

PCSK9: РЕГУЛЯЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СВЯЗЬ С ОБМЕНОМ ЖИРОВ И УГЛЕВОДОВ

Аверкова А.О.

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
УД Президента РФ, Москва

Резюме. Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) – сериновая протеаза, участвующая в регуляции экспрессии рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и метаболизме apoB липопротеидов. Известно, что экспрессия PCSK9 в печени, а также её активность и секреция оказывают значительное влияние на обмен холестерина. Повышение уровня печеночной PCSK9 ведет к усиленному разрушению ЛПНП, что приводит к снижению захвата apoB липопротеинов и последующему увеличению концентрации в плазме липопротеидов, включая ЛПНП. В результате PCSK9 стала новой мишенью липид-снижающих препаратов. Целью обзора является освещение текущих сведений о метаболической и связанной с питанием регуляции PCSK9 и влиянии на уровень холестерина, обмен apoB липопротеидов и риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Ключевые слова: PCSK9, гиперлипидемия, ЛПНП.

PCSK9: BIOLOGICAL ACTIVITY REGULATION AND CONNECTION WITH LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM

A.O. Averkova

Abstract. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a serine protease which plays an important role in the regulation of LDL receptor (LDLR) expression and apolipoprotein B (apoB) lipoprotein cholesterol metabolism. It is well known that hepatic PCSK9 expression, its activity and secretion influence cholesterol homeostasis. An upregulation of PCSK9 causes an increase of LDLR degradation, which results in decrease of apoB lipoprotein uptake, and a consequent increase in plasma lipoprotein concentration, including LDL. Therefore, PCSK9 has become a new target for lipid lowering therapy. The aim of this review is to consider current data on metabolic and dietary regulation of PCSK9 and its effect on cholesterol and apoB lipoproteins metabolism and risk of cardiovascular disease.

Key words: PCSK9, hypercholesterolemia, LDL.

Введение

Пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) представляет собой сериновую протеазу, участвующую в регуляции катаболизма липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) за счет связывания с рецепторами липопротеидов низкой плотности (ЛПНПР) и направления их в лизосомы для дальнейшего разрушения, что приводит к

уменьшению захвата частиц ЛПНП из крови. С момента открытия PCSK9 в 2003 году было установлено, что она может быть мишенью для снижения уровня холестерина и, таким образом, способствовать снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). [1] По результатам генетических исследований были определены полиморфизмы PCSK9, которые значимо влияют на риск ССЗ. Так, оказалось, что мута-

ции «утраты функции» (loss-of-function, LOF) обладают защитным действием в отношении развития атеросклероза, в то время как «мутации приобретения функции» (gain-of-function, GOF) обычно приводят к развитию семейной гиперлипидемии (СГ) и повышенному риску ССЗ. [2] Стало понятно, что ингибирование PCSK9 с последующим снижением скорости разрушения ЛПНП может быть полезным с точки зрения изменения обмена холестерина и предотвращения ССЗ. Ингибиторы PCSK9 – это новый класс препаратов для пациентов с дислипидемией, в особенности для тех, кто имеет резистентность к статинам или в тяжелых случаях дислипидемии, такой как СГ. [3] Изучение регуляции обмена PCSK9 и его связи с питанием представляет особый интерес с точки зрения воздействия на риск ССЗ. Целью данного обзора является освещение известной на данный момент информации о метаболизме PCSK9 и его связи с питанием, а также определение направлений для дальнейшего исследования роли питания в регуляции обмена PCSK9, apoB липопротеинов и риска ССЗ.

PCSK9 и обмен холестерина

Активность и секреция PCSK9 напрямую связаны с обменом холестерина в организме. [4] Концентрация PCSK9 в плазме крови прямо пропорционально зависит от суточного изменения концентрации холестерина и ЛПНП в крови [5]. В целом, увеличение экспрессии мРНК PCSK9 приводит к повышению скорости разрушения ЛПНП, что приводит к уменьшению захвата богатых холестерином apoB липопротеинов и увеличению концентрации холестерина ЛПНП в плазме крови [6].

Синтез PCSK9 регулируется ядерными факторами транскрипции, которые носят название белков, связывающих стерол-регулирующий элемент (SREBP) 2 и SREBP1c. Эти гены активируют белки, задействованные в биосинтезе холестерина и обмене жирных кислот соответственно [7-9]. Проксимальный промотор гена PCSK9 содержит стерол-регулирующий элемент, чувствительный к изменениям внутриклеточной концентрации холестерина. Белок ЛПНП также регулируется SREBP2, а уменьшение внутриклеточной концентрации холестерина парадоксальным образом приводит к увеличению транскрипции как PCSK9, так и ЛПНП. Это ведет к увеличению захвата печенью частиц ЛПНП и apoB, а также к параллельному усиленному разрушению ЛПНП за счет PCSK9 [10,

11]. ЛПНП также является и одним из главных путей выведения белка PCSK9 из плазмы крови, что в итоге ведет к формированию реципрокного взаимодействия, которое поддерживает стабильную концентрацию ЛПНП. Следовательно, реципрокная связь между ЛПНП и PCSK9 может рассматриваться как обратный регуляторный механизм для поддержания обмена холестерина и постоянной концентрации ЛПНП. Нарушение этого равновесия в обмене холестерина, как, например, у людей с повышенной экспрессией PCSK9, ведет к повышению содержания ЛПНП в плазме крови из-за усиленного разрушения ЛПНП и снижению выведения частиц apoB из плазмы крови, что впоследствии увеличивает риск развития ССЗ [12-14].

На данный момент остается не до конца ясной связь между концентрацией PCSK9 в плазме и активностью самого белка. При голодании около 30% плазменной PCSK9 связано с apoB100 частиц ЛПНП. Известно, что ЛПНП-связанная PCSK9 обладает ограниченной способностью связывания с доменом эпидермального фактора роста А ЛПНП [15, 16]. Также сложности создает и тот факт, что PCSK9 циркулирует не только в виде зрелого мономерного белка, но и в форме, расщепленной фурином [17]. Неизвестно, имеет ли расщепленная фурином форма PCSK9 меньшую способность к расщеплению ЛПНП. Более того, в большинстве исследований не различают эти две формы циркулирующей PCSK9 [18, 19]. Таким образом, определение концентрации PCSK9 в плазме не всегда может отражать активность данного белка в отношении разрушения ЛПНП, а также неясно, влияет ли это напрямую на экспрессию ЛПНП.

Обмен веществ и обмен PCSK9

Известно, что концентрация белка PCSK9 в плазме крови, а также экспрессия гена PCSK9 в тканях, регулируется в зависимости от различных состояний обмена веществ, в том числе при голодании и насыщении. По данным нескольких исследований понятно, что концентрация PCSK9 снижается при голодании в течение 24 часов. Это снижение уровня PCSK9 при голодании, вероятно, обусловлено снижением разрушения ЛПНП и увеличением захвата apoB липопротеинов, что согласуется со снижением уровня общего холестерина в крови, а также общего уровня apoB и триглицеридов при голодании [20, 21].

Биосинтез холестерина и PCSK9 совместно регулируется внутриклеточной концентрацией холестерина и SREBP2 [5]. В случае голодания снижается экспрессия белка SREBP2, что ведет к снижению синтеза холестерина, а также уменьшению транскрипции PCSK9 [5, 22]. В итоге наблюдается снижение скорости разрушения ЛПНП, что способствует захвату обогащенных холестерином частиц апоВ липопротеинов. Но поскольку концентрация PCSK9 в плазме крови напрямую не зависит от скорости биосинтеза холестерина, её регуляция, очевидно, зависит не только от SREBP2, но и от других факторов обмена веществ.

Ядерные факторы транскрипции и регуляция PCSK9 при голодании

Концентрация PCSK9 в плазме крови при голодании оказалась прямо пропорциональна концентрации инсулина [23-25]. Голодание также приводит к снижению уровня инсулина с одновременным повышением концентрации глюкагона. В то же время, введение глюкагона приводит к снижению экспрессии SREBP2 в печени и экспрессии мРНК PCSK9. Уменьшение экспрессии мРНК PCSK9 (-75%) при введении глюкагона привело к вдвое меньшему снижению экспрессии мРНК SREBP2 (25-30%), что позволяет сделать выводы о том, что регуляция PCSK9 глюкагоном (и другими связанными факторами) может быть не зависима от регуляции SREBP2 [26].

Печеночный ядерный фактор транскрипции, ядерный фактор гепатоцитов 1 α (HNF1 α) является общепризнанным регулятором секреции инсулина. При продленном голодании (48 часов) экспрессия белка HNF1 α , но не его мРНК, снижается [27]. Ген PCSK9 имеет консервативный HNF1 α связывающий участок, расположенный на расстоянии 28 пар азотистых оснований выше сайта стерол-регулирующего элемента промотора PCSK9, а уменьшение концентрации белка PCSK9 ведет к уменьшению количества транскрибируемого белка PCSK9 [28]. В данный процесс также могут быть вовлечены клеточные сигнальные пути, задействующие комплекс 1 серин/треониновой протеинкиназы механистической мишени для рапамицина (mTOR) [29]. Таким образом, при голодании снижение экспрессии PCSK9 может задействовать пути, связанные с HNF1 α и комплексом mTOR. Экспрессия ядерного фактора транскрипции PPAR α также повышается при голодании, а он, в свою очередь, является медиатором

обменных путей жирных кислот (ЖК). Фенофибрат (агонист PPAR α) снижает экспрессию мРНК PCSK9 за счет уменьшения активности промотора PCSK9 в гепатоцитах человека [30].

Можно сделать вывод о том, что SREBP2 является основным ядерным фактором транскрипции, влияющим на регуляцию PCSK9 при голодании. Однако SREBP1c и HNF1 α также способствуют уменьшению экспрессии PCSK9 при голодании (Рис. 1).

Связь PCSK9, обмена глюкозы, инсулинорезистентности и сахарного диабета

Известно, что обмен PCSK9 регулируется по сигнальному пути SREBP1c, однако есть доказательства того, что он не зависит от изменений концентрации глюкозы в крови. Это подтверждается данными нескольких исследований, в том числе на изолированных гепатоцитах, у которых экспрессия мРНК не менялась в зависимости от уровня глюкозы, а у PCSK9-/- мышей обмен глюкозы был не нарушен [31, 32]. Однако в еще одном исследовании на PCSK9-/- мышях наблюдалось снижение толерантности к глюкозе. У этих мышей отмечено менее значительное повышение уровня инсулина в крови после еды и более высокий уровень глюкозы после перорального введения глюкозы [33]. И наоборот, у пациентов с LOF вариантом PCSK9 обмен глюкозы не нарушен [34]. В исследовании ODYSSEY MONO повышение уровня глюкозы в плазме во время голодания наблюдалось у пациентов в ответ на введение алирокумаба, в отличие от эзетимиба. Но у всех больных наблюдался повышенный уровень глюкозы при первичном определении, и не наблюдалось отличий в уровне глюкозы или гликозилированного гемоглобина на протяжении исследования, продолжавшегося в течение 24 недель [35].

Влияние на PCSK9 питания и постпрандиального уровня липидов

Постпрандиальная концентрация PCSK9 в плазме крови остается неизменной после приема пищи, богатой жирами (85% жиров, содержащих 35 г насыщенных жирных кислот (НЖК), 30 г мононенасыщенных ЖК (МЖК), 15 г полиненасыщенных ЖК (ПЖК) и 88 г холестерина) у здоровых наблюдаемых [36]. Однако у носителей LOF мутаций PCSK9 концентрация PCSK9 снижалась до очень низких или неопределяемых значений после приема пищи, богатой жирами. Уровень PCSK9 в сыворотке крови у носителей LOF вариантов PCSK9 снижается в большей степени по сравнению с носителями (-24% против

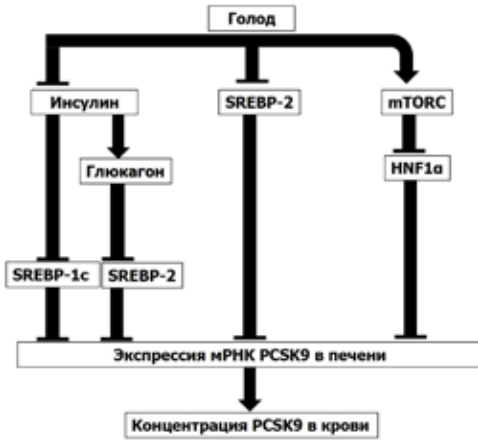


Рис. 1. Механизм регуляции экспрессии PCSK9 в печени и концентрации в плазме во время голодания.



Рис. 2. Механизмы регуляции печеночной экспрессии и концентрации PCSK9 в плазме, связанные с питательными веществами.

-16% соответственно). Можно предположить, что прием пищи, богатой жирами у носителей LOF мутаций PCSK9 приводит к большему снижению секреции PCSK9, что ведет к повышению экспрессии ЛПНП и снижению концентрации PCSK9 и апоВ липопротеинов в плазме. Состав пищи, обогащенной жирами, может играть роль в регуляции активности PCSK9 и её концентрации в плазме крови, так как холестерин и разные ЖК оказывают различное влияние на эти регуляторные пути (Рис. 2).

Биоактивность МЖК и омега-6 и омега-3 ПЖК и их влияние на PCSK9

В ряде исследований было показано, что омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПЖК) снижают экспрессию PCSK9 в печени. АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) представляет собой чувствительный к количеству энергии фермент, который при фосфорилировании ингибирует процессинг SREBP и, следовательно, ведет к снижению транскрипции генов-мишеней SREBP [37]. Таким образом, вероятно, что омега-3 ПЖК за счет изменения фосфорилирования АМФК влияют на ядерную транслокацию SREBP2 и ведут к уменьшению транскрипции соответствующих генов-мишеней SREBP2, в частности PCSK9 (Рис. 2).

Более того, отмечено что при питании, обогащенном омега-6 ПЖК, преимущественно линолевой (18:2) и МЖК (18:1 омега-9; Средиземноморская диета) наблюдается снижение концентрации PCSK9 в плазме крови у здоровых людей с избыточным весом, а это, в свою очередь связано со снижением уровня маркеров воспаления, таких как рецептор 2 фактора некроза опухоли (TNF) и рецептор А интерлейкина 1 (IL1) [38,

39]. Поэтому можно предполагать, что воспаление способствует повышению концентрации PCSK9 за счет SREBP2-опосредованных путей, а эти длинные ненасыщенные ЖК являются лигандами для ядерных мишеней транскрипции SREBP1c и PPARα [40, 41]. Было продемонстрировано, что ПЖК активируют PPARα, что приводит к снижению активности промотора PCSK9 и экспрессии SREBP1c за счет печеночного рецептора X в гепатоцитах человека. Уменьшение воспаления может приводить к уменьшению активности SREBP2, печеночного рецептора X или PPARα, что впоследствии снижает экспрессию и концентрацию белка PCSK9 [38]. У больных же с ожирением повышенное содержание НЖК в пище ведет к повышению концентрации PCSK9 в плазме [38]. НЖК обладают провоспалительным действием, что ведет к увеличению экспрессии PCSK9 и SREBP2, что в свою очередь, приводит к росту транскрипции PCSK9. Таким образом, изменения в жировом составе пищи могут влиять на сигнальные пути воспаления, что отражается на концентрации PCSK9. Более того, показано, что при клиническом обследовании носителей LOF варианта PCSK9 R46L у них имелось значительное снижение количества разновидностей жиросодержащих веществ по сравнению с группой контроля (16:0- и 18:0- жиросодержащих веществ, включая эфиры холестерина, содержащие пальмитиновую и стеариновую кислоты гликозил/галактозилцерамид, лактозилцерамид, и другие разновидности церамидов) [42]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения клинического и метаболического значения изменений PCSK9 и липидного профиля, а также того,

каким образом это отражается на риске ССЗ и других состояниях.

Таким образом, PCSK9 регулируется состоянием обмена веществ и особенностями питания. В случае голодания концентрация PCSK9 в плазме крови снижается и это, вероятно, связано со снижением уровня инсулина и активности SREBP1 и SREBP2 или же снижением уровня белка HNF1 α . Изменения в питании, ведущие к снижению сывороточной концентрации PCSK9 также достоверно снижают концентрацию липидов в крови, что в полной мере относится к Средиземноморской диете, богатой МЖК и омега-3 ПЖК. Эти ЖК могут снижать уровень PCSK9 за счет своего противовоспалительного действия или за счет фосфорилирования АМФК- и PPAR α - опосредованных сигнальных путей. Также известно, что при питании, связанном с отрицательным влиянием на обмен жиров и глюкозы, как в случае Западной диеты и диеты, обогащенной фруктозой, наблюдается повышение концентрации PCSK9, что может нарушать выведение частиц апоВ из крови и повышать риск ССЗ в случае такого питания [36, 43].

Механизмы регуляции биологической активности PCSK9 находятся в тесной и сложной взаимосвязи с обменом жиров и углеводов в организме, однако всё еще активно исследуются.

Заключение

Механизмы регуляции биологической активности PCSK9 находятся в тесной и сложной взаимосвязи с обменом жиров и углеводов в организме, однако всё еще активно исследуются.

Литература:

1. Shimada Y.J., Cannon C.P. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *European Heart Journal* 2015; 36(36):2415-2424.
2. Dron J.S., Hegele R.A. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Current opinion in lipidology* 2017; 28(2):161-169.
3. Ito M.K., Santos R.D. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol* 2017; 57(1):7-32.
4. Cariou B., Le May C., Costet P. Clinical aspects of PCSK9. *Atherosclerosis* 2011; 216(2):258-265.
5. Browning J.D., Horton J.D. Fasting reduces plasma proprotein convertase, subtilisin/kexin type 9 and cholesterol biosynthesis in humans. *Journal of Lipid Research* 2010; 51(11):3359-3363.
6. Guo Y.L., Zhang W., Li J.J. PCSK9 and lipid lowering drugs. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 2014; 437:66-71.
7. Horton J.D., Shah N.A., Warrington J.A. et al. Combined analysis of oligonucleotide microarray data from transgenic and knockout mice identifies direct SREBP target genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100(21):12027-12032.
8. Hua X., Yokoyama C., Wu J. et al. SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993; 90(24):11603-11607.
9. Maxwell K.N., Soccio R.E., Duncan E.M. et al. Novel putative SREBP and LXR target genes identified by microarray analysis in liver of cholesterol-fed mice. *Journal of Lipid Research* 2003; 44(11):2109-2119.
10. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E. et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Journal of Lipid Research* 2008; 49(2):394-398.
11. Horton J.D., Cohen J.C., Hobbs H.H. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends in biochemical sciences* 2007; 32(2):71-77.
12. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature genetics* 2003; 34(2):154-156.
13. Tavori H., Fan D., Blakemore J.L. et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation* 2013; 127(24):2403-2413.
14. Timms K.M., Wagner S., Samuels M.E. et al. A mutation in PCSK9 causing autosomal-dominant hypercholesterolemia in a Utah pedigree. *Hum Genet* 2004; 114(4):349-353.
15. Kosenko T., Golder M., Leblond G. et al. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *J Biol Chem* 2013; 288(12):8279-8288.
16. Tavori H., Giunzioni I., Linton M.R.F. et al. Loss of Plasma Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9) After Lipoprotein Apheresis. *Circulation research* 2013; 113(12):1290-1295.
17. Benjannet S., Rhoads D., Hamelin J. et al. The proprotein convertase (PC) PCSK9 is inactivated by furin and/or PC5/6A: functional consequences of natural mutations and post-translational modifications. *J Biol Chem* 2006; 281(41):30561-30572.
18. Han B., Eacho P.I., Knierman M.D. et al. Isolation and characterization of the circulating truncated form of PCSK9. *Journal of Lipid Research* 2014; 55(7):1505-1514.
19. Lipari M.T., Li W., Moran P. et al. Furin-cleaved proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is active and modulates low density lipoprotein receptor and serum cholesterol levels. *J Biol Chem* 2012; 287(52):43482-43491.

20. Kraemer F.B., Laane C., Park B. et al. Low-density lipoprotein receptors in rat adipocytes: regulation with fasting. *The American journal of physiology* 1994; 266(1 Pt 1):E26-32.
21. Nishikawa S., Doi K., Nakayama H. et al. The effect of fasting on hepatic lipid accumulation and transcriptional regulation of lipid metabolism differs between C57BL/6J and BALB/cA mice fed a high-fat diet. *Toxicologic pathology* 2008; 36(6):850-857.
22. Persson L., Cao G., Stahle L. 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; 30(12):2666-2672.
23. Baass A., Dubuc G., Tremblay M. et al. Plasma PCSK9 is associated with age, sex, and multiple metabolic markers in a population-based sample of children and adolescents. *Clinical chemistry* 2009; 55(9):1637-1645.
24. Dubuc G., Tremblay M., Pare G. et al. A new method for measurement of total plasma PCSK9: clinical applications. *Journal of Lipid Research* 2010; 51(1):140-149.
25. Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C. et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009; 94(7):2537-2543.
26. Persson L., Gälman C., Angelin B. et al. Importance of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 in the Hormonal and Dietary Regulation of Rat Liver Low-Density Lipoprotein Receptors. *Endocrinology* 2009; 150(3):1140-1146.
27. Wu M., Dong B., Cao A. et al. Delineation of molecular pathways that regulate hepatic PCSK9 and LDL receptor expression during fasting in normolipidemic hamsters. *Atherosclerosis* 2012; 224(2):401-410.
28. Li H., Dong B., Park S.W. et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem* 2009; 284(42):28885-28895.
29. Ricoult S.J., Manning B.D. The multifaceted role of mTORC1 in the control of lipid metabolism. *EMBO reports* 2013; 14(3):242-251.
30. Kourimate S., Le May C., Langhi C. et al. Dual mechanisms for the fibrate-mediated repression of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Biol Chem* 2008; 283(15):9666-9673.
31. Costet P., Cariou B., Lambert G. et al. Hepatic PCSK9 expression is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c. *J Biol Chem* 2006; 281(10):6211-6218.
32. Langhi C., Le May C., Gmyr V. et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 390(4):1288-1293.
33. Mbikay M., Sirois F., Mayne J. et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. *FEBS letters* 2010; 584(4):701-706.
34. Bonnefond A., Yengo L., Le May C. et al. The loss-of-function PCSK9 p.R46L genetic variant does not alter glucose homeostasis. *Diabetologia* 2015; 58(9):2051-2055.
35. Roth E.M., Taskinen M.R., Ginsberg H.N. et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176(1):55-61.
36. Cariou B., Langhi C., Le Bras M. et al. Plasma PCSK9 concentrations during an oral fat load and after short term high-fat, high-fat high-protein and high-fructose diets. *Nutrition & Metabolism* 2013; 10(1):4.
37. Li Y., Xu S., Mihaylova M.M. et al. AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice. *Cell metabolism* 2011; 13(4):376-388.
38. Bjerme H., Iggman D., Kullberg J. et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* 2012; 95(5):1003-1012.
39. Richard C., Couture P., Desroches S. et al. Effect of the Mediterranean diet with and without weight loss on surrogate markers of cholesterol homeostasis in men with the metabolic syndrome. *The British journal of nutrition* 2012; 107(5):705-711.
40. Galland L. Diet and Inflammation. *Nutrition in Clinical Practice* 2010; 25(6):634-640.
41. Sekiya M., Yahagi N., Matsuzaka T. et al. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology* 2003; 38(6):1529-1539.
42. Jänis M.T., Tarasov K., Ta H.X. et al. Beyond LDL-C lowering: Distinct molecular sphingolipids are good indicators of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) deficiency. *Atherosclerosis* 2013; 228(2):380-385.
43. Dong B., Singh A.B., Azhar S. et al. High-fructose feeding promotes accelerated degradation of hepatic LDL receptor and hypercholesterolemia in hamsters via elevated circulating PCSK9 levels. *Atherosclerosis* 2015; 239(2):364-374.

Контактная информация:

Аверкова Анастасия Олеговна – аспирант кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ
E-mail: avek@mail.ru, Тел.: +79161624607