


Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Анализ спектра мутаций гена рецептора низкой плотности (*LDLR*) при семейной гиперхолестеринемии в России

В.Б. Васильев , Ф.М. Захарова, Т.Ю. Богословская, М.Ю. Мандельштам


Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
 vadim@biokemis.ru


Аннотация. Семейная гиперхолестеринемия – распространенное во всем мире наследственное заболевание человека, при котором чаще всего дефекты обнаруживаются в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*). Цель работы – систематизировать знания о мутациях гена *LDLR* в России. Проведен анализ литературы по предмету исследования, составлены сводные таблицы, показывающие встречаемость мутаций в отдельных регионах, и определены часто встречающиеся мутации. Более трети (80 из 203, т. е. 39.4 %) патогенных или вероятно патогенных мутаций представлены вариантами, специфичными для России и не встречающимися в других странах. Наибольшее количество вариантов охарактеризовано в крупных городах: Москве (130 патогенных мутаций), Санкт-Петербурге (50), Новосибирске (34) и Петрозаводске (19), тогда как регионы охарактеризованы гораздо хуже. Подавляющее число патогенных мутаций (142 из 203, или 70 %) найдено в единичных семьях, и только 61 вид мутаций встречался в двух или в нескольких родословных. Лишь 5 видов мутаций были найдены не менее чем в 10 семьях. Как и везде в мире, в России в гене *LDLR* преобладают миссенс-мутации, но особенным национальным своеобразием характеризуются мутации типа сдвига рамки считывания: из 27 найденных вариантов 19 (70 %) специфичны для России. Наивысшее число мутаций в гене *LDLR* в российской популяции обнаружено в четвертом и девятом экзонах. Это определяется тем, что четвертый и девятый экзоны являются самыми протяженными в гене и кодируют функционально важные участки белка, что обуславливает повышенную плотность патогенных мутаций в расчете на один нуклеотид длины именно в этих экзонах. Российская популяция имеет наибольшее число совпадающих мутаций с популяциями Польши, Чешской Республики, Нидерландов и Италии. Внедрение методов таргетного секвенирования существенно ускорило характеристику мутационного спектра при семейной гиперхолестеринемии, но из-за отсутствия систематических исследований в регионах большинство видов мутаций в России, вероятнее всего, еще не описано.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; рецептор липопротеинов низкой плотности; мутации.

Для цитирования: Васильев В.Б., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю., Мандельштам М.Ю. Анализ спектра мутаций гена рецептора низкой плотности (*LDLR*) при семейной гиперхолестеринемии в России. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(3):319-326. DOI 10.18699/VJGB-22-38

Analysis of the low density lipoprotein receptor gene (*LDLR*) mutation spectrum in Russian familial hypercholesterolemia

V.B. Vasilyev , F.M. Zakharova, T.Yu. Bogoslovskaya, M.Yu. Mandelshtam

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia
 vadim@biokemis.ru

Abstract. Familial hypercholesterolemia (FH) is a very common human hereditary disease in Russia and in the whole world with most of mutations localized in the gene coding for the low density lipoprotein receptor (*LDLR*). The object of this review is to systematize the knowledge about *LDLR* mutations in Russia. With this aim we analyzed all available literature on the subject and tabulated the data. More than 1/3 (80 out of 203, i. e. 39.4 %) of all mutations reported from Russia were not described in other populations. To date, most *LDLR* gene mutations have been characterized in large cities: Moscow (130 entries), Saint Petersburg (50 entries), Novosibirsk (34 mutations) and Petrozavodsk (19 mutations). Other regions are poorly studied. The majority of pathogenic mutations (142 out of 203 reported here or 70 %) were revealed in single pedigrees; 61 variants of mutations were described in two or more genealogies; only 5 mutations were found in 10 or more families. As everywhere, missense mutations prevail among all types of nucleotide substitutions in *LDLR*, but the highest national specificity is imparted by frameshift mutations: out of 27 variants reported, 19 (or 70 %) are specific for Russia. The most abundant in mutations are exons 4 and 9 of the gene due to their largest size and higher occurrence of mutations in them. Poland,

the Czech Republic, Italy and the Netherlands share the highest number of mutations with the Russian population. Target sequencing significantly accelerates the characterization of mutation spectra in FH, but due to the absence of systematic investigations in the regions, one may suggest that most of *LDLR* mutations in the Russian population have not been described yet.

Key words: familial hypercholesterolemia; low density lipoprotein receptor gene; mutations.

For citation: Vasilyev V.B., Zakharova F.M., Bogoslovskaya T.Yu., Mandelshtam M.Yu. Analysis of the low density lipoprotein receptor gene (*LDLR*) mutation spectrum in Russian familial hypercholesterolemia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(3):319-326. DOI 10.18699/VJGB-22-38

Введение

Термин «семейная гиперхолестеринемия» (СГ) обычно используют для обозначения моногенных болезней, вызванных мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) (OMIM 606945), в гене аполипопротеина В (*APOB*) (OMIM 107730), в гене *PCSK9* (OMIM 607786), в гене адапторного белка для рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛНП) *LDLRAP1* (OMIM 605747) и некоторых минорных генов, таких как *STAP1*, *APOE*, *LIPA*, или в генах переносчиков стеролов – стеролинах *ABCG5/ABCG8* (Defesche et al., 2017; Berberich, Hegele, 2019). При этом 80–85 % случаев СГ обусловлены мутациями в гене рецептора ЛНП. Мутации в гене аполипопротеина В ответственны за 5–10 % случаев СГ. Самыми редкими являются мутации в гене *PCSK9* и в гене адапторного белка для рецептора ЛНП, встречающиеся не более чем у 1 % пациентов с СГ.

Ранее считалось, что гетерозиготная СГ встречается у одного человека из 500 обследованных в популяции, но, согласно имеющимся сегодня данным, это происходит гораздо чаще. Обследование 69 106 пациентов в Дании, которым был поставлен диагноз СГ на основе рекомендаций голландской сети липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN), определило, что заболевание встречается у них с частотой 1:219 (Benn et al., 2012). В России частота СГ может быть еще выше и составлять 1:148 (Ershova et al., 2017). Однако в этом случае учитывались случаи не только строго доказанной (definite), но и вероятной (probable) СГ. Подобная частота позволяет относить СГ к наиболее распространенным моногенным заболеваниям человека.

В базе данных ClinVar (Landrum et al., 2016) уже в 2018 г. фигурировало 4973 варианта гена *LDLR* (Iacocca et al., 2018), ассоциированных с заболеванием СГ, из которых 2351 вариант был классифицирован как патогенный, а 1525 – как вероятно патогенные. Остальные рассматривались как доброкачественные варианты или варианты неопределенного клинического значения. История исследования СГ в России недавно была рассмотрена в обзорах (Vasilyev et al., 2020; Meshkov et al., 2021a). Большинство мутаций, ведущих к СГ, как и ожидалось, обнаружено в гене *LDLR*, 187 патогенных или условно патогенных вариантов которого были определены в России (Meshkov et al., 2021a), из их числа 67 не были описаны в других популяциях мира. Несколько позже на основе таргетного секвенирования генов, вовлеченных в генез заболевания, была опубликована важная статья по генетике СГ в Санкт-Петербурге (Migoshnikova et al., 2021), в результате чего в петербургской популяции обнаружены 23 варианта последовательности гена *LDLR*, большинство из которых ранее

в этой популяции не были известны (Mandelshtam et al., 1993; Татищева и др., 2001; Zakharova et al., 2005; Захарова и др., 2007; Vasilyev et al., 2020). Лишь в последнее время появились публикации по изучению мутаций в регионах страны (Meshkov et al., 2021b). Новые статьи объясняют необходимость постоянного пересмотра таблиц мутаций гена *LDLR* в России (Meshkov et al., 2021a), что определяет, с нашей точки зрения, актуальность данного обзора: в нем упоминается уже 203 патогенных или вероятно патогенных варианта этого гена.

Методы

Проанализировав всю доступную литературу, в которой упоминались мутации гена *LDLR* в российской популяции, мы составили сводную таблицу, существенно расширяющую знания о спектре мутаций в России по сравнению с предыдущими работами (Mandelshtam et al., 1993, 1998; Мандельштам и др., 1998; Chakir et al., 1998a, b; Захарова и др., 2001, 2007; Крапивнер и др., 2001; Мандельштам, Масленников, 2001; Татищева и др., 2001; Мешков и др., 2004, 2009; Zakharova et al., 2005; Воевода и др., 2008; Комарова и др., 2013a, б; Komarova et al., 2013; Корнева и др., 2013–2017; Korneva et al., 2017; Шахтшнейдер и др., 2017, 2019; Averkova et al., 2018; Shakhshneider et al., 2019, 2021; Semenova et al., 2020; Meshkov et al., 2021a, б) (Приложение)¹.

Под понятием мутация мы понимаем все редкие варианты гена, не являющиеся широко распространенными полиморфизмами и потенциально способные вызвать заболевание, включая варианты, патогенность которых доказана или весьма вероятна. Синонимичные замены в этом обзоре не рассматриваются, их перечень дан в статье (Vasilyev et al., 2020).

Результаты и обсуждение

В мире описано, как уже упоминалось (Iacocca et al., 2018), более 4900 вариантов гена *LDLR*. В настоящем обзоре сообщается о 203 патогенных или вероятно патогенных мутациях этого гена в России (см. Приложение). Однако это разнообразие, по-видимому, далеко не полностью исчерпывает вариабельность гена рецептора в российской популяции, поскольку методы полногеномного секвенирования стали применяться относительно недавно и систематического изучения генетики заболевания во всех регионах страны не проводилось. Исследования проводили преимущественно в крупных городах (рис. 1). При этом почти все выявленные мутации специфичны для каждого из этих городов, и существенно меньшее коли-

¹ Приложение см. по адресу:
<http://www.bionet.nsc.ru/vogis/download/pict-2022-26/appx7.pdf>

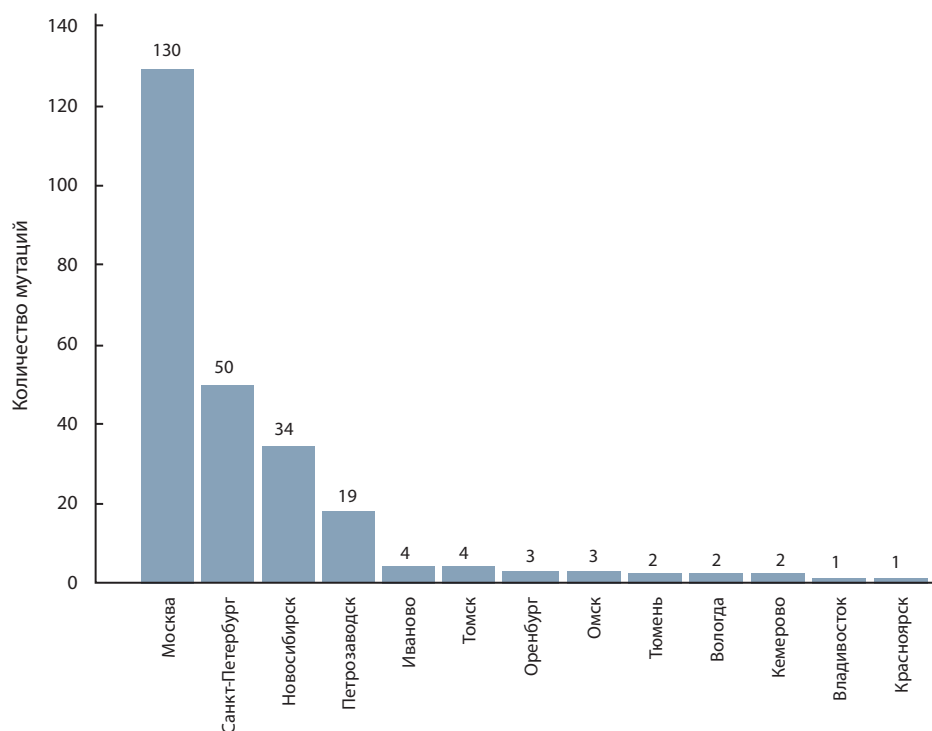


Рис. 1. Количество патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *LDLR*, обнаруженных в городах России с обследованными популяциями (без учета часто встречающихся полиморфизмов и доброкачественных вариантов).

Таблица 1. Анализ спектра патогенных и вероятно патогенных вариантов гена *LDLR* в России и в мире

Тип мутаций	Найденные патогенные варианты, число (%)			Доля мутаций этого вида в мире, %	
	Общее количество	Специфичные для России	Общие с другими популяциями мира	Defesche et al., 2017	Chora et al., 2018
Крупные делеции	10 (5)	6 (60)	4 (40)	8–10	9
Мутации сайтов сплайсинга	18 (9)	8 (44)	10 (56)	8–10	9
Делеции и инсерции в рамке считывания	7 (3.5)	2 (29)	5 (71)	15–20	4
Мутации со сдвигом рамки считывания	27 (13.5)	19 (70)	8 (30)		18
Нонсенс-мутации	20 (10)	2 (10)	18 (90)	12–15	9
Миссенс-мутации	121 (59)	43 (35)	78 (65)	40–50	46
Регуляторные мутации	Не найдены	–	–	Нет данных	2
Синонимичные замены	Не учитывались	–	–	Нет данных	1
Интронные мутации	Не учитывались	–	–	Нет данных	2
Итого	203 (100)	80 (39.4)	123 (60.6)		100

чество мутаций являются общими с другими регионами. Так, максимальное количество патогенных или вероятно патогенных вариантов в России (101) найдено только в Москве (Крапивнер и др., 2001; Мешков и др., 2004, 2009; Averkova et al., 2018; Semenova et al., 2020; Meshkov et al., 2021a), 35 вариантов найдены только в Санкт-Петербурге (Mandelshtam et al., 1993; Захарова и др., 2001, 2007; Татищева и др., 2001; Zakharova et al., 2005), 23 – только

в Новосибирске (Воевода и др., 2008; Шахтшнейдер и др., 2017, 2019; Shakhtschneider et al., 2019), 11 – только в Петрозаводске (Комарова и др., 2013а, б; Komarova et al., 2013; Корнева и др., 2013, 2014, 2017; Korneva et al., 2017), 33 – в других регионах или в нескольких регионах одновременно (Meshkov et al., 2021b).

В настоящее время в России можно констатировать большое разнообразие мутаций, из которых свыше трети

Таблица 2. Патогенные варианты в гене *LDLR*, обнаруженные у пациентов с СГ из российской популяции в 10 семьях и более

Нуклеотидная замена по референсной последовательности NM_000527.5 (<i>LDLR</i>)	Предсказанное изменение в белке	Число семей	Номер замены по dbSNP	Популяции в России	Литературный источник для России	Другие страны мира
c.478T > G	p.(Cys160Gly)	10	rs879254540	Санкт-Петербург, Новосибирск, Москва	Chakir et al., 1998a; Мандельштам, Масленников, 2001; Мешков и др., 2004, 2009; Meshkov et al., 2021a	Нет
c.654_656delTTGG	p.(Gly219del)	14	rs121908027	Санкт-Петербург, Новосибирск, Москва	Mandelstam et al., 1998; Мандельштам, Масленников, 2001; Zakharova et al., 2005; Захарова и др., 2007; Meshkov et al., 2021a	Чешская Республика, Германия, Великобритания, Израиль, Нидерланды, Польша, ЮАР, США, в основном у евреев-ашкенази
c.986G > A	p.(Cys329Tyr)	13	rs761954844	Санкт-Петербург, Новосибирск, Москва, Петрозаводск	Zakharova et al., 2005; Захарова и др., 2007; Shakhtshneider et al., 2019; Semenova et al., 2020; Meshkov et al., 2021a, b; Miroshnikova et al., 2021	Канада, Китай, Чешская Республика, Филиппины, Польша, Тайвань, Нидерланды
c.1202T > A	p.(Leu401His)	33	rs121908038	Санкт-Петербург, Новосибирск, Москва, Красноярск, Петрозаводск	Zakharova et al., 2005; Shakhtshneider et al., 2019; Meshkov et al., 2021a, b; Miroshnikova et al., 2021	Финляндия, Нидерланды, Бразилия, Мексика, Норвегия
c.1775G > A	p.(Gly592Glu)	43	rs137929307	Санкт-Петербург, Новосибирск, Москва	Захарова и др., 2001, 2007; Воевода и др., 2008; Semenova et al., 2020; Meshkov et al., 2021a, b	Австрия, Бельгия, Бразилия, Греция, Канада, Германия, Чешская Республика, Италия, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Испания, США и др.

Таблица 3. Встречаемость российских мутаций гена *LDLR* в других странах

Страна	Количество видов мутаций	Источник информации	Общие с Россией мутации
Польша	99	Chmara et al., 2010	19
Чешская Республика	129	Tichý et al., 2012; Chora et al., 2018	23
Нидерланды	306	Fouchier et al., 2005; Chora et al., 2018	36
Испания	205	Mozas et al., 2004; Chora et al., 2018	12
Италия	251	Bertolini et al., 2013; Pirillo et al., 2017; Chora et al., 2018	28

(39.4 %) специфичны для страны и нигде в мире до сих пор не найдены (табл. 1). Распределение мутаций по типам в России очень похоже на таковое в мире (см. табл. 1).

Из анализа табл. 1 следует, что заниженное количество протяженных делеций связано с тем, что таргетное секвенирование в России применяется недавно и целенаправленный поиск крупномасштабных перестроек гена не проводился: исследователи фокусировали внимание на скрининге экзонов, что определило несколько большую долю миссенс-мутаций, чем в мире в целом. Относительно недавно (Shakhtschneider et al., 2021) стали искать протяженные делеции в гене *LDLR* у тех пациентов с СГ, у которых высокопроизводительное таргетное секвенирование не выявило значимых мутаций в панели из 43 генов липидного обмена. Для этого использовали метод мультиплексной лигазо-зависимой полимеразной цепной реакции (multiplex ligase-dependent probe amplification, MLPA), который позволил в изученной выборке из 80 пациентов с СГ обнаружить две делеции гена *LDLR*.

Немногие варианты гена *LDLR* встречаются в нескольких семьях, в основном же преобладают уникальные мутации. В России патогенные мутации также преимущественно обнаруживаются в единичных семьях (142 из 203, или 70 %), и только 61 вид мутаций встречался в двух семьях или в нескольких родословных. В мире наибольшее число мутаций описано в четвертом экзоне гена, что связано не только с тем, что это крупнейший экзон в гене *LDLR*, но и с тем, что плотность мутаций в расчете на один нуклеотид в нем самая высокая и составляет 0.882 варианта на нуклеотид (Choga et al., 2018). Именно в этом экзоне обнаружено наибольшее число функционально охарактеризованных мутаций, и почти все имеют патогенный эффект. Наше исследование показало, что в российской популяции наибольшее число мутаций в гене

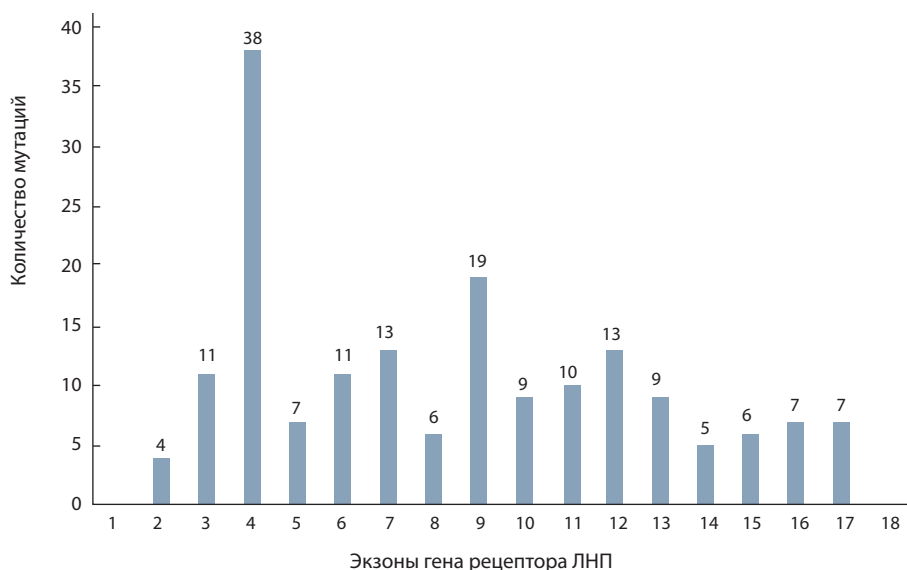


Рис. 2. Распределение патогенных и вероятно патогенных вариантов по экзонам в гене рецептора ЛНП у пациентов с СГ в России.

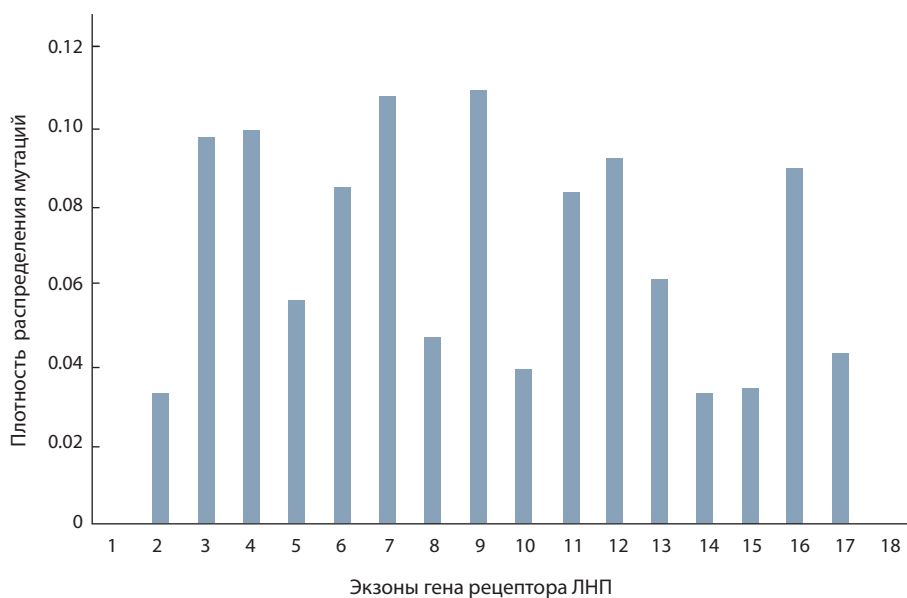


Рис. 3. Плотность распределения патогенных и вероятно патогенных мутаций в экзонах гена рецептора ЛНП в расчете на один нуклеотид у пациентов с СГ в России.

LDLR локализуется в самых крупных экзонах – четвертом и девятом (рис. 2). Учитывая доступные на сегодня сведения, следует заключить, что, по нашим данным, наивысшая плотность мутаций в расчете на один нуклеотид экзона (рис. 3) определяется в девятом, а не в четвертом экзоне, как в мировых базах данных (Choga et al., 2018).

К настоящему времени лишь пять патогенных вариантов гена *LDLR* в России можно отнести к мажорным, которые обнаружены в 10 семьях или более (табл. 2). Из них только один вариант специфичен для России, а остальные широко распространены в мире.

Наибольшее сходство в спектре мутаций в гене *LDLR* в России наблюдается с Польшей, Чешской Республикой, Нидерландами, Испанией и Италией, что отчасти определяется тем, что эти популяции максимально полно охарактеризованы (табл. 3). Это сходство, вероятно, обусловлено наличием широко распространенных в мире мутаций белой расы, а не миграцией или эффектом основателя.

Заключение

Таким образом, успех дальнейшего изучения мутационного спектра гена *LDLR* будет определяться, по нашему мнению, двумя факторами, один из которых – создание полного регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией в стране, а второй – внедрение таргетного секвенирования в широкую практику лабораторий.

Список литературы / References

- Воевода М.И., Куликов И.В., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., Пилипенко И.В., Терещенко И.П., Кобзев Е.Ф., Ромащенко А.Г., Никитин Ю.П. Спектр мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности в российской популяции. *Генетика*. 2008;44(10):1374-1378.
- [Voevoda M.I., Kulikov I.V., Shakhshneider E.V., Maksimov V.N., Pilipenko I.V., Tereschenko I.P., Kobzev E.F., Romaschenko A.G., Nikitin Yu.P. The spectrum of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in the Russian population. *Russ. J. Genet*. 2008;44(10):1191-1194. DOI 10.1134/S1022795408100074.]
- Захарова Ф.М., Голубков В.И., Мандельштам М.Ю., Липовецкий Б.М., Гайцхоки В.С. Идентификация новой миссенс-мутации G571E, новой молчащей мутации H229H, nonsense-мутации C74X и четырех однонуклеотидных полиморфизмов в гене рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Санкт-Петербурге. *Биоорганическая химия*. 2001;27(5):393-396.
- [Zakharova F.M., Golubkov V.I., Mandelshtam M.Yu., Lipovetskiy B.M., Gaitskhoki V.S. Identification of novel missense mutation G571E, novel silent mutation H229H, nonsense mutation C74X, and four single nucleotide polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia from St. Petersburg. *Russ. J. Bioorg. Chem*. 2001;27:349-351. DOI 10.1023/a:1012300632671.]
- Захарова Ф.М., Татищева Ю.А., Голубков В.И., Липовецкий Б.М., Константинов В.О., Денисенко А.Д., Фаергеман О., Васильев В.Б., Мандельштам М.Ю. Семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге: разнообразие мутаций свидетельствует об отсутствии выраженного эффекта основателя. *Генетика*. 2007;43(9):1255-1262.
- [Zakharova F.M., Tatischeva Yu.A., Golubkov V.I., Lipovetsky B.M., Konstantinov V.O., Denisenko A.D., Faergeman O., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Yu. Familial hypercholesterolemia in St. Petersburg: diversity of mutations argues against a strong founder effect. *Russ. J. Genet*. 2007;43(9):1046-1052. DOI 10.1134/S1022795407090116.]
- Комарова Т.Ю., Головина А.С., Грудинина Н.А., Захарова Ф.М., Корнева В.А., Липовецкий Б.М., Серебренникова М.П., Константинов В.О., Васильев В.Б., Мандельштам М.Ю. Новые мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией из Петрозаводска. *Генетика*. 2013а;49(6):772-776.
- [Komarova T.Yu., Golovina A.S., Grudinina N.A., Zakharova F.M., Korneva V.A., Lipovetsky B.M., Serebrenitskaya M.P., Konstantinov V.O., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Yu. New mutations in low-density lipoprotein receptor gene in familial hypercholesterolemia patients from Petrozavodsk. *Russ. J. Genet*. 2013а;49(6):673-676. DOI 10.1134/S1022795413040066.]
- Комарова Т.Ю., Головина А.С., Грудинина Н.А., Захарова Ф.М., Корнева В.А., Липовецкий Б.М., Серебренникова М.П., Константинов В.О., Васильев В.Б., Мандельштам М.Ю. «Финские» мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности – редкая причина семейной гиперхолестеринемии в Санкт-Петербурге и в Петрозаводске. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2013б;155(3):359-362.
- [Komarova T.Yu., Golovina A.S., Grudinina N.A., Zakharova F.M., Korneva V.A., Lipovetskiy B.M., Serebrenitskaya M.P., Konstantinov V.O., Vasilyev V.B., Mandelshtam M.Yu. "Finnish" mutations
- in LDL receptor gene: a rare cause of familial hypercholesterolemia in St. Petersburg and Petrozavodsk. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2013б;155(3):380-383. DOI 10.1007/s10517-013-2159-4.]
- Корнева В.А., Богословская Т.Ю., Кузнецова Т.Ю., Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Семейная гиперхолестеринемия, обусловленная новой мутацией гена рецептора липопротеинов низкой плотности человека. *Клин. медицина*. 2014;92(7):49-53.
- [Korneva V.A., Bogoslovskaya T.Yu., Kuznetsova T.Yu., Mandelshtam M.Yu., Vasiliev V.B. Familial hypercholesterolemia due to a new mutation in the low density lipoprotein receptor gene. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2014;92(7):49-53. (in Russian)]
- Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богословская Т.Ю., Муртазина Р.З., Дидио А.В., Серебренникова М.П., Константинов В.О., Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Клинический пример пациента с семейной гиперхолестеринемией, вызванной новой мутацией с.1859G>C (p.W620S) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(6):52-53. DOI 10.15829/1728-8800-2015-6-52-53.
- [Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Bogoslovskaya T.Yu., Murtazina R.Z., Didio A.V., Serebrenitskaya M.P., Konstantinov V.O., Mandelshtam M.Yu., Vasilyev V.B. Clinical case of a patient with family hypercholesterolemia caused by mutation c.1859G>C (p.W620S) in the gene of human low density lipoproteins receptor. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(6):52-53. DOI 10.15829/1728-8800-2015-6-52-53. (in Russian)]
- Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Богословская Т.Ю., Муртазина Р.З., Дидио А.В., Серебренникова М.П., Константинов В.О., Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Современные возможности диагностики семейной гиперхолестеринемии до появления клинических проявлений атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;1:22-32.
- [Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Bogoslovskaya T.Yu., Murtazina R.Z., Didio A.V., Serebrenitskaya M.P., Konstantinov V.O., Mandelshtam M.Yu., Vasilyev V.B. Modern diagnostic abilities of familial hypercholesterolemia before clinical features of atherosclerosis appearance. *Atherosclerosis i Dislipidemii = Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;1:22-32. (in Russian)]
- Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Комарова Т.Ю., Головина А.С., Мандельштам М.Ю., Константинов В.О., Васильев В.Б. Случай семейной гиперхолестеринемии, вызванный новой мутацией p.FsS65:D129X в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека. *Кардиология*. 2013;53(5):50-54.
- [Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Komarova T.Yu., Golovina A.S., Mandelshtam M.Yu., Konstantinov V.O., Vasilyev V.B. A case of familial hypercholesterolemia caused by a novel mutation p. FsS65:D129X of human low density lipoprotein receptor gene. *Kardiologiya = Cardiology*. 2013;53(5):50-54. (in Russian)]
- Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Муртазина Р.З., Дидио А.В., Богословская Т.Ю., Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Семейная гиперхолестеринемия, вызванная новой мутацией с.1327 T>C (p.W433R) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека. *Кардиология*. 2017;57(2):12-16. DOI 10.18565/cardio.2017.2.12-16.
- [Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Murtazina R.Z., Didio A.V., Bogoslovskaya T.Yu., Mandelshtam M.Yu., Vasilyev V.B. The familial hypercholesterolemia caused by a novel human low density lipoprotein receptor gene mutation c.1327 T>C (p.W433R). *Kardiologiya = Cardiology*. 2017;57(2):12-16. DOI 10.18565/cardio.2017.2.12-16. (in Russian)]
- Крапивнер С.Р., Малышев П.П., Полтараус А.Б., Кухарчук В.В., Бочков В.Н. Случай семейной гиперхолестеринемии, вызванный новой мутацией D461Y в гене рецептора липопротеидов низкой плотности. *Кардиология*. 2001;41(1):92-94.
- [Krapivner S.R., Malyshev P.P., Poltaraus A.B., Kukharchuk V.V., Bochkov V.N. A case of familial hypercholesterolemia caused by a novel mutation D461Y in the low density lipoprotein receptor gene. *Kardiologiya = Cardiology*. 2001;41(1):92-94. (in Russian)]

- Мандельштам М.Ю., Голубков В.И., Шур Ю.А., Липовецкий Б.М., Гайцхоки В.С. Новая мутация 347delGCC в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека. *Биоорганическая химия*. 1998;24(10):798-800. [Mandelstam M.Ju., Golubkov V.I., Schur Yu.A., Lipovetsky B.M., Gaitskhoki V.S. A novel mutation 347delGCC in the human low density lipoprotein receptor gene. *Russ. J. Bioorg. Chem.* 1998;24(10):710-711.]
- Мандельштам М.Ю., Масленников А.Б. Изучение молекулярной генетики семейной гиперхолестеринемии в России. В: Масленников А.Б. (ред.). Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Изд. дом «Манускрипт», 2001;58-64. [Mandelstam M.Yu., Maslennikov A.B. Study of familial hypercholesterolemia molecular genetics in Russia. In: Maslennikov A.B. (Ed.) *Molecular Technologies in Practical Medicine*. Novosibirsk: Publ. House "Manuskript", 2001;58-64. (in Russian)]
- Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевт. архив*. 2009;81(9):23-28. [Meshkov A.N., Malyshev P.P., Kukharchuk V.V. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2009;81(9):23-28. (in Russian)]
- Мешков А.Н., Стамбольский Д.В., Крапивнер С.Р., Бочков В.Н., Кухарчук В.В., Малышев П.П. Мутации гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с клиническим диагнозом семейной гиперхолестеринемии. *Кардиология*. 2004;44(9):58-61. [Meshkov A.N., Stambolsky D.V., Krapivner S.R., Bochkov V.N., Kukharchuk V.V., Malyshev P.P. Low density lipoprotein receptor gene mutations in patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Kardiologiya = Cardiology*. 2004;44(9):58-61. (in Russian)]
- Татищева Ю.А., Мандельштам М.Ю., Голубков В.И., Липовецкий Б.М., Гайцхоки В.С. Четыре новые мутации и полиморфные варианты гена рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией Санкт-Петербурга. *Генетика*. 2001;37(9):1290-1295. [Tatishcheva Yu.A., Mandelstam M.Yu., Golubkov V.I., Lipovetsky B.M., Gaitskhoki V.S. Four new mutations and two polymorphic variants of the low-density lipoprotein receptor gene in familial hypercholesterolemia patients from St. Petersburg. *Russ. J. Genet.* 2001;37(9):1082-1087. DOI 10.1023/A:1011973817437.]
- Шахтштейнер Е.В., Иваношук Д.Е., Макаренко К.В., Орлов П.С., Тимошенко О.В., Бажан С.С., Никитин Ю.П., Воевода М.И. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Рос. кардиол. журн.* 2017;6(146):178-179. DOI 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179. [Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Makarenkova K.V., Orlov P.S., Timoshchenko O.V., Bazhan S.S., Nikitin Y.P., Voevoda M.I. Cascade genetic screening in diagnostics of heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;6(146):178-179. DOI 10.15829/1560-4071-2017-6-178-179. (in Russian)]
- Шахтштейнер Е.В., Иваношук Д.Е., Фишман В.С., Белокопытова П.С., Орлов П.С., Тимошенко О.В., Воевода М.И. Таргетное секвенирование генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* и генного кластера *APOA5-A4-C3-A1* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Комплексные пробл. сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(S3-2):71. [Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Fishman V.S., Belokopytova P.S., Orlov P.S., Timoshchenko O.V., Voevoda M.I. Target sequencing of genes *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* and gene cluster *APOA5-A4-C3-A1* in patients with familial hypercholesterolemia. *Kompleksnyye Problemy Serdechno-sosydistykh Zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(S3-2):71. (in Russian)]
- Averkova A.O., Brazhnik V.A., Sheshilov G.I., Rogozhina A.A., Koroleva O.S., Zubova E.A., Galyavich A.S., Tereshenko S.N., Boyeva O.I., Zateyshchikov D.A. Targeted sequencing in patients with clinically diagnosed hereditary lipid metabolism disorder and acute coronary syndrome. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2018;5:80-86. DOI 10.24075/brsmu.2018.061.
- Benn M., Watts C.F., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease and cholesterol-lowering medication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(11):3956-3964. DOI 10.1210/jc.2012-1563.
- Berberich A.J., Hegele R.A. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019;16(1):9-20. DOI 10.1038/s41569-018-0052-6.
- Bertolini S., Pisciotto L., Rabacchi C., Cefalù A.B., Noto D., Fasano T., Signori A., Fresca R., Averna M., Calandra S. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*. 2013;227(2):342-348. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.007.
- Chakir Kh., Skobeleva N.A., Shevtsov S.P., Konstantinov V.O., Denisenko A.D., Schwartz E.I. Two novel slavic point mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia from St. Petersburg, Russia. *Mol. Genet. Metab.* 1998a;63(1):31-34. DOI 10.1006/mgme.1997.2614.
- Chakir K., Mandelstam M.Ju., Shevtsov S.P., Golubkov V.I., Skobeleva N.A., Shur Yu.A., Zakharova F.M., Lipovetsky B.M., Konstantinov V.O., Denisenko A.D., Gaitskhoki V.S., Schwartz E.I. Two novel low-density lipoprotein receptor gene mutations (E397X and 347delGCC) in St. Petersburg familial hypercholesterolemia. *Mol. Genet. Metab.* 1998b;65(4):311-314. DOI 10.1006/mgme.1998.2762.
- Chmara M., Wasag B., Zuk M., Kubalska J., Wegrzyn A., Bednarska-Makaruk M., Pronicka E., Wehr H., Defesche J.C., Rynkiewicz A., Limon J. Molecular characterization of Polish patients with familial hypercholesterolemia: novel and recurrent *LDLR* mutations. *J. Appl. Genet.* 2010;51(1):95-106. DOI 10.1007/BF03195716.
- Chora J.R., Medeiros A.M., Alves A.C., Bourbon M. Analysis of publicly available *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet. Med.* 2018;20(6):591-598. DOI 10.1038/gim.2017.151.
- Defesche J.C., Gidding S.S., Harada-Shiba M., Hegele R.A., Santos R.D., Wierzbicki A.S. Familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017;3:17093. DOI 10.1038/nrdp.2017.93.
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efano A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: a substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148. DOI 10.1371/journal.pone.0181148.
- Fouchier S.W., Kastelein J.J., Defesche J.C. Update of the molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Hum. Mutat.* 2005;26(6):550-556. DOI 10.1002/humu.20256.
- Iacocca M.A., Chora J.R., Carrié A., Freiberger T., Leigh S.E., Defesche J.C., Kurtz C.L., DiStefano M.T., Santos R.D., Humphries S.E., Mata P., Jannes C.E., Hooper A.J., Wilemon K.A., Benlian P., O'Connor R., Garcia J., Wand H., Tichy L., Sijbrands E.J., Hegele R.A., Bourbon M., Knowles J.W., ClinGen FH Variant Curation Expert Panel. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum. Mutat.* 2018;39(11):1631-1640. DOI 10.1002/humu.23634.
- Komarova T.Yu., Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Golovina A.S., Vasilyev V.B., Mandelstam M.Yu. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum. *BMC Med. Genet.* 2013;14(1):128. DOI 10.1186/1471-2350-14-128.

- Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Bogoslovskaya T.Yu., Polyakov D.S., Vasilyev V.B., Orlov A.V., Mandelshtam M.Yu. Cholesterol levels in genetically determined familial hypercholesterolemia in Russian Karelia. *Cholesterol*. 2017;2017:9375818. DOI 10.1155/2017/9375818.
- Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., Brown G., Chao C., Chitipiralla S., Gu B., Hart J., Hoffman D., Hoover J., Jang W., Katz K., Ovetsky M., Riley G., Sethi A., Tully R., Villamarin-Salomon R., Rubinstein W., Maglott D.R. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):D862-D868. DOI 10.1093/nar/gkv1222.
- Mandelshtam M., Chakir K., Shevtsov S., Golubkov V., Skobeleva N., Lipovetsky B., Konstantinov V., Denisenko A., Gaitskhoki V., Schwartz E. Prevalence of Lithuanian mutation among St. Petersburg Jews with familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat*. 1998;12(4):255-258. DOI 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)12:4<255::AID-HUMU6>3.0.CO;2-E.
- Mandelshtam M.Ju., Lipovetskiy B.M., Schwartzman A.L., Gaitskhoki V.S. A novel deletion in the low density lipoprotein receptor gene in a patient with familial hypercholesterolemia from Petersburg. *Hum. Mutat*. 1993;2(4):256-260. DOI 10.1002/humu.1380020404.
- Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A., Zotova E., Sotnikova E., Petukhova A., Zharikova A., Malyshev P., Rozhkova T., Blokhina A., Limonova A., Ramenskiy V., Divashuk M., Khasanova Z., Bukaeva A., Kurilova O., Skirko O., Pokrovskaya M., Mikova V., Snigir E., Akinshina A., Mitrofanov S., Kashtanova D., Markarov V., Kukharchuk V., Boytsov S., Yudin S., Drapkina O. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes*. 2021a;12(1):66. DOI 10.3390/genes12010066.
- Meshkov A.N., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A. On behalf of the FH-ESSE-RF Investigators. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: the FH-ESSE-RF study. *J. Pers. Med*. 2021b;11(6):464. DOI 10.3390/jpm11060464.
- Miroshnikova V.V., Romanova O.V., Ivanova O.N., Fedyakov M.A., Panteleeva A.A., Barbitoff Y.A., Muzalevskaya M.M., Urazgildeeva S.A., Gurevich V.S., Urazov S.P., Scherbak S.G., Sarana A.M., Semenova N.A., Anisimova I.V., Guseva D.M., Pchelina S.N., Glotov A.S., Zakharova E.Y., Glotov O.S. Identification of novel variants in the *LDLR* gene in Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing. *Biomed. Rep*. 2021;14(1):15. DOI 10.3892/br.2020.1391.
- Mozas P., Castillo S., Tejedor D., Reyes G., Alonso R., Franco M., Saenz P., Fuentes F., Almagro F., Mata P., Pocoví M. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain: identification of 39 novel and 77 recurrent mutations in *LDLR*. *Hum. Mutat*. 2004;24(2):187. DOI 10.1002/humu.9264.
- Pirillo A., Garlaschelli K., Arca M., Averna M., Bertolini S., Calandra S., Tarugi P., Catapano A.L., LIPIGEN Group. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: new results from the LIPIGEN study. *Atheroscler. Suppl*. 2017;29:17-24. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002.
- Semenova A.E., Sergienko I.V., García-Giustiniani D., Monserrat L., Popova A.B., Nozadze D.N., Ezhov M. Verification of underlying genetic cause in a cohort of Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted next generation sequencing. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2020;7(2):16. DOI 10.3390/jcdd7020016.
- Shakhtshneider E., Ivanoshchuk D., Orlov P., Timoshchenko O., Voevoda M. Analysis of the *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* and *LDLRAP1* genes variability in patients with familial hypercholesterolemia in West Siberia using targeted high throughput resequencing. *Atherosclerosis*. 2019;287:e285. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.883.
- Shakhtschneider E., Ivanoshchuk D., Timoshenko O., Orlov P., Semayev S., Valeev E., Goonko A., Ladygina N., Voevoda M. Analysis of rare variants in genes related to lipid metabolism in patients with familial hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia). *J. Pers. Med*. 2021;11(11):1232. DOI 10.3390/jpm11111232.
- Tichý L., Freiburger T., Zapletalová P., Soška V., Ravčuková B., Fajkusová L. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: spectrum of *LDLR* mutations and genotype-phenotype correlations. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):401-408. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.014.
- Vasilyev V., Zakharova F., Bogoslovskaya T., Mandelshtam M. Familial hypercholesterolemia in Russia: three decades of genetic studies. *Front. Genet*. 2020;11:550591. DOI 10.3389/fgene.2020.550591.
- Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelshtam M.Y., Golubkov V.I., Nissen P.H., Nilsen G.G., Stenderup A., Lipovetsky B.M., Konstantinov V.O., Denisenko A.D., Vasilyev V.B., Faergeman O. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med. Genet*. 2005;6:6. DOI 10.1186/1471-2350-6-6.

ORCID ID

V.B. Vasilyev orcid.org/0000-0002-9707-262X
F.M. Zakharova orcid.org/0000-0002-9558-3979
T.Yu. Bogoslovskaya orcid.org/0000-0002-9480-1073
M.Yu. Mandelshtam orcid.org/0000-0002-7135-3239

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 09.11.2021. После доработки 14.12.2021. Принята к публикации 10.02.2022.