

cardiovascular disease risk. *Circulation, 132*(17), 1648-1666. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016080.

22. Robinson, J. G., Farnier, M., Krempf, M., Bergeron, J., Luc, G., Averna, M., & al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med, 372*(16), 1489-1499. doi:10.1056/NEJMoa1501031.

23. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., & al. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med, 376*(18), 1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664.

24. Ridker, P. M., Revkin, J., Amarenco, P., Brunell, R., Curto, M., Civeira, F., & al. (2017). Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med, 376*(16), 1527-1539. doi:10.1056/NEJMoa1701488.

25. Pavlova, T. V., Duplyakov, D. V., Vorontsova, S. A., & Guseva, G. N. (2018). Prospects for managing patients with stable atherosclerosis. *Cardiology. News. Opinions. Training, 6*(2), 9-14. doi:10.24411/2309-1908-2018-12001. (in Russian).

26. Zhuravleva, M. V., Kokushkin, K. A., Prokofiev, A. B., Serebrova, S. Yu., Kukushkin, G. V., & Lazareva, N. B. (2018). PCSK9 inhibitors in real clinical practice: whom, when and how? *Cardiology: News, Opinions, Training, 6*(3), 31-40. doi:10.24411/2309-1908-2018-13002. (in Russian).

27. Ray, K. K., Stoekenbroek, R. M., Kallend, D., Leiter, L. A., Landmesser, U., Wright, R. S., & al. (2018). Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins. *Circulation, 138*(13), 1304-1316. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710.

28. Crossey, E., Amar, M. J. A., Sampson, M., Peabody, J., Schiller, J. T., Chackerian, B., & Remaley, A. T. (2015). A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9. *Vaccine, 33*(43), 5747-5755. doi:10.1016/j.vaccine.2015.09.044.

29. Weisshaar, S., & Zeitlinger, M. (2018). Vaccines Targeting PCSK9: A Promising Alternative to Passive Immunization with Monoclonal Antibodies in the Management of Hyperlipidaemia? *Drugs, 78*(8), 799-808. doi:10.1007/s40265-018-0915-5.

30. Landlinger, C., Pouwer, M. G., Juno, C., van der Hoorn, J. W. A, Pieterman, E. J., Jukema, J. W., & al. (2017). The AT04A vaccine against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces total cholesterol, vascular inflammation, and atherosclerosis in APOE*3Leiden.CETP mice. *Eur Heart J., 38*(32), 2499-2507. doi:10.1093/eurheartj/ehx260.

Работа поступила в редакцию 26.03.2019 г.

Принята к публикации 30.03.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Чаулин А. М., Карслян Л. С., Александров А. Г., Мазаев А. Ю., Григорьева Е. В., Нурбалтаева Д. А. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 в развитии атеросклероза // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №5. С. 112-120. https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15.

Cite as (APA):

Chaulin, A., Karslyan, L., Aleksandrov, A., Mazaev, A., Grigorieva, E., & Nurbaltaeva, D. (2019). The Role of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in Atherosclerosis Development. *Bulletin of Science and Practice, 5*(5), 112-120. https://doi.org/10.33619/2414-2948/42/15. (in Russian).