

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А.Б., Никитин И.Г.



<https://elibrary.ru/buntn>

РОЛЬ ФУРИНА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ (обзор литературы)

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия

Несмотря на прогресс в области здравоохранения, болезни сердца и сосудов остаются главной причиной смертности в глобальном масштабе. В связи с этим, приоритетной медицинской задачей является выявление и анализ инновационных биологических маркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы. Эти биомаркеры должны способствовать более раннему выявлению патологий сердца, помогать в оценке результативности терапии, а также выступать в качестве прогностических инструментов и критериев для определения степени риска. В представленный обзор литературы вошли 47 источников, включая актуальные экспериментальные и клинические исследования, а также обзорные статьи. Предполагается, что будущие научные и клинические исследования подтвердят целесообразность его использования в качестве вспомогательного лабораторного метода для диагностики и оценки прогноза у пациентов с кардиологическими проблемами. Регуляция уровня и экспрессии фурина может стать перспективным подходом к лечению кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: Сердечно-сосудистые заболевания; атеросклероз; биологический маркер; фурин

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А.Б., Никитин И.Г. Роль фурина при атеросклерозе (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2026; 71 (1): 9-14.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-9-14>

EDN: BUNTCN

Для корреспонденции: Алиева Амина Магомедовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии им. академика Г.И. Сторожакова; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 30.07.2025
Принята в печать 11.12.2025
Опубликовано 25.12.2025

Alieva A.M., Baykova I.E., Sultangalieva A.B., Nikitin I.G.

THE ROLE OF FURIN IN ATHEROSCLEROSIS (literature review)

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russia

Despite advances in healthcare, cardiovascular diseases remain the leading cause of death globally. Therefore, identifying and analyzing innovative biological markers of cardiovascular disease is a medical priority. These biomarkers should facilitate earlier detection of cardiac pathologies, assist in assessing treatment effectiveness, and serve as prognostic tools and risk assessment criteria. This literature review included 47 sources, including relevant experimental and clinical studies, as well as review articles. Future scientific and clinical studies are expected to confirm the feasibility of using furin as an auxiliary laboratory method for diagnosis and prognosis assessment in patients with cardiac problems. Regulating furin levels and expression may be a promising approach to treating cardiovascular pathology.

Key words: Cardiovascular disease; atherosclerosis; biological marker; furin

For citation: Алиева А.М., Байкова И.Е., Султангалиева А.Б., Никитин И.Г. The role of furin in atherosclerosis (literature review). Клиническая Лабораторная Диагностика (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2026; 71 (1): 9-14 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2026-71-1-9-14>

EDN: BUNTCN

For correspondence: Амина М. Алиева, М.Д., Associate Professor of the department of Hospital Therapy named after academician Г.И. Сторожаков; e-mail: amisha_alieva@mail.ru

Information about authors:

Alieva A.M., <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>;
Baykova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-0886-6290>;
Sultangalieva A.B., <https://orcid.org/0009-0008-4194-8486>;
Nikitin I.G., <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Funding. The study had no sponsor support.

Received 30.07.2025

Accepted 11.12.2025

Published 25.12.2025

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой весомую медицинскую, социальную и экономическую проблему во всем мире [1, 2]. Каждый год около 17,5 миллионов людей умирает от ССЗ, преимущественно из-за ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Основной причиной ИБС является атеросклероз, который на ранних стадиях часто проходит бессимптомно [1, 2]. Особую опасность ИБС представляет тем, что у более чем половины пациентов первым проявлением заболевания становится острый инфаркт миокарда (ОИМ) [1–3]. Использование циркулирующих биомаркеров, которые отражают различные патофизиологические механизмы, может значительно повысить точность прогнозирования ССЗ [4–6]. Это подчеркивает важность поиска неинвазивных маркеров для оценки атеросклеротического поражения артерий и определения его степени [4]. Фурин, как сердечно-сосудистый маркер вызывает большой интерес ученых, о чем свидетельствует появление результатов новых и интересных исследований этого биологического вещества [7–11].

Фурин относится к трансмембранным белкам [7–9]. Это первый белок из девяти субтилизиноподобных пропротеинконвертаз, найденных у млекопитающих [10]. Фурин обладает структурным сходством с бактериальным субтилизином (протеолитический фермент, продуцируемый бактериями из рода *Bacillus*) и дрожжевым кексином (подтип субтилизина) [10]. Он экспрессируется практически во всех тканях с относительно низкой специфичностью [11–13]. Фурин катализирует протеолитическое созревание большого количества прогормонов и протеинов в компартментах секреторного пути (эндоплазматическом ретикулуме, аппарате Гольджи и секреторных везикулах) [11–13]. Субстратами фурина являются цитокины, гормоны, факторы роста, а также ферменты, играющие весомую роль в пролиферации клеток, антиапоптозе, иммунных и воспалительных реакциях [11–13]. Фурин участвует в протеолитическом процессинге различных вирусов и бактерий [14, 15]. Аберрантная активность фурина связана с различным спектром патологических процессов, включая кардиоваскулярную патологию, злокачественные новообразования и инфекционные болезни [13, 16, 17]. О важной роли фурина в формировании сердца было высказано еще в 1990-х годах, когда Roebroek A. et al. обнаружили, что полный нокдаун фурина у грызунов обуславливал гибель эмбрионов на 10–11-й день вследствие формирования пороков развития [18].

В настоящее время получены результаты доклинических и клинических работ, продемонстрировавших значимость фурина при нарушениях липидного обмена, атеросклеротических процессах, артериальной гипертензии (АГ), ИБС, сердечной недостаточности (СН) и других ССЗ [13, 19, 20].

ЦЕЛЬ представленного обзора литературы – анализ актуальных исследований, посвященных изучению фурина в качестве нового диагностического и прогностического биологического маркера при атеросклерозе.

Поиск и критерии отбора литературных источников

Нами проведен анализ, охватывающий все значимые публикации по состоянию на 11.11.2025 год.

Использовались базы данных Национальной медицинской библиотеки Соединенных Штатов Америки (PubMed), Российской научной электронной библиотеки, интегрированной с Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) eLibrary.Ru, Российской научной электронной библиотеки, построенной на концепции открытой науки Кибер-Ленинка (cyberleninka.ru). Были задействованы следующие ключевые слова и словосочетания: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, биологический маркер, фурин, cardiovascular diseases, atherosclerosis, biological marker, furin. В наш обзор вошли 47 литературных источников, включая актуальные экспериментальные и клинические исследования, а также обзорные статьи.

Строение и функции человеческого фурина

Фурин синтезируется в виде предшественника с молекулярной массой 104 кДа, состоящего из 794 аминокислотных остатков [7]. Молекулярная масса активного фурина, состоящего из нескольких доменов, равна 98 кДа [7]. Фурин состоит из сигнального пептида, продомена, субтилизиноподобного каталитического домена, среднего Р-домена, богатой цистеином области, трансмембранного спирального домена и цитоплазматического домена [7]. Каждый участок полипептидной цепи выполняет определенную функцию, обуславливающую созревание молекулы фермента и проявление его активности [7].

Фурин кодируется геном FURIN, расположенным на хромосоме 15 [21, 22]. Человеческий ген FURIN состоит из 16 экзонов и кодирует восемь различных вариантов транскриптов, управляемых тремя известными промоторами: P1, P1A и P1B [21, 22]. Фурин локализован в аппарате Гольджи и нуклеоплазме, где он играет ключевую роль в превращении белков и гормонов из их неактивных предшественников в активные формы посредством протеолитического расщепления на специфические аминокислотные остатки [21, 22]. Фурин изначально синтезируется как неактивный протеин, состоящий из 83 аминокислот, который отщепляется, выступая в качестве внутримолекулярного шаперона, способствуя активации фермента и правильному сворачиванию [12]. Фурин участвует в преобразовании порядка 400 субстратов, включая многие белки и гормоны, связанные с сердечно-сосудистой системой [11, 13, 23]. Некоторые из этих субстратов: трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), предшественник мозгового натрийуретического пептида (proBNP), пропротеинконвертаза субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9), пропаратиреоидный гормон, бета-секретаза, фактор фон Виллебранда и матриксная металлопротеиназа 1-го типа (ММР-1, ММП-1) [11–13].

Фурин играет важную роль в развитие сердца [18]. Недостаток фурина в сердце вызывал его аномалии у грызунов [18]. Дефицит фурина в эндотелиальных клетках (ЭК) приводил к дефектам межжелудочковой перегородки, что связано со снижением уровней костного морфогенетического белка 4 (BMP4) и эндотелина-1 (ET-1) [24]. При делеции фурина в кардиомиоцитах был зафиксирован удлиненный интервал PR, что свидетельствует об аномалии сердечной деятельности [13, 23].

Данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению фурина при атеросклерозе

Повышенная экспрессия фурина может приводить к гипертриглицеридемии вследствие того, что расщепляемая им липопротеинлипаза (ЛПЛ) становится менее активной [13, рис.1]. Также рост уровня фурина может активировать созревание ММП-1, которая опосредует расщепление рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что способствует росту концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в крови [13, рис. 1].

Перекрестный анализ, проведенный Fernandez C. et al., в который исследователи включили 4678 человек, установил значимые ассоциации между показателями фурина крови и уровнями ХС-ЛПНП и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-(ХС-ЛПВП) [26]. Лица с самой высокой третильной концентрацией фурина в крови с большей вероятностью имеют более высокие показатели ХС-ЛПНП [27].

Было продемонстрировано, что у грызунов подавление активности фурина профурином снижает уровень ХС-ЛПНП в крови и замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса, а также снижает уровень белка-переносчика фосфолипидов (PLTP) в крови [28, 29]. Ингибирование фурина деканоил-RVKR-СМК подавляет миграционную способность и пролиферацию моноцитов [11].

Продукция фурина повышается при прогрессировании атеросклеротического процесса [13]. В эндотелиальных клетках (ЭК) фурин усиливает созревание и экспрессию ET-1, что приводит к сужению сосудов и их ремоделированию [13]. Фурин принимает активное участие в созревании в ЭК TGF-β1, который усиливает воспаление, дифференцировку фибробластов и отложение внеклеточного матрикса (ВКМ) [13]. Также TGF-β1 способен увеличивать выработку фурина в ЭК [13]. Кроме того, фурин синтезируется активированными тромбоцитами, что приводит к активации TGF-β1 [13]. В гладкомышечных клетках сосудов (ГМКС) фурин принимает участие в переработке активного β-фактора роста нервов (β-NGF), что обуславливает выживание и миграцию клеток [13]. В ГМКС и макрофагах фурин способствует созреванию MMP-1 [13]. MMP-1 усиливает активность MMP-2, которая регулирует миграцию клеток путем стимуляции синтеза S1P и деградации ВКМ [13]. В макрофагах фурин также участвует в созревании молекул, связанных с сигнальным путем Notch [13]. Рост уровня гепсидина вследствие повышенной регуляции фурина уменьшает мобилизацию железа из макрофагов, что приводит к окислительному стрессу, воспалению и развитию атеросклероза [13, рис. 2].

In vitro лечение ингибитором фурина приводило к подавлению миграции моноцитов и макрофагов [30]. *In vivo* введение необратимого ингибитора фурина (α-1-PDX) мышам с гиперлипидемией привело к уменьшению площади атеросклеротического поражения и количества системных воспалительных маркеров [30]. Уровень MMP-2 значительно снижался в аорте мышей, получавших ингибитор фурина [30]. А-1-PDX, вводимый мышам ApoE-/- (генотип, при котором нет функциональных копий гена аполипопротеина E) с повреждением общей сонной артерии, способствовал значимому уменьшению толщины интимы сонной артерии и размера атеросклеротической бляшки, а также снижению активности ГМКС, макрофагов и содержания воспалительных маркеров [30]. Сверхэкспрессия фурина в этой модели привела к значительному увеличению толщины интимальной бляшки на 67 %, что говорит о тесной связи фурина с атеросклерозом [30].

Высокий уровень фурина обнаруживается у людей в атеросклеротических бляшках аорты, сонной и бедренных артерий [31]. Идентифицировано шесть белков, помимо фурина (ангиопоэтин-подобный белок 4 (ANGPTL4), PCSK9, интегрин альфа-V (ITGAV), катепсин В (CTSB), N-ацетилглюказамин-1-фосфаттрансфераза, гамма-субъединица (GNPTG)) с выраженной генетической ко-локализацией при каль-

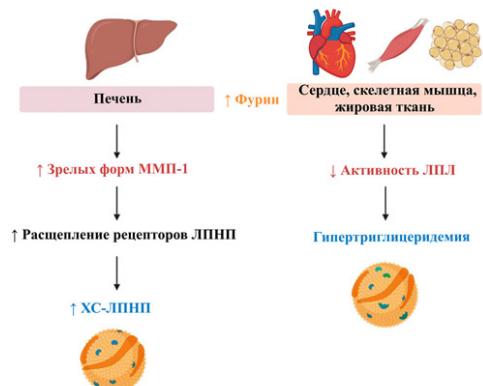


Рис. 1. Потенциальный вклад фурина в дислипидемию

ММП-1 – матриксная металлопротеиназа 1; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПЛ – липопротеинлипаза.

цифицирующем аортальном стенозе у человека [21]. Макрофаги у больных с генотипом A/A rs17514846 (аллель риска ИБС), показали более выраженную экспрессию фурина, чем макрофаги больных с генотипом C/C [22]. В эндофагах больных с генотипом A/A rs17514846 обнаружена повышенная экспрессия фурина, что связано с более высокой концентрацией моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и увеличенной толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии [22].

В проспективном исследовании, проведенном Wang Y. et al., были проанализированы данные 1312 пациентов, госпитализированных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) и ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ) (мужчин 63 %, медиана возраста составила 66 лет, 59 % пациентами с ИМпСТ). В

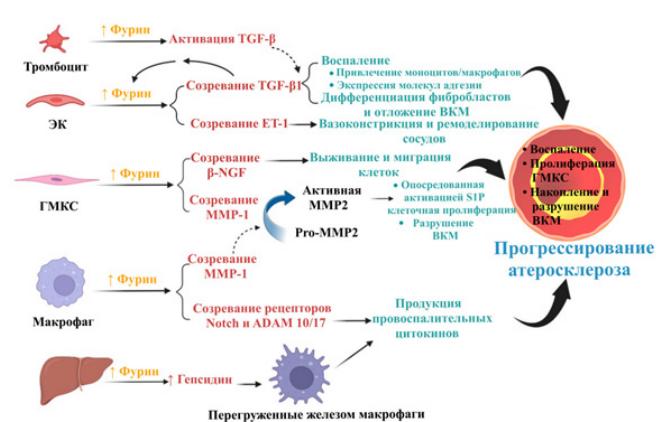


Рис. 2. Функция фурина в прогрессировании атеросклероза.

ЭК – эндотелиальная клетка; ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов; TGF-β1 – трансформирующий фактор роста β1; ET-1 – эндотелин 1; β-NGF – β фактор роста нервов; MMP-1 – матриксная металлопротеиназа 1; ADAM 10/17 – белок, содержащий домены дезинтегрина и металлопротеиназы 10/17; ВКМ – внеклеточный матрикс; MMP2 – матриксная металлопротеиназа 2; S1P – синтезирован-1-фосфат.

течение двух лет наблюдения 117 пациентов умерли, а у 377 пациентов были достигнуты комбинированные конечные точки основных неблагоприятных сердечных событий (ОСС). У пациентов с повышенным уровнем фурина крови был повышен риск ОСС, смертности от всех причин, повторного ИМ и госпитализации по поводу СН (логарифмический ранговый тест, $p < 0,0001$). После корректировки, с учетом клинических факторов риска и установленных маркеров, ассоциация концентраций фурина в крови с риском ОСС, а также сердечно-сосудистой смерти была статистически значимой в верхнем тертиле показателей фурина. В работе ученые продемонстрировали, что фурин обладает аддитивной прогностической значимостью для двухлетних клинических исходов. Обнаружена высокая значимость фурина для прогнозирования как ОСС, так и общей смертности. Таким образом, концентрация фурина крови связана с общей смертностью и повторными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ОИМ независимо от традиционных факторов риска и установленных маркеров [27].

Liu Z. et al. провели когортное исследование для изучения взаимосвязи между фурином и прогнозом при ОИМ. В исследование было включено 1100 пациентов с ОИМ, у которых измерялся уровень фурина в крови. Первичной конечной точкой были крупные неблагоприятные сердечные события (МАСЕ), включающие сердечно-сосудистую смерть (ССС), нефатальный ИМ и нефатальный инсульт. Анализ, проведенный в течение медианного периода наблюдения в 31 месяц, показал, что уровень фурина не был статистически значимо связан с развитием МАСЕ (отношение шансов (OR) 1,01; 95 % доверительный интервал (CI) 0,93–1,06; $p = 0,807$) после коррекции с учетом потенциальных традиционных факторов риска. Однако в полностью скорректированной модели уровень фурина был связан с развитием нефатального ИМ (OR 1,09; 95 % CI 1,01–1,17; $p = 0,022$). Таким образом, более высокие уровни фурина могут быть связаны с более высоким риском повторного нефатального ИМ [32].

В нескольких крупномасштабных генетических исследованиях, ученые обнаружили связь между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в гене FURIN и ИБС (rs17514846, rs8032315, rs8027450, rs4932371 и rs4932373) [33–37]. Согласно данным Yamasaki G. et al. rs17514846 ассоциирован с более высокими показателями фурина в миокарде больных, умерших от ИБС, хотя данный SNP не был связан с выраженностью атеросклероза коронарных артерий [38]. Анализ обогащения путей и наборов генов 9889 пациентов и 11 089 контрольных лиц в семи наборах данных GWAS (полногеномный поиск ассоциаций) по ИБС выявил, что фурин, вероятно, является важным звеном нескольких механизмов развития атеросклероза и ИБС [39]. Sakaue S. et al. обнаружили связь между rs57515981 в гене FURIN и риском нестабильной стенокардии в крупномасштабном GWAS 220 фенотипов у участников в биобанках BBJ, FinnGEN и UKB [40].

Таким образом, многие исследования четко указывают на проатерогенную роль фурина, но есть данные, показавшие противоположные результаты. В работе Chen H. et al., продемонстрировано, что фурин подавляет прогрессирование атеросклероза, способствуя

автофагии макрофагов через сигнальный путь AMPK (5'АМФ-активируемая протеинкиназа)/mTOR (протеинкиназа серин-треониновой специфичности)/ULK1 (серин/треонин-протеинкиназа)/PI3КП (подгруппа семейства ферментов фосфоинозитид-3-киназы), что снижает образование атеросклеротических поражений. На основе этих данных текущие результаты углубляют наше понимание сложности атеросклеротического процесса [41].

Связь фурина с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями

У грызунов с аневризмой грудного отдела аорты (АГА) были обнаружены повышенные показатели фурина [42]. Установлено, что экспрессия фурина регулируется микрорибонуклеиновой кислотой (miRNA)-133а, при этом повышенная активность ее нивелировала выработку фурина и уменьшала прогрессирование АГА [42]. У крыс с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) выявлены значительно более высокие показатели фурина по сравнению с контрольной группой [43]. Индуцирование СН у собак обуславливало выраженное увеличение экспрессии фурина в левом предсердии по сравнению с собаками с нормальными показателями сердца [44].

Vodovar N. et al. определяли концентрации фурина в крови у 683 человек (468 с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью (ОДСН), 169 с некардиальной одышкой и 46 пациентов со стабильной ХСН). При ОДСН было выявлено увеличение активности фурина, уровень фурина был положительно связан с показателями proBNP в крови ($p < 0,001$) [45].

Повышение концентраций MMP-1 и фурина наблюдалось в мононуклеарных клетках пациентов с ожирением [46]. Sward P. et al. обнаружили, что уровень фурина в крови был выше у детей с ожирением по сравнению с детьми с низким и нормальным весом ($p < 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно) [46]. Также были выявлены положительные корреляции между уровнем фурина в крови, общей массой жировой ткани, массой жировой ткани туловища, процентным содержанием жира в организме, концентрациями триглицеридов и провоспалительных маркеров в крови [47].

Исследование Fathy S. et al. (50 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с ССЗ ($n = 25$) и без ССЗ ($n = 25$)) выявило более высокие уровни фурина в крови у пациентов с СД2 с ССЗ по сравнению как со случаями СД2 без ССЗ, так и со здоровыми людьми [48]. Кроме того, фурин продемонстрировал более высокую специфичность по сравнению с BNP (96 % против 84 %, $p = 0,041$) в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 [48].

Fathy S. et al. изучали ассоциации между уровнем фурина в крови и частотой развития СД и смертностью в течение 21,3–21,7 лет наблюдения у 4678 участников популяционного проспективного исследования. Наблюдалась связь между квартилями концентраций фурина на исходном уровне и индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением (АД) и концентрацией глюкозы, инсулина, ХС-ЛПНП и ЛПВП в крови ($p < 0,001$). Уровень фурина оказался предиктором развития СД в будущем после поправки на возраст, пол, ИМТ, систолическое и диастолическое АД, использование антигипертензивной терапии, употребление алкоголя, уровни глюкозы, инсулина и

ХС в крови ($p < 0,001$). Уровень фурина также был независимо связан с риском смертности от всех причин после полной многофакторной корректировки ($p = 0,001$). Таким образом, у лиц с высокой концентрацией фурина в крови наблюдается повышенный риск развития СД и смертности [26].

В настоящее время имеются данные, продемонстрировавшие противоположные результаты указанным выше. Согласно им, при диабете снижение уровня фурина потенциально приводит к инсулинерезистентности за счет замедления созревания инсулинового рецептора [13]. Также падение уровня фурина при диабете способствует ухудшению функции клеточного аппарата β -клеток поджелудочной железы, что приводит к их дисфункции и гибели [13]. Кроме того, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и сигнального пути MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) вследствие снижения уровня фурина потенциально способствует развитию гипертонии [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение новых биологических маркеров может существенно продвинуть раннюю диагностику и оптимизировать терапевтические подходы для кардиологических больных. В современной медицине определение биомаркеров широко используется у онкологических пациентов, в то время как в кардиологии их применение находится на стадии активного развития.

Фурин, на сегодняшний день, представляет интерес как маркер, прежде всего, нарушений липидного обмена и атеросклеротического поражения. Его повышение связано с отрицательным прогнозом в отношении ССЗ. В группе пациентов с СД2 фурин может служить более специфичным маркером в отношении возникновения сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с более традиционным BNP. Также, фурин интересен для исследователей, как потенциальная и возможно более значимая мишень для создания гиполипидемических препаратов, существующих на сегодняшний день (ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9, например, алирекумаба или эволокумаба).

Подводя итог данным, полученным на сегодняшний день в ходе экспериментальных и клинических исследований, посвященных анализу фурина, можно говорить о диагностической и прогностической ценности данного биологического маркера при сердечно-сосудистой патологии. Предварительные результаты также указывают на возможность использования фурина в качестве перспективной терапевтической цели при ССЗ. Воздействие на его экспрессию представляется весьма перспективным направлением для разработки лекарственных препаратов нового поколения, способных повлиять на течение и прогноз кардиоваскулярной патологии. Дальнейшие исследования этого маркера представляют безусловный интерес, как научный, так и имеющий практическую значимость.

ЛИТЕРАТУРА (ПП. 1-2, 4, 8-48 СМ. REFERENCES)

3. Бойцов С.А., Проваторов С.И., Шестова И.И., Никулина Н.Н. Не-

отложные меры в диагностике и лечении хронических форм ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2025; 97(1): 5–10. doi: 10.26442/00403660.2025.01.203125.

5. Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Пинчук Т.В., Шнахова Л.М., Валиев Р.К. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022; 6(1): 5-11. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.
6. Алиева А.М., Резник Е.В., Теплова Н.В., Меликулов А.А., Ахмедова М.Ф., Котикова И.А. и др. МикроРНК-34а при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд в будущее. *Кардиологический вестник*. 2023; 18(1): 14-22. doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801114.
7. Соловьева Н.И., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Москвитина Т.А., Кугаевская Е.В. Фурин как пропротеинконвертаза и его роль в нормальных и патологических биологических процессах. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(6): 609-621. doi: 10.18097/PBMC20166206609.

REFERENCES

- 
1. Deng P., Fu Y., Chen M., Wang D., Si L. Temporal trends in inequalities of the burden of cardiovascular disease across 186 countries and territories. *Int J Equity Health*. 2023; 22(1): 164. doi: 10.1186/s12939-023-01988-2.
 2. Silva S., Fatumo S., Nitsch D. Mendelian randomization studies on coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024; 13(1): 29. doi: 10.1186/s13643-023-02442-8.
 3. Boytsov S.A., Provatorov S.I., Shestova I.I., Nikulina N.N. Emergency measures in the diagnosis and treatment of chronic forms of ischemic heart disease. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2025; 97(1): 5–10. (in Russian) doi: 10.26442/00403660.2025.01.203125.
 4. Wehbe Z., Wehbe M., Al Khatib A., Dakroub A.H., Pintus G., Kobeissy F. et al. Emerging understandings of the role of exosomes in atherosclerosis. *J Cell Physiol*. 2025; 240(1): e31454. doi: 10.1002/jcp.31454.
 5. Alieva A.M., Baykova I.E., Reznik E.V., Pinchuk T.V., Shnakhova L.M., Valiev R.K. et al. Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure. *RMZh. Meditsinsko Obozrenie*. 2022; 6(1): 5-11. (in Russian) doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.
 6. Alieva A.M., Reznik E.V., Teplova N.V., Melikulov A.A., Akhmedova M.F., Kotikova I.A. et al. MicroRNA-34a in cardiovascular disease: a glimpse into the future. *Russian Cardiology Bulletin. [Kardiologicheskiy Vestnik]*. 2023;18(1): 14-22. (in Russian) doi: 10.17116/Cardiobulletin20231801114.
 7. Solovyeva N.I., Gureeva T.A., Timoshenko O.S., Moskvitina T.A., Kugaevskaya E.V. Furin as proprotein convertase and its role in normal and pathological biological processes. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016; 62(6): 609-621. (in Russian) doi: 10.18097/PBMC20166206609.
 8. Zhang Y., Gao X., Bai X., Yao S., Chang Y.Z., Gao G. The emerging role of furin in neurodegenerative and neuropsychiatric diseases. *Transl Neurodegener*. 2022; 11(1): 39. doi: 10.1186/s40035-022-00313-1.
 9. Marafie S.K., Al-Mulla F. An Overview of the Role of Furin in Type 2 Diabetes. *Cells*. 2023; 12(19): 2407. doi: 10.3390/cells12192407.
 10. Ivachtchenko A.V., Khvat A.V., Shkil D.O. Development and Prospects of Furin Inhibitors for Therapeutic Applications. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9199. doi: 10.3390/ijms25179199.
 11. Fry H., Mazidi M., Kartsonaki C., Clarke R., Walters R.G., Chen Z. et al. The Role of Furin and Its Therapeutic Potential in Cardiovascular Disease Risk. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9237. doi: 10.3390/ijms25179237.
 12. Al-Kuraishi H.M., Al-Maayah T.J., Al-Gareeb A.I., Alexiou A., Papadakis M., Saad H.M. et al. The possible role furin and furin inhibitors in endometrial adenocarcinoma: A narrative review. *Cancer Rep (Hoboken)*. 2024;7(1): e1920. doi: 10.1002/cnr2.1920.
 13. Wichaiyo S., Koonyosying P., Morales N.P. Functional Roles of Furin in Cardio-Cerebrovascular Diseases. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2024; 7(3): 570-585. doi: 10.1021/acsptsci.3c00325.
 14. Thomas G., Couture F., Kwiatkowska A. The Path to Therapeutic Furin Inhibitors: From Yeast Pheromones to SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3435. doi: 10.3390/ijms23073435.

15. Holoubek J., Salat J., Matkovic M., Bednar P., Novotny P., Hradilek M. et al. Irreversible furin cleavage site exposure renders immature tick-borne flaviviruses fully infectious. *Nat Commun.* 2025; 16(1): 7491. doi: 10.1038/s41467-025-62750-6.
16. Morgan A.L., Vu M.N., Zhou Y., Lokugamage K.G., Meyers W.M., Alvarado R.E. et al. The furin cleavage site is required for pathogenesis, but not transmission, of SARS-CoV-2. *J Virol.* 2025; 99(7): e0046725. doi: 10.1128/jvi.00467-25.
17. You J., Yu Q., Chen R., Li J., Zhao T., Lu Z. A prognostic model for lung adenocarcinoma based on cuproptosis and disulfidoptosis related genes revealing the key prognostic role of FURIN. *Sci Rep.* 2025; 15(1): 6057. doi: 10.1038/s41598-025-90653-5.
18. Roebroek A.J., Umans L., Pauli I.G., Robertson E.J., van Leuven F., Van de Ven W.J. et al. Failure of ventral closure and axial rotation in embryos lacking the proprotein convertase Furin. *Development.* 1998; 125: 4863-4876. doi: 10.1242/dev.125.24.4863.
19. Tran H.H., Thu A., Wayana A.R., Fuertes A., Gonzalez M., James M. et al. Targeting Corin and Furin in Hypertension and Heart Failure: A New Therapeutic Frontier in Cardiovascular Therapeutics. *Cardiol Rev.* 2025. doi: 10.1097/CRD.0000000000000999.
20. Mazidi M., Wright N., Yao P., Kartsonaki C., Millwood I.Y., Fry H. et al. Plasma Proteomics to Identify Drug Targets for Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82(20): 1906-1920. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.804.
21. Xu D., Lu J., Yang Y., Hu W., Chen J., Xue J. et al. Identifying novel drug targets for calcific aortic valve disease through Mendelian randomization. *Atherosclerosis.* 2025; 402: 119110. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119110.
22. Yang X., Yang W., McVey D.G., Zhao G., Hu J., Poston R.N. et al. FURIN Expression in Vascular Endothelial Cells Is Modulated by a Coronary Artery Disease-Associated Genetic Variant and Influences Monocyte Transendothelial Migration. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(4): e014333. doi: 10.1161/JAHA.119.014333.
23. Osman E.E.A., Rehemtulla A., Neamati N. Why All the Fury over Furin? *J. Med. Chem.* 2022; 65: 2747-2784. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00518.
24. Kim W., Essalmani R., Szumska D., Creemers J.W., Roebroek A.J., D'Orleans-Juste P. et al. Loss of endothelial furin leads to cardiac malformation and early postnatal death. *Mol Cell Biol.* 2012; 32(17): 3382-91. doi: 10.1128/MCB.06331-11.
25. Dupays L., Towers N., Wood S., David A., Stuckey D.J., Mohun T. Furin, a transcriptional target of NKX2-5, has an essential role in heart development and function. *PLoS One.* 2019;14(3): e0212992. doi: 10.1371/journal.pone.0212992.
26. Fernandez C., Rysa J., Almgren P., Nilsson J., Engstrom G., Orho-Melander M. et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med.* 2018;284(4):377-387. doi: 10.1111/joim.12783.
27. Wang Y.K., Tang J.N., Han L., Liu X.D., Shen Y.L., Zhang C.Y. et al. Elevated FURIN levels in predicting mortality and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Metabolism.* 2020; 111: 154323. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154323.
28. Lei X., Basu D., Li Z., Zhang M., Rudic R.D., Jiang X.C. et al. Hepatic overexpression of the prodomain of furin lessens progression of atherosclerosis and reduces vascular remodeling in response to injury. *Atherosclerosis.* 2014; 236(1): 121-30. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.015.
29. Yu Y., Lei X., Jiang H., Li Z., Creemers J.W.M., Zhang M. et al. Prodomain of Furin Promotes Phospholipid Transfer Protein Proteasomal Degradation in Hepatocytes. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 doi: 10.1161/JAHA.118.008526.
30. Yakala G.K., Cabrera-Fuentes H.A., Crespo-Avilan G.E., Rattanasopa C., Burlacu A., George B.L. et al. FURIN Inhibition Reduces Vascular Remodeling and Atherosclerotic Lesion Progression in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(3):387-401. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311903.
31. Turpeinen H., Raitoharju E., Oksanen A., Oksala N., Levula M., Lyytikäinen L.P. et al. Proprotein convertases in human atherosclerotic plaques: the overexpression of FURIN and its substrate cytokines BAFF and APRIL. *Atherosclerosis.* 2011; 219(2): 799-806. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.011.
32. Liu Z.W., Ma Q., Liu J., Li J.W., Chen Y.D. The association between plasma furin and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021; 21(1): 468. doi: 10.1186/s12872-021-02029-y.
33. Nikpay M., Goel A., Won H.H., Hall L.M., Willenborg C., Kanoni S. et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet.* 2015; 47(10): 1121-1130. doi: 10.1038/ng.3396.
34. Temprano-Sagrera G., Siltani C.M., Bone W.P., Martin-Bornez M., Voight B.F., Morrison A.C. et al. Multi-phenotype analyses of hemostatic traits with cardiovascular events reveal novel genetic associations. *J Thromb Haemost.* 2022; 20(6): 1331-1349. doi: 10.1111/jth.15698.
35. Kiiskinen T., Helkkula P., Krebs K., Karjalainen J., Saarentaus E., Mars N. et al. Genetic predictors of lifelong medication-use patterns in cardiometabolic diseases. *Nat Med.* 2023; 29(1): 209-218. doi: 10.1038/s41591-022-02122-5.
36. Matsunaga H., Ito K., Akiyama M., Takahashi A., Koyama S., Nomura S. et al. Transtheinic Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies Identifies Three New Loci and Characterizes Population-Specific Differences for Coronary Artery Disease. *Circ Genom Precis Med.* 2020; 13(3): e002670. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002670.
37. 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.
38. Yamasaki G., Sakurada M., Kitagawa K., Kondo T., Takahashi M., Ueno Y. Effect of FURIN SNP rs17514846 on coronary atherosclerosis in human cardiac specimens: An autopsy study of 106 cases. *Leg Med (Tokyo).* 2022; 55:102006. doi: 10.1016/j.legmed.2021.102006.
39. Ghosh S., Vivar J., Nelson C.P., Willenborg C., Segre A.V., Mäkinen V.P. et al. Systems Genetics Analysis of Genome-Wide Association Study Reveals Novel Associations Between Key Biological Processes and Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(7): 1712-22. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305513.
40. Sakaue S., Kanai M., Tanigawa Y., Karjalainen J., Kurki M., Koshiba S. et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021; 53(10): 1415-1424. doi: 10.1038/s41588-021-00931-x.
41. Chen H., Zhang L., Mi S., Wang H., Wang C., Jia W. et al. FURIN suppresses the progression of atherosclerosis by promoting macrophage autophagy. *FASEB J.* 2023; 37(5): e22933. doi: 10.1096/fj.202201762RR.
42. Akerman A.W., Collins E.N., Peterson A.R., Collins L.B., Harrison J.K., DeVaughn A. et al. miR-133a Replacement Attenuates Thoracic Aortic Aneurysm in Mice. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10(16): e019862. doi: 10.1161/JAHA.120.019862.
43. Khouri E.E., Knaney Y., Fokra A., Kinaneh S., Azzam Z., Heyman S.N. et al. Pulmonary, cardiac and renal distribution of ACE2, furin, TMPRSS2 and ADAM17 in rats with heart failure: Potential implication for COVID-19 disease. *J Cell Mol Med.* 2021; 25(8): 3840-3855. doi: 10.1111/jcmm.16310.
44. Ichiki T., Boerigter G., Huntley B.K., Sangeralingham S.J., McKie P.M., Harty G.J. et al. Differential expression of the pro-natriuretic peptide convertases corin and furin in experimental heart failure and atrial fibrosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013; 304(2): R102-9. doi: 10.1152/ajpregu.00233.2012.
45. Vodovar N., Seronde M.F., Laribi S., Gayat E., Lassus J., Boukef R. et al. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2014; 35(48): 3434-41. doi: 10.1093/eurheartj/ehu314.
46. Kappert K., Meyborg H., Fritzsche J., Urban D., Krüger J., Wellnhofer E. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 3 promotes adipose tissue-driven macrophage chemotaxis and is increased in obesity. *PLoS One.* 2013; 8(8): e70542. doi: 10.1371/journal.pone.0070542.
47. Swärd P., Rosengren B.E., Jephsson L., Karlsson M.K. Association between circulating furin levels, obesity and pro-inflammatory markers in children. *Acta Paediatr.* 2021; 110(6): 1863-1868. doi: 10.1111/apa.15774.
48. Fathy S.A., Abdel Hamid F.F., Zabut B.M., Jamee A.F., Ali M.A., Abu Mustafa A.M. Diagnostic utility of BNP, corin and furin as biomarkers for cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients. *Biomarkers.* 2015; 20(6-7): 460-9. doi: 10.3109/1354750X.2015.1093032.