



# Ассоциация уровня белка PCSK9 с липидными параметрами в мужской популяции Новосибирска

М.О. Смолина, К.С. Бенимецкая, Ячменева М.П.

Научный руководитель д.м.н., проф., член-корреспондент РАН Рагино Ю.И.

«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», Новосибирск

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние годы большое внимание уделяется изучению фундаментальных аспектов развития атеросклероза. В 2003 году был открыт белок PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, пропротеин конвертаза субтилизин/кексин 9 типа), вырабатывающийся в печени, обеспечивающий удаление с поверхности гепатоцитов рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛНП), играющих критически важную роль в удалении ХС-ЛНП из кровотока.

Кроме того, что он лег в основу нового класса гиполипидемических препаратов, в настоящее время этот белок продолжает всесторонне исследоваться. Метаанализ проспективных исследований ассоциации циркулирующего PCSK9 с сердечно-сосудистым прогнозом (Y. Xiao et al. Circ J 2017) включающий 7 исследований, показал значимую связь высокого уровня PCSK9 с риском сердечно-сосудистых событий.

## ЦЕЛЬ

Определить наличие ассоциаций уровня циркулирующего белка PCSK9 с липидными параметрами в мужской популяции города Новосибирска.

## ЧТО БЫЛО СДЕЛАНО. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В кросс-секционное исследование были включены 492 мужчины из популяционной выборки жителей Октябрьского района Новосибирска в возрасте 25-45 лет, обследованных в скрининг-центре НИИТПМ - филиале ИЦиГ СО РАН. Уровни липидных показателей (ОХС, ТГ, ХС-ЛВП) в крови определяли энзиматическими методами. ХС-ЛНП рассчитывали по формуле Фридвалда (Таблица 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

| Показатель | Возраст, годы | ИМТ       | ОХС, ммоль/л | ХС ЛНП, ммоль/л | ХС ЛВП, ммоль/л | ТГ, ммоль/л |
|------------|---------------|-----------|--------------|-----------------|-----------------|-------------|
| Результат  | 36±5,9        | 26,65±9,9 | 5,1±1,02     | 3,27±0,88       | 1,2±0,28        | 1,4±0,98    |

А более ранний метаанализ 9 исследований 2016 года показал умеренную, но значимую связь белка с сердечно-сосудистым прогнозом (C Vlachopoulos et al. Atherosclerosis 2016). В России единственное подобное исследование показало тенденцию к такой связи (Рагино Ю.И., Астракова (Бенимецкая) К.С и соавт., 2017).

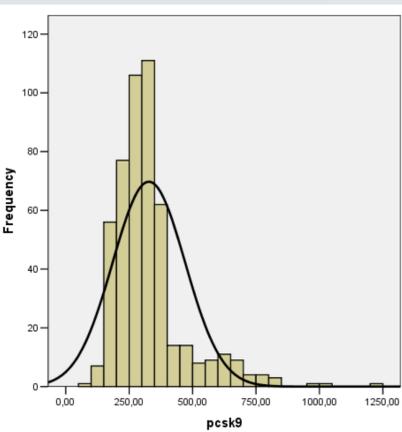
Кроме того уровень PCSK9 и характер его взаимосвязей с липидными, метаболическими и другими параметрами имеет популяционную специфичность и практически не исследован на российской популяции. В настоящее время еще не определены референсные значения PCSK9.

Поэтому исследование PCSK9 и его ассоциаций с липидными параметрами в российской популяции имеет высокую актуальность и научную новизну.

## ЗАДАЧИ

1. Оценить уровень белка PCSK9 у мужчин Новосибирска
2. Выявить ассоциации уровня белка PCSK9 с липидными параметрами

## РЕЗУЛЬТАТЫ



Было проанализировано распределение показателя PCSK9 в исследуемой группе, результат значительно отличался от нормального по данным теста Колмогорова-Смирнова ( $p < 0,001$ ). Средний, минимальный, максимальный уровень и медиана PCSK9 представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Распределение показателя PCSK9 в исследуемой группе

| PCSK9 (нг/мл) |                       |
|---------------|-----------------------|
| Средний       | 325,9 ± 141,97        |
| Минимальный   | 20,90                 |
| Максимальный  | 1249,04               |
| Медиана       | 300,19 (240,2; 361,8) |

В программу скринингового обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о курении и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний, употребление медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-х кратное измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ, выявление «Определенной ИБС».

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 арифметическое среднее ± стандартное отклонение и как медиана и межквартильный размах (25%; 75%). Сравнение в группах проводилось с помощью непараметрического метода Mann-Whitney

Был оценен уровень PCSK9 в двух независимых выборках, отличающихся по уровню ОХС (ОХС ≤ 5 ммоль/л и ОХС > 5 ммоль/л). Было показано, что PCSK9 статистически значимо выше в группе с уровнем ОХС > 5 ммоль/л, а так же в группе с ХС ЛНП > 3 ммоль/л (Таблицы 3, 4).

Таблица 3. Распределение показателя PCSK9 в двух независимых выборках, отличающихся по уровню ОХС

| ОХС ≤ 5 ммоль/л<br>N=238 | ОХС > 5 ммоль/л<br>N=254 |
|--------------------------|--------------------------|
| Средний PCSK9 (нг/мл)    |                          |
| 315,7 ± 142,3            | 335,378 ± 141,3          |
| p=0,048                  |                          |

Таблица 4. Распределение показателя PCSK9 в двух независимых выборках, отличающихся по уровню ХС ЛНП

| ХС ЛНП ≤ 3 ммоль/л<br>N=196 | ХС ЛНП > 3 ммоль/л<br>N=295 |
|-----------------------------|-----------------------------|
| Средний PCSK9 (нг/мл)       |                             |
| 316,1 ± 140,94              | 332,86 ± 142,47             |
| p=0,041                     |                             |

Так как показатель PCSK9 в исследуемой группе не подчиняется нормальному распределению, проводился корреляционный анализ по Спирману, который показал слабую статистически значимую корреляционную связь уровня PCSK9 с ОХС и ХС-ЛНП (Таблица 5).

Таблица 5. Корреляционные связи уровней белка PCSK9

| Показатели | Корреляция PCSK9     |
|------------|----------------------|
|            | Кoeffициент Спирмана |
| ОХС        | 0,115                |
| ХС-ЛНП     | 0,091                |

Проводился регрессионный анализ: в качестве зависимой переменной использовался уровень PCSK9. В качестве независимых переменных в модель были включены: курение, возраст, САД, ИМТ, ОХС, глюкоза плазмы.

Была получена положительная ассоциация PCSK9 с ОХС (Таблица 6).

Пошаговый регрессионный анализ подтвердил вышеуказанную связь PCSK9 с ОХС (B=14,989 (6,270); p=0,017).

Таблица 6. Результаты множественного линейного регрессионного анализа

| Параметры                | B (SE)          | p     |
|--------------------------|-----------------|-------|
| возраст                  | 0,264 (1,138)   | 0,817 |
| САД                      | 0,410 (0,522)   | 0,432 |
| ИМТ                      | -1,693 (1,424)  | 0,235 |
| ОХС                      | 15,196 (6,603)  | 0,022 |
| Курение (не курит/курит) | 18,492 (12,897) | 0,152 |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получены данные об уровне белка PCSK9 и характере его распределения, а также его ассоциации с липидными параметрами в российской популяции. Результаты представляют научный интерес, так как являются единственными данными, полученными на подобной группе в России. По различным параметрам результаты сопоставимы с европейскими данными (Alborn W.E. et al., 2007; Cui Q. et al., 2010; Chernogubova E., et al., 2012; PLIC, Tibolla G., et al., 2014)

Белок PCSK9 является перспективным объектом дальнейших исследований в области атеросклероз-ассоциированным сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, его прогностической значимости в отношении сердечно-сосудистого прогноза в популяции и среди различных клинических групп пациентов, что является дальнейшим вектором научного проекта.