

## Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью

Вуколова Ю. Ю.<sup>1,2</sup>, Губарева И. В.<sup>1</sup>

Сортилин является важным молекулярным белком, участвующим в метаболизме липидов, атеросклероза и кальцификации клапана аорты. Сортилин предположительно регулирует движение пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) по секреторному пути.

**Цель.** Изучение корреляций сортилина и PCSK9 с развитием атеросклероза у больных артериальной гипертензией.

**Материал и методы.** В исследование включили 161 пациента от 30 до 65 лет. Всем проведены общеклинические исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование; измерение биохимических показателей крови с определением общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы крови, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации. Методом иммуноферментного анализа сыворотки крови определяли PCSK9 и сортилин, интерлейкины — 8, 10. Проведены инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография, ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола, коронарная ангиография.

**Результаты.** Уровни сортилина ( $b=2,37$ ; отношение шансов (ОШ) 10,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-109,47,  $p=0,045$ ), ИЛ-8 ( $b=-2,42$ ; ОШ 09,74; 95% ДИ 0,01-0,81,  $p<0,032$ ) сыворотки крови, возраст ( $b=0,21$ ; ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12-1,37,  $p<0,001$ ) были идентифицированы как независимые предикторы коронарного атеросклероза с чувствительностью 87% и специфичностью метода 70%. Уровни PCSK9 ( $b=0,005$ ; ОШ 1,00; 95% ДИ 1,00-1,01,  $p=0,038$ ), ИЛ-8 ( $b=-0,33$ ; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,55-0,94,  $p=0,014$ ) сыворотки крови были идентифицированы как независимые предикторы каротидного атеросклероза с чувствительностью 75% и специфичностью метода 71%.

**Заключение.** В дополнение к неинвазивной визуализации, определение биомаркеров атеросклероза может вносить значительный вклад в диагностику и прогнозирование прогрессирования каротидного и коронарного атеросклероза. Примечательно, что не только PCSK9, но и сортилин может быть потенциальной терапевтической мишенью. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования.

**Ключевые слова:** сортилин, PCSK9, артериальная гипертензия, атеросклероз.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; <sup>2</sup>МНОЦ кардиоваскулярной патологии и кардиовизуализации ФГБОУ ВО СамГМУ, Самара, Россия.

Вуколова Ю. Ю.\* — ассистент кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0844-6870, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuliavuk@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИОТ — индекс относительной толщины, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

Рукопись получена 20.02.2022

Рецензия получена 07.03.2022

Принята к публикации 21.04.2022



**Для цитирования:** Вуколова Ю. Ю., Губарева И. В. Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(S2):4903. doi:10.15829/1560-4071-2022-4903. EDN: BOQHFN

## Relationship of sortilin and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in blood serum with the severity of carotid and coronary atherosclerosis in hypertensive patients

Vukolova Yu. Yu.<sup>1,2</sup>, Gubareva I. V.<sup>1</sup>

Sortilin is an important molecular protein involved in lipid metabolism, atherosclerosis, and aortic valve calcification. Sortilin presumably regulates the PCSK9 signaling pathways.

**Aim.** To study correlations of sortilin and PCSK9 with atherosclerosis development in hypertensive patients.

**Material and methods.** The study included 161 patients aged 30 to 65 years. We performed collection of complaints and anamnesis, physical examination, blood biochemical test with the determination of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, blood glucose, serum creatinine with estimation of glomerular filtration rate. Serum PCSK9, sortilin and interleukins 8, 10 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The following investigations were also performed: electrocardiography, echocardiography, extracranial artery ultrasound, coronary angiography.

**Results.** Sortilin levels ( $b=2,37$ ; odds ratio (OR), 10,74; 95% CI, 1,05-109,47,  $p=0,045$ ), IL-8 ( $b=-2,42$ ; OR, 9,74; 95% CI, 0,01-0,81,  $p=0,032$ ), age ( $b=0,21$ ;

OR, 1,24; 95% CI, 1,12-1,37,  $p<0,001$ ) were identified as independent predictors of coronary atherosclerosis with a sensitivity of 87% and a specificity of 70%. PCSK9 ( $b=0,005$ ; OR, 1,00; 95% CI, 1,00-1,01,  $p=0,038$ ) and IL-8 ( $b=-0,33$ ; OR, 0,72; 95% CI, 0,55-0,94,  $p=0,014$ ) were identified as independent predictors of carotid atherosclerosis with a sensitivity of 75% and a specificity of 71%.

**Conclusion.** In addition to non-invasive imaging, the determination of atherosclerosis biomarkers can make a significant contribution to the diagnosis and prediction of carotid and coronary atherosclerosis progression. It is noteworthy that not only PCSK9, but also sortilin can be a potential therapeutic target. Further large-scale studies are needed.

**Keywords:** sortilin, PCSK9, hypertension, atherosclerosis.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara; <sup>2</sup>International Scientific and Educational Center for Cardiovascular Pathology and Cardiac Imaging, Samara State Medical University, Samara, Russia.

Vukolova Yu. Yu.\* ORCID: 0000-0002-0844-6870, Gubareva I. V. ORCID: 0000-0003-1881-024X.

\*Corresponding author: yuliavuk@gmail.com

Received: 20.02.2022 Revision Received: 07.03.2022 Accepted: 21.04.2022

**For citation:** Vukolova Yu. Yu., Gubareva I. V. Relationship of sortilin and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in blood serum with the severity of carotid and coronary atherosclerosis in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2S):4903. doi:10.15829/1560-4071-2022-4903. EDN: BOQHFN

### Ключевые моменты

#### Что уже известно об этом предмете?

Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений — это выявление факторов риска (диспротеинемии, повышенное артериальное давление, курение, сахарный диабет). Все они обладают высокой значимостью на популяционном уровне, но в плане прогноза индивидуального риска не всегда оказываются информативными. В стратификации риска имеет смысл использовать биомаркеры субклинического атеросклероза.

#### Что добавляет это исследование?

Циркулирующий сортилин, действуя одновременно на липидные и нелипидные патогенетические механизмы атерогенеза, может служить ранним биомаркером сердечно-сосудистого риска.

#### Как может повлиять на клиническую практику?

Результаты позволяют признать сортилин одним из основных игроков в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции дислипидемии и атеросклероза.

По данным Федеральной службы государственной статистики России уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении последних 20 лет имел тенденцию к снижению, однако среди лиц трудоспособного возраста этот показатель в 3 раза выше чем в странах Европейского союза, что относит Россию к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [1]. В настоящее время доказано, что ССЗ являются многофакторными: артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия являются важнейшими из них, а атеросклеротический процесс лежит в основе большинства ССЗ.

Атеросклероз — воспалительное заболевание сосудов, характеризующееся утолщением интимы с накоплением холестерина (ХС) и инфильтрацией макрофагальных пенистых клеток, последующим образованием бляшек в месте повреждения сосудистой стенки. Доказана прямая линейная связь между ССР и уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [2]. Пропропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) влияет на метабо-

### Key messages

#### What is already known about the subject?

Assessment of the risk of cardiovascular events is the identification of risk factors (dysproteinemia, high blood pressure, smoking, diabetes). This is important at the population level, but not always informative for predicting individual risk. In risk stratification, biomarkers of subclinical atherosclerosis should be used.

#### What might this study add?

Circulating sortilin, acting simultaneously on lipid and non-lipid pathogenic atherogenesis pathways, can serve as an early biomarker of cardiovascular risk.

#### How can it affect clinical practice?

The results make it possible to recognize sortilin as one of the main players in various atherogenetic processes and a potential therapeutic target for treatment of dyslipidemia and atherosclerosis.

лизм ЛНП, связываясь с рецепторами ЛНП (Р-ЛНП) и вызывая их деградацию. Синтез PCSK9 происходит в аппарате Гольджи. Совместно с PCSK9 через аппарат Гольджи проходит и белок сортилин — регулятор внутриклеточного транспорта через домен Vps10p [3]. Сортилин функционирует как рецептор сортировки и кодируется геном *SORT1*, расположенным в локусе 1p13.3 [4]. Полиморфизмы гена *SORT1* связаны с уровнем ХС-ЛНП в крови и пожизненным риском клинически значимого атеросклероза [5]. Этот белок преимущественно встречается в гепатоцитах и играет ключевую роль в транспортировке ХС-ЛНП [6]. Являясь полилигандным рецептором, сортилин участвует в развитии атеросклероза и через дисрегулярный метаболизм ЛНП и PCSK9. Сортилин является альтернативным рецептором PCSK9 и, в отличие от рецепторов ЛНП и родственных рецепторов, не чувствителен к индуцированной PCSK9 деградации, поэтому можно предположить, что сортилин действует как шаперонный белок, регулирующий движение PCSK9 по секреторному пути.

В предыдущих исследованиях сообщалось, что сортилин является важным молекулярным белком, участвующим в метаболизме липидов, атеросклерозе

и кальцификации клапана аорты [7-9]. Мембранный сортилин в макрофагах способствует поглощению ЛНП и образованию пенистых клеток, тем самым ускоряя образование и прогрессирование атеросклеротической бляшки несколькими воспалительными путями. Недавнее исследование Huang S, et al. показало, что повышенные концентрации сортилина в сыворотке крови значительно коррелируют с морфологией бляшек сонной артерии [10]. Goettsch C, et al. обнаружили ранее неизвестную функцию сортилина — прямую роль в эктопической кальцификации, посредством его функции переноса тканевой неспецифической щелочной фосфатазы в кальцифицирующие внеклеточные везикулы (матричные везикулы), что приводит к высокой минерализации во внеклеточной среде [11]. Исследования клинической визуализации также выявили пятнистую кальцификацию как маркер нестабильности атеросклеротических бляшек [12]. Zimsek Z, et al. [13] наблюдали значительную корреляцию между уровнем сортилина в сыворотке крови и тяжестью каротидного атеросклероза, по мнению этих авторов, концентрация сортилина в сыворотке крови демонстрирует отличную чувствительность и специфичность в качестве биомаркера каротидного атеросклероза.

Изучая современную научную литературу, мы не нашли исследований, в которых изучалась корреляция сортилина и уровня PCSK9 в сыворотке крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза, что и побудило нас к выполнению данной работы и определило ее цель.

### Материал и методы

Исследование выполнено в рамках комплексной научной темы кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России “Совершенствование методов выявления, диагностики, лечения и профилактики первичной, вторичной АГ и ассоциированных заболеваний”, (номер государственной регистрации темы АААА-А17-117102520020-7, дата регистрации 25.10.2017) на базе кардиологического отделения с Центром артериальной гипертонии ЧУЗ “КБ “РЖД — Медицина” (зав. отделением И. А. Тюрина).

Для однородности выборки обследованы 192 пациента мужского пола. Возраст поступивших составил от 30 до 65 лет. Период обследования госпитализированных в кардиологическое отделение с Центром артериальной гипертонии с 01.12.2018 по 30.09.2019.

Всем пациентам были проведены общеклинические исследования: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование; измерение биохимических показателей крови с определением общего ХС (ммоль/л), ХС-ЛНП (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), глюкозы крови (ммоль/л), креатинина сыворотки крови (мкмоль/л) с расчетом скорости

клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПИ (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) модификации 2009г [14].

Интерлейкины (ИЛ) — 8, 10 (ИЛ-8 и ИЛ-10, пг/мл) сыворотки крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа “Интерлейкин — 8, 10 ИФА-БЕСТ”.

Методом иммуноферментного анализа сыворотки крови (Quantikine ELISA, конвертаза человеческого пропротеина 9/PCSK9) определяли PCSK9 (нг/мл) и сортилин (Human soluble sortilin elisa kit AVISCERA BIOSCIENCE, INC. USA, нг/мл).

Проведены инструментальные исследования: электрокардиография, эхокардиография из стандартного трансторакального доступа в М, В режимах, непрерывно-волнового, импульсного и цветового доплеров на аппарате “Philips EN Visor”; ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефального ствола, коронарная ангиография на ангиографическом комплексе General Electric Innova 3100, по методике Сельдингера.

Критерии включения в исследование: мужской пол, возраст 30–65 лет, диагноз “гипертоническая болезнь” I–III стадии (по классификации ESC 2018г) различного риска сердечно-сосудистых осложнений с достигнутым уровнем артериального давления I–II степени, согласие пациента на участие в исследовании [15].

Критерии невключения в исследование: пациенты моложе 30 и старше 65 лет: вторичная АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенный инфаркт миокарда в течение 6 мес. перед обследованием, хроническая сердечная недостаточность II–III стадии, сахарный диабет I типа, диффузно-токсический зоб, семейная гиперхолестеринемия, хроническая абдоминальная ишемия, воспалительные заболевания кишечника, системно-воспалительные заболевания, хронический гепатит, цирроз печени, отказ от участия в исследовании.

В исследование включили 161 пациента. По результатам клинического и лабораторного обследования сформированы группы зависимости от уровня PCSK9: группа 1 (n=41) — пациенты с уровнем PCSK9 от 100 до 250 нг/мл, группа 2 (n=37) — пациенты с уровнем PCSK9 от 251 до 400 нг/мл, группа 3 (n=51) — пациенты с уровнем PCSK9 от 401 до 600 нг/мл, группа 4 (n=32) — пациенты с уровнем PCSK9 от 601 до 900 нг/мл.

Все пациенты получали сопоставимое лечение. Применяемые препараты в терапии АГ у больных в исследуемых группах: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (периндоприл); блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан); β-адреноблокаторы (небиволол), статины (симвастатин, аторвастатин).

Проводилась серия открытых одномоментных сравнительных исследований. Сбор и хранение данных

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	Группы	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество пациентов, n		41	37	51	32
Возраст, годы		47,22±12,59	48,62±9,39	49,33±8,88	51,09±7,29
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>		26,20±3,1*	28,29±3,41*	27,73±4,21	27,93±4,66
САД, мм рт.ст.		122,24±14,07	126,05±13,49	125,82±10,84	131,9±11,09
ДАД, мм рт.ст.		74,97±6,39	75,97±6,72	80,9±7,25	83,62±6,21
ЧСС, уд./мин		70,02±4,56	69,02±4,76	68,72±3,74	73,03±4,31
ХС общий, ммоль/л		4,96±1,01	4,76±1,05	5,17±0,97	5,22±0,86
ХС-ЛНП, ммоль/л		3,29±0,90	3,10±1,08	3,45±0,97	3,58±0,89
ТГ, ммоль/л		1,48±0,79	1,67±0,88 <sup>§</sup>	1,32±0,55 <sup>§</sup>	1,38±0,66
Глюкоза, ммоль/л		5,41±0,81	5,44±0,91	5,38±0,63	5,38±0,66
PCSK9, нг/мл		190,85±43,80	320,62±52,13	493,92±55,61	746,89±88,81
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		95,07±15,90	93,65±15,57	92±14,62	92,66±15,50
ТКИМ, мм		1,17±0,34	1,30±0,31 <sup>##§</sup>	1,19±0,23 <sup>§</sup>	1,15±0,21 <sup>##</sup>
ТЗСЛЖ, мм		9,74±3,63 <sup>##</sup>	10,75±2,86	11,39±2,07 <sup>**</sup>	11,94±2,08 <sup>#</sup>
ИОТ ЛЖ		0,44±0,11	0,42±0,08 <sup>##</sup>	0,45±0,08	0,46±0,07 <sup>##</sup>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>		118,19±39,82 <sup>**</sup>	123,12±39,37	134,98±38,13 <sup>**</sup>	134,48±32,03

**Примечание:** \* — статистически значимые различия (p<0,05) между 1-2 группами больных, \*\* — статистически значимые различия (p<0,05) между 1-3 группами больных, # — статистически значимые различия (p<0,05) между 1-4 группами больных, ## — статистически значимые различия (p<0,05) между 2-4 группами больных, § — статистически значимые различия (p<0,05) между 2-3 группами больных.

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ИММЛЖ — индексированная масса миокарда левого желудочка, ИОТ ЛЖ — индекс относительной толщины левого желудочка, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3).

Количественные признаки представлены в работе в виде среднего и стандартного отклонения (M±S). Сравнение количественных показателей в исследуемых группах проведено с помощью критериев Стьюдента и Манна-Уитни-Вилкоксона. Взаимосвязи количественных признаков исследовали с помощью корреляционного анализа Пирсона и Спирмена, анализ качественных признаков проводился по таблицам сопряженности с расчетом критериев χ<sup>2</sup> и Фишера. Для получения решающего правила прогнозирования использовался дискриминантный анализ, выполняемый в три этапа: формирование матрицы наблюдений, выработка линейного уравнения прогнозирования и оценка его информативности. Критическим значением уровня значимости принимали p=0,05.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

**Результаты**

Клиническая характеристика групп обследованных представлена в таблице 1. Группы исследуемых были однородны по гендерному признаку, сопоставимы по возрасту, уровню глюкозы, скорости клубочковой фильтрации, липидному спектру.

У пациентов 4 группы систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) максимальные в сравнении с другими группами: САД и ЧСС у пациентов 4 группы были статистически значимо выше в сравнении с пациентами 1-3 групп (p<0,01); ДАД у исследуемых 4 группы статистически значимо выше в сравнении с 1 и 2 группами. У пациентов 3 группы ДАД статистически значимо выше в сравнении со 2 группой (p<0,01).

Статус табакокурения выявлен во всех изучаемых группах: 51,22%, 59,46%, 37,25% и 53,13%, соответственно. У пациентов 3 группы самый низкий процент курильщиков, наибольший — во 2 группе (p=0,03).

Отягощенная наследственность по АГ — 7,3% в 1 группе; 13% — во 2 группе, 9,8% и 15,6% в 3 и 4 группах, соответственно. Статистически значимые различия между группами не выявлены (p>0,05).

Уровень сортилина наибольший во 2 группе, однако статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2

Распределение сортилина и ИЛ-8, -10 в сыворотке у пациентов исследуемых групп

Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Количество пациентов, n	41	37	51	32
Сортилин, нг/мл	15,8 (1,7;101,0)	33,5 (1,35;158)	12,62 (2,3;158,5)	70,5 (60,5;73,5)
ИЛ-8, пг/мл	36,2 (24;50)	41,0 (30;50,3)	40,2 (30;48,3)	35,2 (30,1;38,3)
ИЛ-10, пг/мл	36,0 (23;57)	31,0 (21;43)	42,0 (26,6;59,3)	36,5 (31,8;40,4)

Сокращение: ИЛ — интерлейкин.

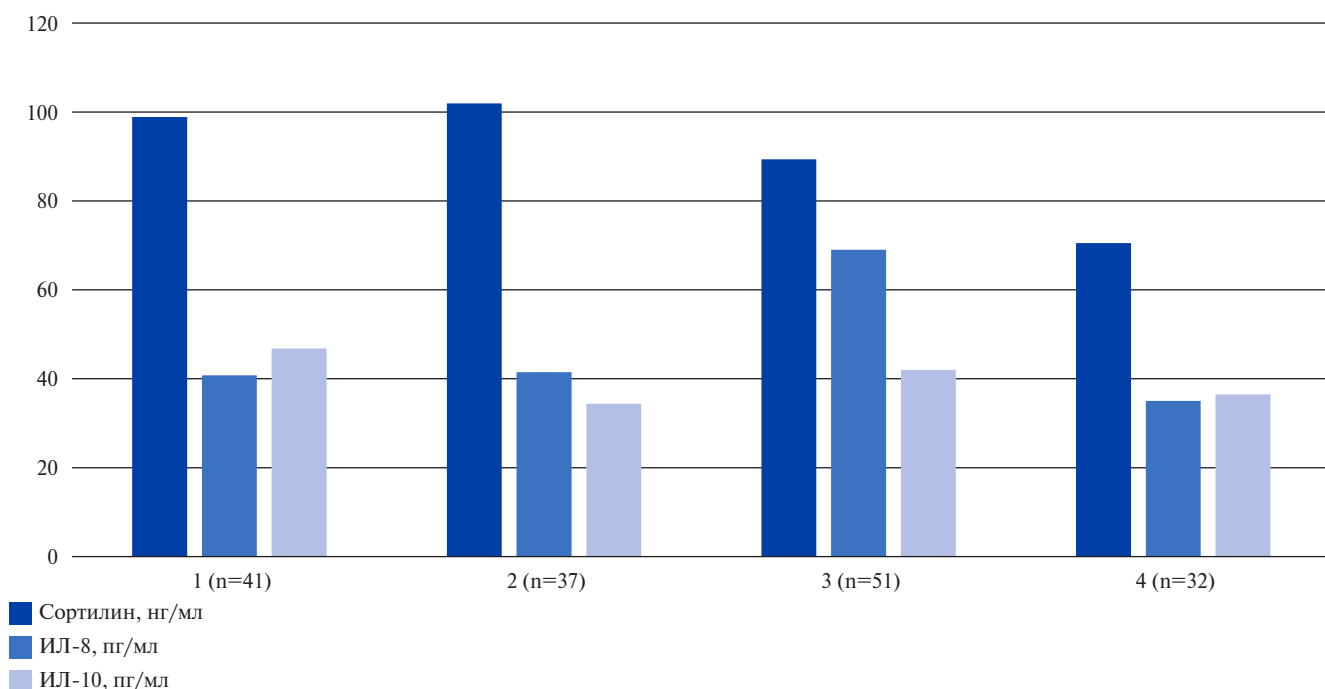


Рис. 1. Уровень сортилина и ИЛ-8, -10 в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп.

Сокращение: ИЛ — интерлейкин.

У пациентов 3 группы выявлен самый высокий уровень ИЛ-8 по сравнению с другими группами ( $p=0,01$ ) (табл. 2, рис. 1).

Индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и индекс относительной толщины (ИОТ) ЛЖ имели тенденцию к нарастанию в зависимости от повышения уровня PCSK9 и были статистически значимо большими у пациентов 3 группы в сравнении с 1 группой ( $p=0,04$ ). ИОТ ЛЖ значимо выше в 4 группе в сравнении с 2 группой ( $p=0,034$ ).

Толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) наибольшая во 2 группе и статистически значимо выше в сравнении с ТКИМ 3 и 4 группы ( $p=0,04$  и  $p=0,017$ , соответственно).

Атеросклеротические бляшки у пациентов 1 и 2 групп встречались в 70% и 80%, соответственно; у пациентов 3 и 4 групп в 90% случаев. Преобладание гемодинамически значимого стеноза брахиоцефальных сосудов >50% выявлено в 67,57% случаев во 2 группе (рис. 2).

Анализ результатов коронароангиографии во всех изучаемых группах не выявил статистически значи-

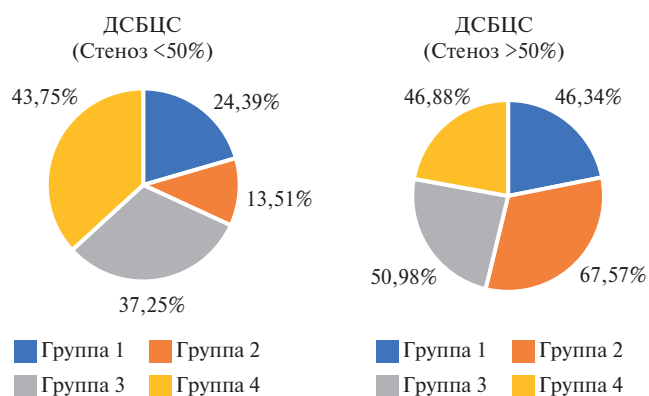


Рис. 2. Поражение сонных артерий у пациентов исследуемых групп.

Сокращение: ДСБЦ — дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов.

мых различий поражения коронарных артерий >50% в 1 группе — 46,34%, во 2, 3, 4 группах — 54,05%, 31,37%, 43,75%, соответственно (рис. 3).

Корреляционный анализ всего массива данных выявил прямые взаимосвязи ИОТ ЛЖ с возрастом

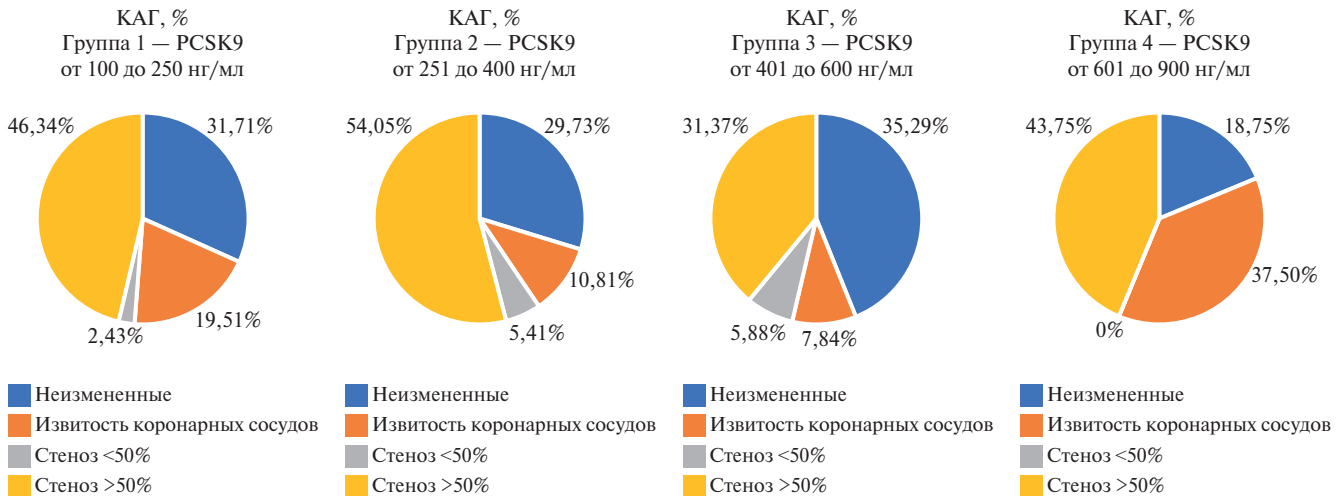


Рис. 3. Степень поражения коронарных артерий в зависимости от PCSK9 у пациентов исследуемых групп.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9.

( $r=0,43$ ;  $p=0,005$ ), ССР ( $r=0,48$ ;  $p=0,0005$ ), ТКИМ ( $r=0,34$ ;  $p=0,0005$ ). Уровень сортилина в сыворотке был обратно взаимосвязан с возрастом и курением ( $r=-0,22$ ;  $p=0,41$ ;  $r=-0,26$  и  $p=0,14$ , соответственно).

Внутригрупповой анализ данных в 1 группе показал отрицательную взаимосвязь сортилина и возраста ( $r=-0,37$ ;  $p=0,24$ ), слабую взаимосвязь сортилина и риска сердечно-сосудистых осложнений ( $r=0,352$ ;  $p=0,24$ ), сортилина и ИЛ-10 ( $r=0,43$ ;  $p=0,04$ ).

Внутригрупповой анализ данных во 2 группе выявил обратную взаимосвязь PCSK9 и толщины задней стенки ЛЖ ( $r=-0,37$ ;  $p=0,22$ ), сортилина и курения ( $r=-0,5$ ;  $p=0,044$ ). PCSK9 прямо взаимосвязан с глюкозой ( $r=0,30$ ;  $p=0,02$ ), сортилин с наследственностью ( $r=0,83$ ;  $p=0,09$ ) и с ИЛ-10 ( $r=0,81$ ;  $p=0,01$ ).

У пациентов 3 группы сортилин взаимосвязан с наследственностью ( $r=0,83$ ;  $p=0,03$ ) и с ИЛ-8 ( $r=0,82$ ;  $p=0,01$ ).

У пациентов 4 группы выявлена обратная взаимосвязь слабой силы PCSK9 с ЧСС ( $r=-0,38$ ;  $p=0,03$ ).

Переменные, которые были значимыми при однофакторном анализе, были подвергнуты множественному логистическому регрессионному анализу по алгоритму Вальда для подтверждения факторов риска, которые были независимо связаны с тяжелым атеросклерозом коронарных и каротидных артерий. Уровни сортилина ( $b=2,37$ ; отношение шансов (ОШ) 10,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-109,47,  $p=0,045$ ), ИЛ-8 ( $b=-2,42$ ; ОШ 0,09,74; 95% ДИ 0,01-0,81,  $p=0,032$ ) сыворотки крови, возраст ( $b=0,21$ ; ОШ 1,24; 95% ДИ 1,12-1,37,  $p<0,001$ ) были идентифицированы как независимые предикторы коронарного атеросклероза с чувствительностью 87% и специфичностью метода 70%. Уровни PCSK9 ( $b=0,005$ ; ОШ 1,00; 95% ДИ 1,00-1,01,  $p=0,038$ ), ИЛ-8 ( $b=-0,33$ ; ОШ 0,72; 95% ДИ 0,55-0,94,  $p=0,014$ ) сыворотки крови были идентифицированы как независимые предикторы

каротидного атеросклероза с чувствительностью 75% и специфичностью метода 71%.

### Обсуждение

В нашем исследовании мы изучали взаимосвязь между тяжестью коронарного и каротидного атеросклероза и уровнем сортилина и PCSK9 в сыворотке крови: коронарный атеросклероз >50% значительно чаще встречался у пациентов с повышенным уровнем сывороточного сортилина и PCSK9. Уровни сывороточного сортилина, возраст и ИЛ-8 были независимыми предикторами тяжелого коронарного атеросклероза при многофакторном анализе. Уровни сывороточного PCSK9 и ИЛ-8 при многомерном анализе были независимыми предикторами каротидного атеросклероза >50%.

Предыдущие исследования описали несколько биомаркеров, которые были связаны с окклюзионными заболеваниями сонной артерии [16-18]. Было показано, что сортилин, один из таких биомаркеров, активно участвует в патогенезе сосудистых и метаболических заболеваний через регулирование резистентности к инсулину, атеросклероз, воспаление, дисрегуляцию метаболизма липопротеинов. Отметим, что они положительно коррелировали с тяжестью каротидных бляшек, но не с ишемическим инсультом во время наблюдения [9, 19]. Biscetti F, et al. сообщили, что сортилин значительно и независимо коррелирует с заболеванием периферических артерий нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом без применения статинов в анамнезе, и что он может служить перспективным биомаркером клинически значимого атеросклероза нижних конечностей [20].

Иммунomodулирование сортилина посредством образования пенных клеток потенцирует хроническое системное воспаление, индуцируя атерогенез. Системное воспаление, в свою очередь, приводит

к снижению образования сортилина в печени и, соответственно, к нарушению метаболизма липидов, что способствует атерогенезу и повышению ССР. Основными действующими компонентами воспалительного процесса являются иммунные клетки (макрофаги, Т- и В-клетки и другое), которые привлекаются в очаг воспаления провоспалительными цитокинами. Влияние сортилина на регуляцию секреции цитокинов при различных иммунных процессах посредством ИЛ — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа и интерферонов I, II, III подтверждают ряд исследований [21]. Инактивация сортилина у экспериментальных мышей индуцировала дефект секреции ИЛ-6 (цитокинов), снижая при этом воспалительный компонент сосудистых поражений и атеросклероза, независимо от липидного обмена. Провоспалительные цитокины играют решающую роль в прогрессировании бляшек [22]. Следовательно, сортилин может выступать ключевым регулятором воспалительной реакции, усиливающей атерогенез [23].

Связь между уровнями PCSK9 и поражением сосудов подтверждают данные других исследователей: ретроспективное исследование Вае КН, et al. (2018) показало, что пациенты с поражением коронарных артерий имели более высокие концентрации PCSK9

по сравнению с пациентами без подтвержденного поражения венечных сосудов. Показано, что концентрация PCSK9 в сыворотке крови положительно коррелировала с баллами по шкале SYNTAX и шкале GRACE [24]. Toth S, et al. (2017) установили, что плазменные уровни PCSK9 достоверно коррелируют с ТКИМ, скоростью пульсовой волны и индексом жесткости [25].

### Заключение

Результаты нашего исследования и данные современной научной литературы подчеркивают, что в дополнение к неинвазивной визуализации, определение биомаркеров атеросклероза может вносить значительный вклад в диагностику и прогнозирование прогрессирования каротидного и коронарного атеросклероза, а также при других заболеваниях артерий. Примечательно, что не только PCSK9, но и сортилин может быть потенциальной терапевтической мишенью, однако для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

- Zdravoohranenie in Russia. Stat. sb. M.:2019. p. 170. (In Russ.) Здравоохранение в России. 2019: Стат. Сб. Росстат. М., 2019. с. 170. ISBN 978-5-89476-470-2. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144.
- Kathiresan S, Kjolby M, Matheisen M, et al. The hypercholesterolemia-risk gene *SORT1* facilitates PCSK9 secretion. *Cell Metab*. 2014;19:310-8.
- Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, et al. Sortilin: a novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. *Clin Chim Acta*. 2016;460:11-7.
- Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*. 2008;40:189-97.
- Strong A, Rader DJ. Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14:211-8.
- Li J, Matye DJ, Li T. Insulin resistance induces posttranslational hepatic sortilin 1 degradation in mice. *J Biol Chem*. 2015;290:11526-36.
- Gao A, Cayabyab FS, Chen X, et al. Implications of sortilin in lipid metabolism and lipid disorder diseases. *DNA Cell Biol*. 2017;36:1050-61.
- Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38:19-25.
- Huang S, Yu X, Wang H, Zheng J. Elevated serum sortilin is related to carotid plaque concomitant with calcification. *Biomark Med*. 2020;14:381-9.
- Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1323-36. doi:10.1172/JCI80851.
- Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial. *Lancet*. 2014;383(9918):705-13. doi:10.1016/S0140-6736(13)61754-7.
- Simsek Z, Alizade E, Güner A, Zehir R. Correlation between serum sortilin levels and severity of extracranial carotid artery stenosis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14733. doi:10.1111/ijcp.14733.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-12.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Yang X, Lv H, Hidru TH, et al. Relation of serum uric acid to asymptomatic proximal extracranial artery stenosis in a middle-aged Chinese population: a community-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8:e020681.
- Umehura T, Kawamura T, Mashita S, et al. Higher levels of cystatin C are associated with extracranial carotid artery steno-occlusive disease in patients with noncardioembolic ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016;6:1-11.
- Kammerer A, Staab H, Herberg M, et al. Increased circulating chemerin in patients with advanced carotid stenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:65.
- Patel KM, Strong A, Tohyama J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res*. 2015;116:789-96.
- Biscetti F, Bonadia N, Santini F, et al. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:5.
- Turner MD, Nejay B, Hirst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: at the crossroads of cellular signaling and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1843(11):2563-82. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.05.014.
- Libby P, Lichtman A, Hansson GK. Immune effector mechanisms involved in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092-104. doi:10.1016/j.immuni.2013.06.009.
- Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5317-22. doi:10.1172/JCI76002.
- Bae KH, Kim SW, Choi YK, et al. Serum Levels of PCSK9 Are Associated with Coronary Angiographic Severity in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Metab J*. 2018;42(3):207-14. doi:10.4093/dmj.2017.0081.
- Toth S, Fedacko J, Pekarova T, et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol Ther*. 2017;6(2):281-9. doi:10.1007/s40119-017-0092-8.