

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.13.002.2-004.6-07

---

---

## Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза

**И. В. Губарева, Ю. Ю. Вуколова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

**Контактная информация:**  
Губарева Ирина Валерьевна,  
ФГБОУ ВО Самарский  
ГМУ Минздрава России,  
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,  
Россия, 443099.  
E-mail: yuliavuk@gmail.com

*Статья направлена в редакцию  
26.08.21 и принята к печати 07.09.21.*

---

---

### Резюме

Проявления субклинического атеросклероза служат независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска, в том числе и у пациентов с артериальной гипертензией. В статье представлен обзор ключевых исследований по изучению патогенетической роли в атерогенезе и стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) пептида сортилина, который принадлежит к семейству вакуолярных сортирующих рецепторов типа I. Циркулирующий сортилин, действуя одновременно на липидные и нелипидные патогенетические механизмы атерогенеза, может служить ранним биомаркером ССР, что позволяет признать его одним из основных игроков в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции дислипидемии и атеросклероза на субклиническом уровне.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, атеросклероз, сортилин

*Для цитирования:* Губарева И. В., Вуколова Ю. Ю. Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза. Артериальная гипертензия. 2021;27(4):402–408. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408

---

---

## Sortilin as a marker of atherosclerosis: biological and pathophysiological aspects

I. V. Gubareva, Y. Y. Vukolova  
Samara State Medical University, Samara, Russia

**Corresponding author:**  
Yulia Yu. Vukolova,  
Samara State Medical University,  
Samara, Russia  
443099 Samara, Russia,  
89 Chapaevskaya street.  
Tel.: 8(846)276-35-14.  
E-mail: yuliavuk@gmail.com

Received 26 August 2021;  
accepted 07 September 2021.

---

---

### Abstract

Subclinical atherosclerosis is an independent predictor of increased cardiovascular risk, including patients with hypertension. The article provides an overview of the pathogenetic role in atherogenesis and cardiovascular risk stratification of sortilin peptide which belongs to the family of vacuolar sorting receptors of type I. Circulating sortilin impacts both lipid and non-lipid pathogenetic mechanisms of atherogenesis. It can serve as an early biomarker of cardiovascular risk and a potential therapeutic target for dyslipidemia management and atherosclerosis at subclinical level.

**Key words:** cardiovascular risk, atherosclerosis, sortilin

*For quotation: Gubareva IV, Vukolova YY. Sortilin as a marker of atherosclerosis: biological and pathophysiological aspects. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(4):402-408. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующее место и составляют 56% в структуре общей смертности в Российской Федерации (РФ) и 47% в Европе [1]. В основе большинства ССЗ лежит атеросклероз, который в течение многих лет протекает бессимптомно и к моменту проявления клинической симптоматики достаточно выражен. Его ключевыми модифицируемыми факторами риска развития и прогрессирования являются артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия. По данным ЭССЕ-РФ, каждый второй взрослый пациент в РФ имеет гиперхолестеринемию (56,3% среди мужчин, 58,4% среди женщин), каждый четвертый — гипертриглицеридемию (30,8% и 22,8% соответственно), каждый шестой — гиперлипопротеинемию (а) (13,2% и 15,2% соответственно) [2, 3].

Проявления субклинического атеросклероза служат независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска, в том числе и у пациентов с АГ: отсутствие атеросклероза связано с ежегодным риском коронарных событий менее 1%,

субклинический атеросклероз увеличивает риск до 1–3% [4]. Для прогнозирования суммарного фатального 10-летнего риска ССЗ были введены шкалы HeartScore, SCORE [5], шкала риска Американского общества кардиологов [6].

Оценка сердечно-сосудистого риска (ССР), которая базируется на выявлении традиционных факторов риска, обладает высокой прогностической значимостью на популяционном уровне, но в отношении предсказания индивидуального риска оказывается малоинформативной. В последние годы появился целый ряд биологических маркеров (генетических, биохимических, структурных, функциональных), но до сих пор нет единого мнения об их применении в клинико-диагностической практике, их прогностическая значимость не до конца установлена [7–9].

Применение циркулирующих биомаркеров, отражающих различные патофизиологические пути, участвующие в атерогенезе, может привести к улучшению прогнозирования ССР, что свидетельствует

об актуальности поиска неинвазивных биомаркеров атеросклеротического поражения артерий и оценки его выраженности.

Сортилин (SORT1, Gp95, LDLCQ6, NT3, NTR3, Sortilin 1) принадлежит к семейству вакуолярных сортирующих рецепторов типа I (Vps10p) [10], впервые был обнаружен в ходе биохимического скрининга эндочитарных рецепторов в головном мозге человека и одновременно описан как рецептор нейропептидного нейротензина [11].

Белок сортилин состоит из 833 аминокислот, которые складываются в десятилопастный  $\beta$ -пропеллер с внутренним туннелем [11], и является уникальным среди других членов семейства (SorLA, SorCS 1, SorCS 2 и SorCS 3), поскольку он содержит дополнительные функциональные модули, включая домены для межбелкового взаимодействия (домены фибронектина III типа, повторы типа комплемента) или для pH-зависимого высвобождения лигандов в эндосомах (6-лопастной  $\beta$ -пропеллер) [11].

Сортилин кодируется геном SORT1 в области 1p13.3 хромосомы 1. После транскрипции SORT1 переходит на цепь пре-мРНК и далее выходит из ядра и считывается с образованием пресортилин-полипептидной цепи. Превращение пресортилина в его зрелый рецептор происходит в аппарате Гольджи за счет удаления его N-концевого домена с помощью проконвертазы — фурина [13]. Зрелый сортилин состоит из большого N-концевого фрагмента, внеклеточного домена Vps10p и C-концевого цитоплазматического хвоста.

Сортилин широко экспрессируется в центральной нервной системе, особенно в гиппокампе и коре головного мозга, в спинном мозге, скелетных мышцах, яичках, сердце, плаценте, поджелудочной железе, простате и тонком кишечнике [11], в гепатоцитах, дендритных клетках, НК-клетках, макрофагах, микроглии, моноцитах, гладкомышечных клетках сосудов, в Т- и В-лимфоцитах и адипоцитах [14].

Основная часть белка локализуется во внутриклеточных компартаментах — в основном в аппарате Гольджи, плазматической мембране [14], протеасомах, лизосомах, эндосомах.

Сортилин расщепляется протеазой ADAM10 внутриклеточно и на клеточной поверхности с образованием растворимого домена sSortilin [15].

Сортилин выполняет разнообразные клеточные функции: действует как регулятор сортировки белков, таких как кислотная сфингомиелиназа, катепсин D и H, аполипопротеин B100 (apoB 100) и пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), а также участвует в передаче сигналов в качестве корцептора в рецепторных комплексах клеточной поверхности [16, 17].

В дополнение к своим функциям сортировки белка в головном мозге [18] сортилин регулирует липидный обмен и воспаление [19, 20], участвует во многих процессах в зависимости от типа клеток: в развитии болезни Альцгеймера, различных видов рака [21]; ожирения, диабета 2-го типа и других [22, 23].

Последние исследования GWAS (полногеномный поиск ассоциаций, англ. genome-wide association studies, GWAS) привлекли внимание многих исследователей к изучению полиморфизма генов локуса 1p13 в процессах атерогенеза [24]. Локус 1p13, содержащий ген SORT1, кодирующий белок sortilin, связан с уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме [25], ишемической болезнью сердца (ИБС) [26–28] и широким спектром различных сосудистых субфенотипов, включая ранний инфаркт миокарда [29], аневризму брюшного отдела аорты [30], стеноз [31] и кальцификацию коронарных артерий [32, 33].

Эти ассоциации, вероятно, являются следствием повышения уровня ХС ЛПНП, а сортилин участвует в регуляции секреции и клиренса липопротеинов печени [19, 34]. Использование ингибиторов сортилина у мышей с гиперхолестеринемией, а также нокаутирование гена SORT1 у подопытных животных сопровождалось снижением сыровоточных уровней ХС ЛПНП. Кроме того, у сортилин-дефицитных животных отмечалось снижение концентрации триглицеридов в печени и ослабление стеатоза.

Полиморфизм генов 1 хромосомы значительно влияет на плазменные уровни ХС, и недавно обнаруженные разновидности включают CELSR2/PSRC1/SORT1 (rs646776 и rs599838) [24]. Находясь на поверхности клетки, сортилин связывает ряд белков липидных генов, таких как апоВ, ЛПНП и аполипопротеин А-V (apoA-V), чтобы активизировать их эндоцитоз или лизосомную деградацию.

В экспериментальных исследованиях влияния сортилина на липиды получены противоречивые данные. Глобальное удаление сортилина уменьшает секрецию ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени [19, 35] и уменьшает атеросклероз у мышей [20, 36]. Несколько исследований обнаружили связь между сортилином плазмы и различными сердечно-сосудистыми фенотипами, такими как эффективность статинов [37], уровни PCSK9 [34, 37], риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [38] и заболевания периферических артерий [39], но не с ХС ЛПНП [40]. I. Postmus и соавторы (2014) по результатам фармако-генетического метаанализа полногеномного ассоциативного сканирования (ПГАС) 18 596 пациентов выявили, что полиморфизм генов SORT1/

CELSR2/PSRC1 и SLCO1B1 влияет на эффективность и безопасность гиполипидемической терапии [41]. M. Vrablík и соавторы (2012) установили, что полиморфизм генов CELSR2/PSRC1/SORT1 (rs646776 и rs599838), рецепторы ЛПНП и ген PCSK9 не изменяют терапевтический ответ на статины [42]. В еще одном исследовании, связанном с полиморфизмом гена SORT1, группа ученых [43] предположила, что влияние генетических полиморфизмов на уровень липидов может зависеть от возраста пациента: мутантный аллель был значительно сильнее ассоциирован с повышением плазменного уровня генотипа ХС ЛПНП среди молодых людей, чем среди людей старшего возраста [44, 45].

Являясь полилигандным рецептором, сортилин участвует в развитии атеросклероза и через дисрегулярный метаболизм PCSK9. Сортилин является альтернативным рецептором PCSK9 и, в отличие от рецепторов ЛПНП и родственных рецепторов, не чувствителен к индуцированной PCSK9 дегградации. PCSK9 может быть фактором, способствующим связи между сортилином, ApoB 100 и apo(a) [34]. Следовательно, возможно, что комплекс сортилин/PCSK9/ApoB 100/apo(a) образуется в комплексе Гольджи и движется по секреторному пути во время биосинтеза липопротеинов.

Важно отметить, что как сверхэкспрессия сортилина, так и лечение PCSK9 увеличивали внутриклеточную секрецию ApoB 100 и apo(a) [46, 47], поэтому можно предположить, что между двумя рецепторными путями существует некоторая избыточность. Сортилин действует как шаперонный белок, регулирующий движение PCSK9 по секреторному пути [46].

У экспериментальных мышей с гипоекспрессией гена SORT1 плазменные концентрации PCSK9 были снижены, в то время как при гиперэкспрессии SORT1 концентрация PCSK9 в плазме крови повышалась, вызывая снижение экспрессии рецептора ЛПНП и повышение уровня ХС ЛПНП в плазме [34].

Существует связь между уровнями сортилина и секрецией PCSK9 в общей популяции, а лечение статинами увеличивает плазменный PCSK9 и снижает уровень сортилина. Исследование, проведенное японскими учеными у 90 пациентов с ИБС [40] при лечении статинами в течение 8 месяцев, показало снижение уровня сортилина в плазме на  $12 \pm 2,7\%$ . Следовательно, можно предположить, что терапевтическое воздействие на это взаимодействие может модулировать уровни циркулирующего PCSK9 [34, 48]. Таким образом, ингибиторы сортилина являются новым перспективным классом гиполипидемических средств, что нуждается в дальнейшем изучении.

Сортилин влияет на атерогенез независимо от его регуляторной роли в метаболизме липопротеинов. Удаление SORT1 не изменяло уровень ХС в плазме у мышей, но снижало развитие как ранних, так и поздних атеросклеротических поражений. Помимо печени, сортилин также экспрессируется в тканях, которые участвуют в развитии атеросклероза, включая гладкомышечные клетки и макрофаги [20, 33]. Примечательно, что он высвобождается из гладкомышечных клеток в качестве полноразмерного рецептора во внеклеточных везикулах [33], но также высвобождается из тромбоцитов в растворимой форме, включающей весь внеклеточный домен, при активации и дегрануляции [49]. Биологические функции изоформ везикулярных и растворимых рецепторов остаются неизвестными.

Исследования на животных и клетках показывают, что сортилин также оказывает независимое от ХС действие на атеросклероз, где сортилин участвует в воспалении и кальцификации стенки сосуда [20, 33].

Макрофагальный сортилин способствует поглощению ХС ЛПНП переносчиками оттока липидов, образуя пенистые клетки [36], вовлеченные в атерогенез [50]. Иммуномодулирование сортилина посредством образования пенистых 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. Исследования подтверждают влияние сортилина на регуляцию секреции цитокинов при различных иммунных процессах посредством интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и интерферонов I, II, III [51].

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 [52]. Следовательно, сортилин может выступать ключевым регулятором воспалительной реакции, усиливающей атерогенез [20].

Исследование С. Goettsch и соавторов [23, 33] продемонстрировало ранее неизвестную функцию сортилина — прямую роль в эктопической кальци-

фикации, посредством функции переноса тканевой неспецифической щелочной фосфатазы в кальцифицирующие внеклеточные везикулы (матричные везикулы), что приводит к высокой минерализации во внеклеточной среде. Кальцификация сердечно-сосудистой системы коррелирует с факторами ССР [53, 54]. Исследования клинической визуализации также выявили пятнистую кальцификацию как маркер бляшек, склонных вызывать острый коронарный синдром [55]. Кроме того, микрокальцификация увеличивает механическое напряжение на поверхности атеромы с тонкой оболочкой, вовлеченной в разрыв бляшки [56, 57]. Результаты исследования С. Goettsch и соавторов (2018) указывают на то, что сортилин может быть терапевтической мишенью для предотвращения кальцификации/микрокальцификации [23].

Литературные данные о роли сортилина в ранней диагностике ИБС противоречивы и малочисленны. Несколько опубликованных исследований, в которых изучался уровень сортилина в небольших группах пациентов с ИБС, обнаружили либо положительную, либо отрицательную корреляцию [22, 49]. В поперечном исследовании с участием 31 пациента с ИБС и 116 здоровых лиц контрольной группы Т. J. Oh и соавторы (2017) обнаружили более высокие уровни сортилина в плазме крови у пациентов с ИБС [22]. Напротив, исследование К. Ogawa и соавторов (2016) с участием 91 пациента с ИБС и 189 здоровых лиц контрольной группы показало более низкое содержание сортилина в плазме крови у пациентов с ИБС [49]. В обоих исследованиях для выявления сортилина использовался иммуноферментный анализ (ИФА).

P. L. Møller и соавторы (2021), изучив 1173 пациентов с ИБС и разные методики измерения сортилина, обнаружили, что ни один из традиционных факторов риска ИБС, таких как пол, возраст, курение и употребление статинов, не был связан с уровнем сортилина в плазме крови [58]. Кроме того, не было выявлено связи между уровнем циркулирующего сортилина и показателем кальция в коронарных артериях или тяжестью заболевания. Сортилин не улучшил распознавание обструктивной ИБС при добавлении к модели вероятности клинического предварительного тестирования для ИБС. Авторы пришли к выводу, что исследования, использующие различные методологии для измерения циркулирующего сортилина, следует сравнивать с осторожностью. Хорошо известный локус риска SORT1 для ИБС связан с более низкими уровнями сортилина в крови, измеренными с помощью ИФА; однако размеры эффекта слишком малы, чтобы сортилин мог быть полезным биомаркером ИБС в клинических

условиях у пациентов с болью в груди от низкого до среднего риска.

Таким образом, циркулирующий сортилин, действуя одновременно на липидные и нелипидные патогенетические механизмы атерогенеза, может служить его ранним биомаркером, что позволяет признать его одним из основных игроков в различных процессах атерогенеза и потенциальной терапевтической мишенью для коррекции дислипидемии и атеросклероза.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Бойцов С. А., Шальнова С. А., Деев А. Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(1):4–9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510 [Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. Ter Arkh. 2020;92(1):4–9. doi:10.26442/00403660.2020.01.000510. In Russian].
2. Метельская В. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Перова Н. В., Гомыранова М. В., Литинская О. А. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed201619115-23 [Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study). Profilakticheskaya Meditsina = Preventive Medicine. 2016;19(1):15–23. doi:10.17116/profmed201619115-23. In Russian].
3. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines. 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
4. Weisler AM, Traditional risk factors for coronary heart disease. JAMA. 2004;291(3):299–300.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J. 2003;24(11):987–1003.
6. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2935–2959.
7. Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. Clin Chem Lab Med. 2012;50(7):1169–1181.
8. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N et al. Assessing the performance of prediction

- models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–138.
9. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2107–2116.
  10. Trabjerg E, Abu-Asad N, Wan Z, Kartberg F, Christensen S, Rand KD. Investigating the conformational response of the sortilin receptor upon binding endogenous peptide- and protein ligands by HDX-MS. *Structure*. 2019;27(7):1103–1113.e3. doi:10.1016/j.str.2019.04.006
  11. Blondeau N, Béraud-Dufour S, Lebrun P, Hivelin C, Coppola T. Sortilin in glucose homeostasis: from accessory protein to key player? *Front Pharmacol*. 2019;9:1561. doi:10.3389/fphar.2018.01561
  12. Andersen OM, Rudolph IM, Willnow TE. Risk factor SORL1: from genetic association to functional validation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016;132(5):653–665. doi:10.1007/s00401-016-1615-4
  13. Ouyang S, Jia B, Xie W, Yang J, Lv Y. Mechanism underlying the regulation of sortilin expression and its trafficking function. *J Cell Physiol*. 2020;235(12):8958–8971. doi:10.1002/jcp.29818
  14. Zhong LY, Cayabyab FS, Tang CK, Zheng XL, Peng TH, Lv YC. Sortilin: a novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. *Clin Chim Acta*. 2016;460:11–17. doi:10.1016/j.cca.2016.06.013
  15. Strong A, Raeder J. Sortilin as a regulator of lipoprotein metabolism. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(3):211–218. doi:10.1007/s11883-012-0248-x
  16. Nykjaer A, Willnow TE. Sortilin: a receptor to regulate neuronal viability and function. *Trends Neurosci*. 2012;35(4):261–270.
  17. Wahe A, Kasmapour B, Schmaderer C, Liebl D, Sandhoff K, Nykjaer A et al. Golgi-to-phagosome transport of acid sphingomyelinase and prosaposin is mediated by sortilin. *J Cell Sci*. 2010;123(14):2502–2511.
  18. Willnow TE, Petersen CM, Nykjaer A. VPS10P-domain receptors — regulators of neuronal viability and function. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(12):899–909. doi:10.1038/nrg2454
  19. Strong A, Ding Q, Edmondson AC, Millar JS, Sachs KV, Li X et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2807–2816. doi:10.1172/JCI163563
  20. Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, Larsen JV, Palmfeldt J, Falk E et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2014;124(12):5317–5322. doi:10.1172/JCI176002
  21. Kaddai V, Jager J, Gonzalez T, Najem-Lendom R, Bonnafous S, Tran A et al. Involvement of TNF- $\alpha$  in abnormal adipocyte and muscle sortilin expression in obese mice and humans. *Diabetologia*. 2009;52(5):932–940. doi:10.1007/s00125-009-1273-3
  22. Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, Kim KM, Moon JH, Lim S et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):92. doi:10.1186/s12933-017-0568-9
  23. Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(1):19–25. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310292
  24. Kabakova AV, Galyavich AS. Genetic polymorphism and efficiency of lipid-lowering therapy. *Bull Contemporary Clin Med*. 2016;9(3):75–81.
  25. Musunuru K, Strong A, Frank-Kamenetsky M, Lee NE, Ahfeldt T, Sachs KV et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. 2010;466(7307):714–719. doi:10.1038/nature09266
  26. Arvind P, Nair J, Jambunathan S, Kakkar VV, Shanker J. CELSR2-PSRC1- SORT1 gene expression and association with coronary artery disease and plasma lipid levels in an Asian Indian cohort. *J Cardiol*. 2014;64(5):339–346. doi:10.1016/j.jcc.2014.02.012
  27. Van Der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;122(3):433–443. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312086
  28. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovasc Res*. 2018;114(9):1241–1257. doi:10.1093/cvr/cvy084
  29. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardissino D, Mannucci PM et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet*. 2009;41(3):334–341. doi:10.1038/ng.327
  30. Jones GT et al. A sequence variant associated with sortilin-1 (SORT1) on 1p13.3 is independently associated with abdominal aortic aneurysm. *Hum Mol Genet*. 2013;22(14):2941–2947. doi:10.1093/hmg/ddt141
  31. Muendlein A, Geller-Rhomberg S, Saely CH, Winder T, Sonderegger G, Rein P et al. Significant impact of chromosomal locus 1p13.3 on serum LDL cholesterol and on angiographically characterized coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):494–499. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.040
  32. O'Donnell CJ, Kavousi M, Smith AV, Kardina SL, Feitosa MF, Hwang SJ et al. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(25):2855–2864. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974899
  33. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, Iwata H, Pham T, Nykjaer A et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1323–1336. doi:10.1172/JCI80851
  34. Gustafsen S, Kjolbi M, Njegaard M, Mattheisen M, Lundhede J, Buttenschen N et al. The hypercholesterolemia risk gene SORT1 promotes the secretion of PCSK9. *Cell Metab*. 2014;19(2):310–318. doi:10.1016/j.cmet.2013.12.006
  35. Kjolbi M, Andersen OM, Breiderhoff T, Fjervek AV, Pedersen KM, Madsen P et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of liver lipoprotein export. *The Metab Cell*. 2010;12(3):213–223. doi:10.1016/j.cmet.2010.08.006
  36. Patel KM, Strong A, Tohyama J, Jin X, Morales SR, Bilheimer J et al. Macrophage sortilin promotes the absorption of LDL, the formation of foam cells and the development of atherosclerosis. *Circ Res*. 2015;116(5):789–796. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305811
  37. Hu D, Yang Y, Peng DQ. Increased sortilin and its independent effect on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in statin-naive patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017;227:61–65. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.064
  38. Goettsch C, Iwata H, Hutcheson JD, O'Donnell CJ, Chapurlat R, Cook NR et al. Serum sortilin associates with aortic calcification and cardiovascular risk in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37:1005–1011. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308932
  39. Biscetti F, Bonadia N, Santini F, Angelini F, Nardella E, Pitocco D et al. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):5. doi:10.1186/s12933-019-0805-5
  40. Nozue T, Hattori H, Ogawa K, Kujiraoka T, Iwasaki T, Michishita I. Effects of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and sortilin levels in statin-

naive patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(7):848–856. doi:10.5551/jat.33407

41. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, Li X, Warren HR et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun.* 2014;5:5068. doi:10.1038/ncomms6068

42. Vrablik M, Khubachek Ya, Dlouha D, Lanska V, Rynekrova J, Zlatolavek L. Influence of variants within seven candidate genes on the effectiveness of statin treatment. *Physiol Res.* 2012;61(6):609–617. doi:10.33549/physiolres.932341

43. Shirts BH, Hasstedt SJ, Hopkins PN, Hunt SC. Assessment of gene interactions with age in HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides: the effect of SORT1 polymorphism on LDL cholesterol is age dependent. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):139–141. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.008

44. Затеищиков Д. А., Мишушкина Л. О., Чумакова О. С., Евдокимова М. А., Зотова И. В., Сидоренко Б. А. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения. *Кремлевская медицина.* 2014;1:84–91. [Zateishchikov DA, Minushkina LO, Chumakova OS, Evdokimova MA, Zotova IV, Sidorenko BA. Genetic research in cardiology: predicting the risk of adverse outcomes and the problem of personalized treatment. *Kremlin Med.* 2014;1:84–91. In Russian]

45. Kjolby M, Nielsen MS, Petersen CM. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Apr;17(4):496. doi:10.1007/s11883-015-0496-7

46. Clark J, Koschinsky M, Marlys L. Apolipoprotein(a) Secretion is Modulated by Sortilin, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, and Microsomal Triglyceride Transfer Protein. 2019. Electronic Thesis and Dissertation Repository. 6310. URL:https://ir.lib.uwo.ca/etd/6310

47. Coutinho MF, Bourbon M, Prata MJ, Alves S. Sortilin and the risk of cardiovascular diseases. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32(10):793–799. English, Portuguese. doi:10.1016/j.repc.2013.02.006

48. Chen C, Li J, Matye DJ, Wang Y, Li T. Hepatocyte sortilin 1 knockout and treatment with a sortilin 1 inhibitor reduced plasma cholesterol in Western diet-fed mice. *J Lipid Res.* 2019;60(3):539–549. doi:10.1194/jlr.M089789

49. Ogawa K, Ueno T, Iwasaki T, Kujiraoka T, Ishihara M, Kunimoto S et al. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2016;249:110–115. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.041

50. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clin. Chim.* 2013;424:245–252. doi:10.1016/j.cca.2013.06.006

51. 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):2563–2582. doi:10.1016/j.bbamcr.2014.05.014

52. Libby P, Lichtman A, Hansson GK. Immune effector mechanisms involved in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity.* 2013;38(6):1092–1104. doi:10.1016/j.immuni.2013.06.009

53. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation.* 2014;129(1):77–86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003625

54. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, McClelland RL, Wassel CL, Rifkin DE et al. Calcium density of coronary artery

plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA.* 2014;311(3):271–278.

55. Joshi NV, Vesey AT, Williams MC, Shah ASV, Calvert PA, Craighead FHM 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):705–713. doi:10.1016/S0140-6736(13)61754-7

56. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, Cardoso L, Ganatos P, Virmani R et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(40):14678–14683. doi:10.1073/pnas.0606310103

57. Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, Aikawa E, Cardoso L, Weinbaum S. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(26):10741–10746. doi:10.1073/pnas.1308814110

58. Møller PL, Rohde PD, Winther S, Breining P, Nissen L, Nykjaer A et al. Sortilin as a biomarker for cardiovascular disease revisited. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:652584. doi:10.3389/fcvm.2021.652584

#### Информация об авторах

Губарева Ирина Валерьевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России;

Вуколова Юлия Юрьевна — ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО Самарский ГМУ Минздрава России.

#### Author information

Irina V. Gubareva, MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Head, Chair of Internal Diseases, Samara State Medical University; ORCID 000–0003–1881–024x;

Julia Yu. Vukolova, MD, Assistant, Chair of Internal Diseases, Samara State Medical University; ORCID 0000–0002–0844–6870.