

doi 10.18699/vjgb-26-53

Редкие варианты в генах транспортеров холестерина у пациентов с нарушениями липидного обмена

А.Д. Изюмченко ^{1,2} , М.Н. Грунина ^{1,2}, К.В. Драчева ¹, О.А. Чумакова¹, К.О. Танаянц ², К.В. Легостаева ¹, А.Н. Куликов ¹, О.А. Беркович ¹, Е.И. Баранова ¹, С.Н. Пчелина ^{1,2}, В.В. Мирошникова ^{1,2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

 artemiz98@yandex.ru

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти в России и мире. Один из предрасполагающих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний факторов – нарушения липидного обмена (дислипидемии), способствующие прогрессированию атеросклероза. На настоящий момент известны гены, ассоциированные с развитием моногенных форм нарушений липидного обмена, характеризующихся выраженным изменением уровня липидов. Однако выявление лиц с повышенным генетическим риском развития дислипидемии остается нерешенной задачей, что связано с полигенной природой большинства случаев. Целью настоящей работы было изучить спектр редких вариантов в генах транспортеров холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *NPC1L1*, которые встречаются у пациентов с нарушениями липидного обмена в популяции Северо-Западного региона России. Проведен поиск редких вариантов (частота *gnomAD* менее 1 %) в генах *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *NPC1L1* с использованием данных таргетного секвенирования для 169 пациентов с нарушениями липидного обмена. Выявлено 14 вариантов в гене *ABCA1* (17 пациентов), 4 варианта в гене *ABCG1* (5 пациентов), 11 вариантов в гене *ABCG5* (18 пациентов) и 7 вариантов в гене *ABCG8* (11 пациентов). Частота некоторых из них, согласно базе данных RUSeq, была выше, чем в общемировой популяции. 19 пациентов (11 %) были носителями гаплотипа *p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe)* гена *NPC1L1*, который предположительно может быть специфичен для российской популяции, т.е. эти варианты являются не редкими, а полиморфными и встречаются чаще у пациентов с нарушениями липидного обмена. Для варианта *p.(Val177Ile)* гена *NPC1L1* был проведен анализ его вклада в развитие атеросклероза с использованием дополнительных выборок (группа пациентов с атеросклерозом, контрольная группа), который не выявил достоверных различий в частотах генотипов. Таким образом, в настоящее время данных в пользу влияния гаплотипа *p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe)* гена *NPC1L1* на развитие дислипидемии и атеросклероза недостаточно. Проведенное исследование заставляет обратить внимание на популяционную специфичность ряда вариантов в генах транспортеров холестерина, в частности в гене *NPC1L1*, для Северо-Западного региона России. Полученные данные в дальнейшем могут быть учтены в разработке шкал генетического риска развития дислипидемий.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; дислипидемия; таргетное секвенирование; шкала генетического риска; обратный транспорт холестерина

Для цитирования: Изюмченко А.Д., Грунина М.Н., Драчева К.В., Чумакова О.А., Танаянц К.О., Легостаева К.В., Куликов А.Н., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Редкие варианты в генах транспортеров холестерина у пациентов с нарушениями липидного обмена. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2026;30(3): 490-501. doi 10.18699/vjgb-26-53

Финансирование. Грант РНФ № 25-25-00351: «Влияние патогенных вариантов в генах *LDLR* и *APOB* на транскриптомный профиль макрофагов при семейной гиперхолестеринемии».


Благодарности. Авторы выражают признательность всем докторам (врачам-кардиологам и детским специалистам), которые направляли образцы пациентов на генетическую диагностику нарушений липидного обмена в Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова и тем самым способствовали накоплению данных.

Rare variants in cholesterol transporter genes in patients with lipid metabolism disorders

A.D. Izyumchenko ^{1,2} , M.N. Grunina ^{1,2}, K.V. Dracheva ¹, O.A. Chumakova¹, K.O. Tanayants ², K.V. Legostaeva ¹, A.N. Kulikov ¹, O.A. Berkovich ¹, E.I. Baranova ¹, S.N. Pchelina ^{1,2}, V.V. Miroshnikova ^{1,2}

¹ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina, Leningrad region, Russia

 artemiz98@yandex.ru

© Изюмченко А.Д., Грунина М.Н., Драчева К.В., Чумакова О.А., Танаянц К.О., Легостаева К.В., Куликов А.Н., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В., 2026

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of death both in Russia and in the world. One of the factors predisposing to the development of cardiovascular diseases is lipid metabolism disorders (dyslipidemias), which contribute to the progression of atherosclerosis. Currently, there are known genes associated with the development of monogenic forms of lipid metabolism disorders characterized by marked changes in lipid levels. However, identifying individuals with an increased genetic risk of dyslipidemia remains an unsolved problem, due to the polygenic nature of most cases. The aim of this work was to study the spectrum of rare variants in the cholesterol transporter genes *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* and *NPC1L1* that occur in patients with lipid metabolism disorders in the population of the Northwestern region of Russia. The search for rare variants (gnomAD frequency less than 1 %) in the *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* and *NPC1L1* genes was performed using targeted sequencing data for 169 patients with lipid metabolism disorders. 14 variants were identified in the *ABCA1* gene (17 patients); 4 variants, in the *ABCG1* gene (5 patients); 11 variants, in the *ABCG5* gene (18 patients); and 7 variants, in the *ABCG8* gene (11 patients). The frequency of some of them, according to the RUSeq database, is higher than in the global population. 19 patients (11 %) were carriers of the p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe) haplotype in the *NPC1L1* gene, which may be specific to the Russian population, meaning that these variants are not rare, but polymorphic, and occur more frequently in patients with impaired lipid metabolism. Influence of the p.(Val177Ile) variant of the *NPC1L1* gene on the development of atherosclerosis was assessed using additional sample sets (a group of patients with atherosclerosis, a control group), but no significant differences in genotype frequencies were revealed. Thus, at present, there are insufficient data to support the role of the p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe) haplotype of the *NPC1L1* gene in the development of dyslipidemia and atherosclerosis. The study draws attention to the population specificity of a number of variants in cholesterol transporter genes, in particular in the *NPC1L1* gene, for the Northwestern region of Russia. The data can be further used for design and calculation of genetic risk scores for dyslipidemia.

Key words: familial hypercholesterolemia; dyslipidemia; targeted sequencing; genetic risk scale; reverse cholesterol transport

For citation: Izyumchenko A.D., Grunina M.N., Dracheva K.V., Chumakova O.A., Tanayants K.O., Legostaeva K.V., Kulikov A.N., Berkovich O.A., Baranova E.I., Pchelina S.N., Miroshnikova V.V. Rare variants in cholesterol transporter genes in patients with lipid metabolism disorders. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov J Genet Breed.* 2026;30(3):490-501. doi 10.18699/vjgb-26-53

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в России и мире (Danilova et al., 2021; Heron, 2021). Многофакторная природа ССЗ определяет важность изучения новых маркеров начала патологического процесса, в том числе генетических. Вклад генетической составляющей в развитие заболеваний сердца и сосудов оценивается как 40–50 % (McPherson, Tybjaerg-Hansen, 2016; Roberts et al., 2021). Гиперхолестеринемия, которая часто имеет наследственный характер, способствует формированию атеросклеротических бляшек коронарных сосудов, что в свою очередь приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) (Prasad, Mishra, 2022). Особое место среди наследственных нарушений липидного обмена отводится семейной гиперхолестеринемии (СГХС), которая многократно повышает риск развития ССЗ (Tokgozoglul, Kayikcioglu, 2021). Нами и другими авторами показано, что в большинстве случаев причиной СГХС выступают патогенные варианты в генах *LDLR* и *APOB*, однако в зависимости от тяжести гиперхолестеринемии в 40–60 % случаев установить генетическую причину заболевания не удается (Shakhtshneider et al., 2021; Мирошникова и др., 2023, 2025). Таким образом, остается актуальным поиск редких генетических вариантов, имеющих кумулятивный эффект в развитии полигенных случаев гиперхолестеринемии и сопутствующих ССЗ.

В исследовании А.Н. Мешкова с коллегами (2022) было продемонстрировано увеличение риска развития ИБС у носителей редких и низкочастотных вариантов в генах, ассоциированных с нарушениями липидного обмена. Редкие функциональные генетические варианты, связанные с метаболизмом холестерина, встречаются у 60 % пациентов

с ОИМ (Pan-Lizcano et al., 2022). Было показано, что 25 % локусов, ассоциированных с ОИМ, относятся к генам липидного обмена (Musunuru, Kathiresan, 2016). Редкие генетические варианты имеют популяционную распространенность <1 % и статистически могут быть не связаны с представляющими интерес заболеваниями в больших выборках, но даже небольшое увеличение встречаемости аллеля (1–5 %) у пациентов может свидетельствовать о его влиянии на сложные заболевания и признаки (Cross et al., 2022; Li et al., 2024). Кроме того, такие генетические варианты могут быть популяционно-специфичными и должны учитываться при разработке шкал генетического риска для конкретной популяции.

Атерогенный дисбаланс липидных фракций плазмы крови проявляется в повышении концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и снижении холестерина в составе липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП). Трансмембранные транспортеры холестерина играют важную роль в регуляции уровня клеточного холестерина, в процессах формирования липопротеиновых частиц, абсорбции холестерина в кишечнике и выведения холестерина из организма (Yu, Tang, 2022). АТФ-связывающие транспортеры семейства ABC – *ABCA1* и *ABCG1* – переносят холестерин на антиатерогенные липопротеины высокой плотности (ЛВП) (Yu, Tang, 2022). Мутации в гене *ABCA1* приводят к развитию аутосомно-рецессивного заболевания – болезни острова Танжер, характеризующейся практически полным отсутствием в плазме крови ЛВП и преждевременным развитием атеросклероза (Koseki et al., 2021). Транспортеры *ABCG5* и *ABCG8* в кишечнике регулируют абсорбцию холестерина и растительных стеролов. Мутации в этих генах являются причиной развития сито-

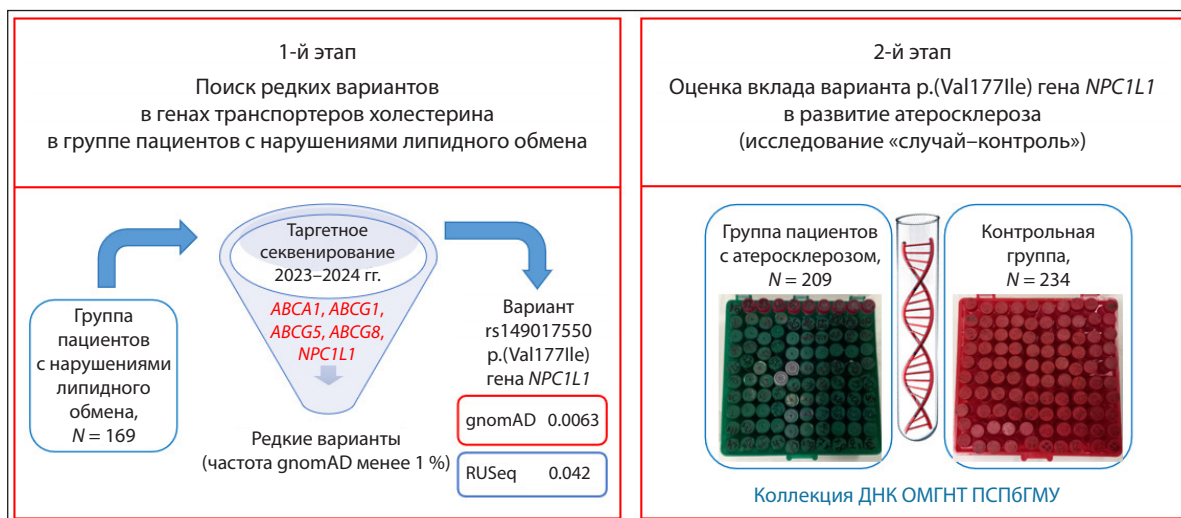


Рис. 1. Дизайн исследования.

стеролемии, имеющей схожие клинические проявления с СГХС (Tada et al., 2022). Транспортёр NPC1L1, известный как С1-подобный белок Ниманна-Пика 1, также задействован в абсорбции холестерина в кишечнике и представляет собой мишень для гиполипидемического препарата эзетимиб (Zhang et al., 2022). Можно предположить, что сочетание редких вариантов в генах транспортеров холестерина обуславливает развитие дислипидемий и ССЗ (Мешков и др., 2022; Ghaleb et al., 2022).

Целью настоящей работы было изучить спектр редких вариантов в генах транспортеров холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *NPC1L1*, которые встречаются у пациентов с нарушениями липидного обмена в популяции Северо-Западного региона России.

Материалы и методы

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (протокол № 275 от 4 сентября 2023 г.). Все участники дали письменное информированное согласие.

Общий дизайн исследования представлен на рис. 1.

Анализ данных секвенирования

Поиск редких вариантов в генах транспортеров холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *NPC1L1* был проведен с использованием данных NGS-секвенирования, выполненного для 169 пациентов с нарушениями липидного обмена (134 взрослых (65 мужчин и 69 женщин) от 24 до 85 лет, средний возраст 52.3 ± 14.6 , и 35 детей (18 мальчиков и 17 девочек) от 3 до 17 лет, средний возраст 9.7 ± 3.8), направленных на генетическую диагностику наследственных дислипидемий в Отдел молекулярно-генетических и нанобиологических технологий (ОМГНТ) из различных клиничко-диагностических центров г. Санкт-Петербурга, в том числе из ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, в течение 2023–2024 гг.

Критерии направления образцов на генетическое исследование: 1) возможная/вероятная/определенная СГХС

у пациентов старше 18 лет в соответствии с Голландскими диагностическими критериями (Кухарчук и др., 2020); 2) вероятная/определенная СГХС у пациентов младше 18 лет в соответствии с критериями Саймона Брума (Ежов и др., 2019); 3) выраженная гипертриглицеридемия (были включены лица с концентрацией триглицеридов от 3.3 до 10.5 ммоль/л).

Библиотеки готовили с использованием набора реагентов Prep&Seq (Parseq Lab Co, Россия) и кастомной панели «Дислипидемия и риск ССЗ», включающей кодирующие регионы следующих генов: *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CREB3L3*, *GCK*, *CYP27A1*, *CYP7A1*, *GPD1*, *GPIHBP1*, *HNF1A*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *LIPC*, *LIPG*, *LMF1*, *LPL*, *LRP6*, *MTTP*, *MYLIP*, *NPC1L1*, *PCSK9*, *PNPLA5*, *SAR1B*, *SCARB1*, *SORT1*, *STAP1*, *TTR* (VariFind LM assay IL-v1.1.1, Parseq Lab Co, Россия). Секвенирование проводили на приборе MiSeq (Illumina, Inc., США). Данные секвенирования были обработаны автоматизированной программой Seq&Go Software (Parseq Lab Co, Россия). Выявленные генетические варианты аннотированы и описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org) и представлены в формате таблиц. Далее был выполнен отбор редких вариантов (частота gnomAD менее 1 %) в генах транспортеров холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *NPC1L1*. Частоты отобранных вариантов сопоставляли с российской базой генетической информации RUSeq (<http://ruseq.ru/#/>) (Barbitoff et al., 2024). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов нуклеотидной последовательности использованы базы данных OMIM (<https://omim.org/>), gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), HGMD (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), LOVD (<https://www.lovd.nl/>) и литературные данные. Клиническую значимость (патогенность) выявленных вариантов оценивали на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров, использованных для секвенирования по Сэнгеру

Генетический вариант	Последовательность 5'-3'
Экзон 2, р.(Val177Ile)	F-TTGGGACTCATTGCAACGTG R-CCCAATCAGAGCCTCTTCA
Экзон 2, р.(His221Tyr)	F-CCTTCTTGGGGTCCACCATC R-ATGTGTGGCGTGTATGGCTCT
Экзон 2, р.(Ala271Phe)	F-CCTTCTTGGGGTCCACCATC R-CTCCACCTCTGGAGCCTG

методами массового параллельного секвенирования, а также рекомендаций ACMG2015 (Рыжкова и др., 2019).

Верификация вариантов р.(Val177Ile), р.(His221Tyr) и р.(Ala271Phe) гена *NPC1L1*, составляющих гаплотип, проводилась методом секвенирования по Сэнгеру на секвенаторе Нанофор-05 («Синтол», Россия) с использованием набора реактивов BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США). Результаты анализировали с помощью программного обеспечения Mutation Surveyor (Soft Genetics, США). Праймеры для секвенирования были подобраны с помощью онлайн-программы Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) (табл. 1).

Оценка вклада варианта р.(Val177Ile) гена *NPC1L1* в развитие атеросклероза

Характеристика групп. Генотипирование варианта р.(Val177Ile) гена *NPC1L1* было выполнено суммарно для 443 пациентов, в разное время проходивших обследование или лечение в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, ДНК которых была доступна из биобанка ОМГНТ: пациенты с атеросклерозом различной локализации ($N = 209$); контрольная группа ($N = 234$).

В группу пациентов с ранним развитием атеросклероза вошло 209 пациентов (146 (70 %) мужчин и 63 (30 %) женщины; средний возраст 54.6 ± 8.5 года; средний возраст первых клинических проявлений 48.2 ± 6.8 года) с атеросклерозом артерий различной локализации (коронарных, церебральных, артерий нижних конечностей), подтвержденным при ангиографическом исследовании (табл. 2). Критерием отбора служило наличие гемодинамически значимых стенозов как минимум в одной артерии одного из трех артериальных бассейнов – церебрального, коронарного, бассейна артерий нижних конечностей. Следует отметить как ограничение, что выборка была сформирована по принципу наличия подтвержденного атеросклероза, безотносительно, имели ли пациенты дислипидемию, поскольку длительность и эффективность лечения статинами в большинстве случаев было сложно отследить.

Контрольную группу составили 234 человека (154 (66 %) мужчины и 80 (34 %) женщин; средний возраст (48.3 ± 5.8 года) соответствовал среднему возрасту начала заболевания у пациентов с атеросклерозом) без нарушений липидного обмена, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Лица, вошедшие в контрольную группу, были осмотрены врачом-кардиологом, а проведенные обследования включали электрокардиографию, велоэргометрию, ЭХО-кардиографию.

Идентификация варианта р.(Val177Ile) гена *NPC1L1* с использованием полимеразной цепной реакции и рестрикционного анализа. Типирование вариантов rs149017550 chr7:44539868C>T с.529G>A р.(Val177Ile) гена *NPC1L1* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и последующего рестрикционного анализа. Праймеры для ПЦР были подобраны с помощью онлайн-программы Primer-BLAST (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Нуклеотидная последовательность праймеров (5'-3'): прямой – TTGGGACTCATTGCAACGTG, обратный – CCCAATCAGAGCCTCTTCA.

Таблица 2. Клинические и биохимические характеристики исследуемых групп

Параметры	Группа пациентов с атеросклерозом ($N = 209$)	Контрольная группа ($N = 234$)	<i>p</i>
Липидный профиль, ммоль/л*			
ОХС	5.20 (4.46 ÷ 6.15)	4.56 (4.02 ÷ 5.14)	0.000
ХС-ЛНП	2.76 (2.45 ÷ 3.39)	2.66 (2.19 ÷ 3.23)	0.129
ХС-ЛВП	1.06 (0.80 ÷ 1.10)	1.45 (1.26 ÷ 1.66)	0.000
ТГ	2.00 (1.18 ÷ 2.28)	0.81 (0.59 ÷ 1.02)	0.000
Параметры атеросклеротического поражения артерий, N (%)			
Коронарный атеросклероз	112 (53.6)	–	–
Церебральный атеросклероз	43 (20.6)	–	–
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	76 (36.4)	–	–
Поражение двух и более артериальных бассейнов	21 (10)	–	–
Многососудистое поражение (трех и более артерий)	164 (78.5)	–	–

Примечание. ОХС – общий холестерин; ХС-ЛНП – холестерин в составе липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

* Указаны медиана и интерквартильный размах (IQR).

В результате амплификации с указанными праймерами получали ПЦР-продукт размером 352 п. н.

Для проведения рестрикционного анализа ПЦР-продукт инкубировали с 1 ед. эндонуклеазы Fok I в буфере Y, содержащем: 33 ммоль Tris-ацетата (pH 7.9 при 25 °C), 10 ммоль магний-ацетата, 66 ммоль калий-ацетата, 1 ммоль DTT, при +37 °C в течение ночи. Результаты визуализировали с помощью электрофореза в полиакриламидном геле: в зависимости от генотипа получали фрагменты ДНК длиной 352, 224 и 128 п. н. (для GG – только фрагмент 352 п. н., для GA – фрагменты 352, 224 и 128 п. н., для AA – фрагменты 224 и 128 п. н.).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSS, версия 17.0. Для сравнения категориальных переменных применяли критерий хи-квадрат. Соответствие данных нормальному распределению проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами (пациенты–контроль) использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Возможное влияние генотипа NPC1L1 на развитие атеросклероза с учетом поправки на пол и возраст оценивали методом многофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты

Анализ встречаемости редких вариантов в генах ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8 и NPC1L1 у пациентов с нарушениями липидного обмена

Нами проанализированы данные таргетного секвенирования для 169 пациентов с гиперхолестеринемией, а именно осуществлен поиск редких вариантов (частота gnomAD менее 1 %) в генах транспортеров холестерина ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8 и NPC1L1. Результаты представлены в табл. 3–7.

Было выявлено 14 вариантов в гене ABCA1 у 17 пациентов и 4 варианта в гене ABCG1 у 5 пациентов (см. табл. 3 и 4). Эти варианты классифицируются в базах данных как доброкачественные. Транспортёр ABCA1 является важным регулятором биогенеза ЛВП, осуществляя перенос холестерина из клетки на незрелые частицы пре-бета-ЛВП. Таким образом, варианты гена ABCA1, влияющие на функцию белка, могут быть связаны со снижением концентрации ЛВП в плазме крови, способствуя развитию атерогенной дислипидемии (Shim et al., 2021). Одна из пациенток с клинической картиной СГХС и низким уровнем ХС-ЛВП (1.2 ммоль/л, нижняя граница нормы для женщин) была носителем сразу двух редких вариантов в гене ABCA1: rs187652566 p.(Cys887Phe) и rs138422574

Таблица 3. Редкие варианты гена ABCA1, выявленные у пациентов с нарушениями липидного обмена

Кол-во пациентов	rsID	Геномная координата (GRCh38)	Замена NM_013389.3/белок	Частота gnomAD	Частота RUSeq
1	rs199976989	chr9:104903705T>G	c.–26A>C	0.0001511	–
1	rs1408196930	chr9:104928007A>T	c.–165T>A	0.000006569	–
1	rs1015644827	chr9:104840350T>C	c.983A>G p.(Asn328Ser)	0.000001368	0.0002962
1	rs764824326	chr9:104832735C>T	c.1348G>A p.(Glu450Lys)	0.00001232	0.0002998
1	rs186911476	chr9:104832706T>G	c.1377A>C p.(Thr459=)	0.0002719	0.001574
1	rs142342160	chr9:104832616G>A	c.1467C>T p.(Asn489=)	0.0000314	0.0005928
1	rs145582736	chr9:104825781T>C	c.2444A>G p.(Glu815Gly)	0.0001826	0.0008339
2	rs370414528	chr9:104824558G>A	c.2563C>T p.(Pro855Ser)	0.00001232	0.0001044
1	rs187652566	chr9:104822664C>A	c.2660G>T p.(Cys887Phe)	0.0003932	0.001469
1	rs41277767	chr9:104820060G>A	c.2970C>T p.(Val990=)	0.00003765	0.0002089
1	rs138422574	chr9:104798522C>T	c.5020G>A p.(Val1674Ile)	0.0004845	0.001780
1	rs13306077	chr9:104796059G>A	c.5376C>T (Thr1792=)	0.0024642	0.001195
3	rs142688906	chr9:104791982C>T	c.5774G>A p.(Arg1925Gln)	0.002204	0.009880
1	rs144588452	chr9:104784371C>T	c.6730G>A p.(Val2244Ile)	0.0002198	0.0004175

Примечание. Все варианты – вероятно доброкачественные.

Таблица 4. Редкие варианты гена *ABCG1*, выявленные у пациентов с нарушениями липидного обмена

Кол-во пациентов	rsID	Геномная координата (GRCh38)	Замена NM_013389.3/ белок	Частота gnomAD	Частота RUSeq
1	rs141619254	chr21:42225766G>A	c.144G>A p.(Thr46=)	0.001088	0.0002413
2	rs4148108	chr21:42225918G>A	c.292+4G>A	0.001545	0.005481
1	rs143199611	chr21:g.42284612G>A	c.793G>A p.(Ala265Thr)	0.0001834	0.0009681
1	rs138421137	chr21:42290169C>T	c.1350C>T p.(Phe450=)	0.001220	0.002301

Примечание. Все варианты – вероятно доброкачественные.

Таблица 5. Редкие варианты гена *ABCG5*, выявленные у пациентов с нарушениями липидного обмена

Кол-во пациентов	rsID	Геномная координата (GRCh38)	Замена NM_013389.3/ белок	Частота gnomAD	Частота RUSeq	Клинический эффект согласно базе данных ClinVar
3	rs56204478	chr2:43838600C>G	c.80G>C p.(Gly27Ala)	0.00308	0.004534	Вероятно доброкачественный
1	rs560839317	chr2:43838755G>A	c.-76C>T	0.0006295	–	Неопределенная клиническая значимость
1	rs373819340	chr2:43837861G>T	c.238C>A p.(Gln80Lys)	0.00007	0.0001042	
2	rs145164937	chr2:43832056G>C	c.293C>G p.(Ala98Gly)	0.00237	0.002706	
1	rs1250295912	chr2:43831947C>T	c.402G>A p.(Gln134=)	0.000003578	0.0001044	Вероятно доброкачественный
1	rs1044946422	chr2:43828090C>T	c.527G>A p.(Ser176Asn)	0.000007	–	Неопределенная клиническая значимость
1	rs141828689	chr2:43828024C>T	c.593G>A p.(Arg198Gln)	0.00140	0.004739	
1	rs72796720	chr2:43826460G>A	c.696C>T p.(Val232=)	0.00199	0.002380	Вероятно доброкачественный
1	rs552803459	chr2:43824988C>T	c.805G>A p.(Gly269Arg)	0.000007	–	Неопределенная клиническая значимость
1	rs150716811	chr2:43813266G>A	c.1806C>T p.(Phe602=)	0.0003297	0.0004180	Вероятно доброкачественный
5	rs140374206	chr2:43813208T>C	c.1864A>G p.(Met622Val)	0.00602	0.007414	

p.(Val1674Ile). Можно отметить, что частота двух вариантов гена *ABCA1* в российской популяции выше частоты gnomAD: rs764824326 p.(Glu450Lys) и rs138422574 p.(Val1674Ile) (см. табл. 3).

Транспортер *ABCG1* обеспечивает насыщение зрелых ЛВП холестерином для последующего транспорта в печень. Среди выявленных вариантов гена *ABCG1*, согласно базе данных RUSeq, в российской популяции чаще встречаются два варианта: rs4148108 (c.292+4G>A) и rs143199611 p.(Ala265Thr) (см. табл. 4).

Выявлено 11 вариантов в гене *ABCG5* у 18 пациентов и 7 вариантов в гене *ABCG8* у 11 пациентов, включая два патогенных (*ABCG8* rs137852987 p.(Trp361Ter) у трех и *ABCG8* rs769576789 p.(Leu572Pro) у двух пациентов) и 9 вариантов неопределенной клинической значимости (VUS) (см. табл. 5 и 6). Таким образом, патогенные варианты в гене *ABCG8* были обнаружены у пяти пациентов (3 %). Варианты неопределенной клинической

значимости rs141828689 p.(Arg198Gln) и rs145164937 p.(Ala98Gly) в гене *ABCG5*, ранее описанные у пациентов с СГХС (Totoń-Żurańska et al., 2023), в настоящем исследовании были детектированы у двух пациентов с гиперхолестеринемией и ранним началом ССЗ, при этом частота этих генетических вариантов согласно базе данных RUSeq в российской популяции выше (см. табл. 5). Однако в настоящее время недостаточно данных, чтобы классифицировать эти варианты как патогенные. Кроме того, в нашем исследовании были выявлены варианты неопределенной клинической значимости rs1167870780 p.(Leu195Gln), rs776335488 p.(Ser569Pro) и rs113005049 p.(Ala642Thr). Варианты rs1167870780 p.(Leu195Gln) и rs776335488 p.(Ser569Pro) были описаны у пациентов с ситостеролемией (Meašić et al., 2021; Chubykina et al., 2025), вариант rs113005049 p.(Ala642Thr) – у пациента с СГХС (Averkova et al., 2018). Варианты в гене *ABCG8* rs776335488 p.(Ser569Pro), rs189249032 p.(Tyr613His) и

Таблица 6. Редкие варианты гена *ABCG8*, выявленные у пациентов с нарушениями липидного обмена

Кол-во пациентов	rsID	Геномная координата (GRCh38)	Замена NM_013389.3/ белок	Частота gnomAD	Частота RUSeq	Клинический эффект согласно базе данных ClinVar
1	rs1167870780	chr2:43852376T>A	c.584T>A p.(Leu195Gln)	0.000003810	–	Неопределенная клиническая значимость
3	rs137852987	chr2:43872094G>A	c.1083G>A p.(Trp361Ter)	0.00102	0.0005935	Патогенный
1	rs115227860	chr2:43873940C>T	c.1365C>T p.(Ile455=)	0.00169	0.0003131	Вероятно доброкачественный
1	rs776335488	chr2:43875362T>C	c.1705T>C p.(Ser569Pro)	0.00001	0.0003132	Неопределенная клиническая значимость
2	rs769576789	chr2:43875372T>C	c.1715T>C p.(Leu572Pro)	0.00007	0.0005924	Патогенный
1	rs189249032	chr2:43877641T>C	c.1837T>C p.(Tyr613His)	0.00006	0.0002962	Неопределенная клиническая значимость
2	rs113005049	chr2:43877815G>A	c.1924G>A p.(Ala642Thr)	0.0008841	0.008137	

Таблица 7. Редкие варианты гена *NPC1L1*, выявленные у пациентов с нарушениями липидного обмена

Вариант	Кол-во пациентов	Уровень ОХС плазмы крови, ммоль/л	Уровень ХС-ЛНП в плазме крови, ммоль/л	Проявления атеросклероза	Частота gnomAD	Частота RUSeq
Гаплотип p.(Val177Ile) /p.(His221Tyr) /p.(Ala271Phe) [§]	13 взрослых 6 детей	8.5 ± 0.9 7.3 ± 0.9	6.2 ± 1.3 5.8 ± 0.8	у 7 из 13 (54 %) взрослых	0.0063*	0.042*
Гаплотип p.(His221Tyr) /p.(Ala271Phe)	2 взрослых 1 ребенок	8.7 8.0 6.9	6.2 4.9 4.3	Нет	–	–
rs375614485 chr7:44541254C>T c.6G>A p.(Ala2=)	1	5.1	3.4	Да	0.0018	0.0015
rs116204045 chr7:44539876C>T c.521G>A p.(Arg174His)	2	9.1 9.1	6.8 7.4	Нет	0.0009	0.0011
rs757263723 chr7:g.44538977G>A c.1420C>T p.(Pro474Ser)	1	–	–	–	0.00001	–
rs758137107 chr7:44534597C>T c.2016G>A p.(Gly672=)	1	9.3	5.5	Да	0.0003	0.0005
rs137889714 chr7:44533515G>A c.2325C>T p.(Thr775=)	2	10.0 9.3	7.0 6.6	Да	0.0005	0.0022
chr7:44533487G>A c.2353C>T p.(Leu785Phe)	1 ребенок	6.7	–	–	–	–

Примечание. ОХС – общий холестерин; ХС-ЛНП – холестерин в составе липопротеинов низкой плотности.

[§] Сочетанное носительство вариантов chr7:44539868C>T c.529G>A p.(Val177Ile) (rs149017550), chr7:44539736G>A c.661C>T p.(His221Tyr) (rs114376659) и chr7:44539585_44539586GC>AA c.811_812delinsTT p.(Ala271Phe) (rs117724326/rs139533378).

* Указана частота для rs149017550 chr7: 44539868C>T c.529G>A p.(Val177Ile).

rs113005049 p.(Ala642Thr), а также патогенный вариант rs769576789 p.(Leu572Pro) встречаются в российской популяции на порядок чаще, чем указано в базе данных gnomAD (см. табл. 6).

У 29 пациентов было выявлено девять вариантов в гене *NPC1L1* (см. табл. 7). 19 пациентов были носителями трех вариантов p.(Val177Ile), p.(His221Tyr) и p.(Ala271Phe),

которые, как мы предполагаем, неравновесно сцеплены и составляют гаплотип (Fath et al., 2020), характеризующийся повышенной частотой носительства для российской популяции (см. табл. 7). Это предположение подтверждается результатами проведенного секвенирования по Сэнгеру двух семей, в которых для анализа были доступны родственники пациентов (рис. 2). Также нами

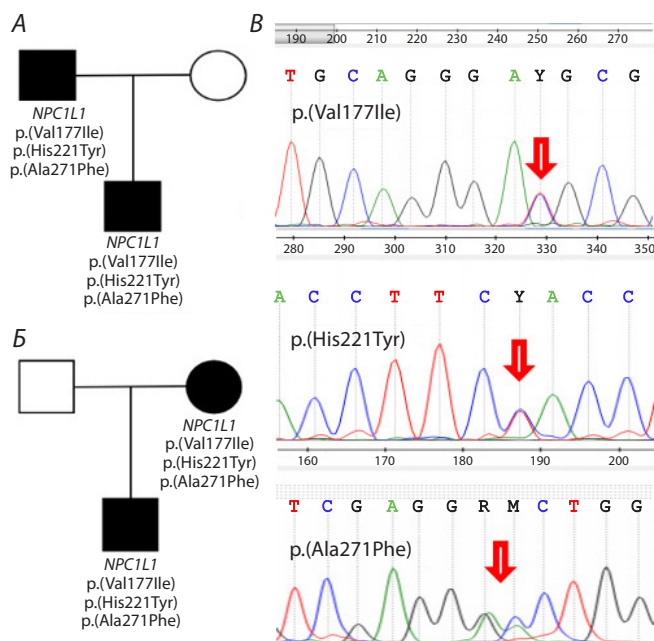


Рис. 2. Секвенирование по Сэнгеру для двух семейных случаев носительства гаплотипа p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe) в гене *NPC1L1*.

А, Б – родословные пациентов, носителей гаплотипа p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe) в гене *NPC1L1*; В – пример верификации входящих в гаплотип вариантов p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe).

идентифицирован один гомозиготный носитель гаплотипа p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe) гена *NPC1L1*. Надо отметить, что описанные в базе данных однонуклеотидные замены rs117724326 p.(Ala271Val) (частота согласно RUSeq 0.04729) и rs139533378 p.(Ala271Ser) (частота согласно RUSeq 0.04729) в соседних нуклео-

тидах на самом деле являются одним вариантом с.811_812delinsTT p.(Ala271Phe) (рис. 3). Как правило, гаплотип p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe) гена *NPC1L1* встречается у пациентов, у которых не удается подтвердить моногенную дислипидемию. В нашем исследовании только у одного носителя данного гаплотипа была также мутация в гене *LDLR*.

Оценка вклада варианта p.(Val177Ile) гена *NPC1L1* в развитие атеросклероза

Варианты p.(Val177Ile), p.(His221Tyr) и p.(Ala271Phe) гена *NPC1L1* расположены в N-концевом домене белка *NPC1L1*, который ответственен за связывание холестерина (Hu et al., 2021). Носительство данного гаплотипа может приводить к усилению абсорбции холестерина в кишечнике и быть ассоциировано с развитием дислипидемии и атеросклероза артерий (Fath et al., 2020). Для варианта p.(Val177Ile) гена *NPC1L1* была разработана методика идентификации на основе ПЦР и рестрикционного анализа. Генотипирование было проведено в группе пациентов с атеросклерозом различной локализации, а также в контрольной группе лиц (табл. 8).

Частота варианта p.(Val177Ile) гена *NPC1L1* в контрольной группе составила 0.043, что совпало с частотой в базе данных RUSeq (0.042). В группе пациентов с атеросклерозом частота (0.067) была выше, чем в контрольной группе, однако различия не достигли статистической значимости. При проведении регрессионного анализа с использованием всего массива данных, учитывающего дополнительно такие факторы, как пол, возраст, наличие атеросклероза, нам также не удалось показать связь варианта p.(Val177Ile) гена *NPC1L1* с развитием атеросклероза на фоне дислипидемии. Такой результат может быть связан с недостаточным размером рассматриваемых выборок, требуются дальнейшие исследования.

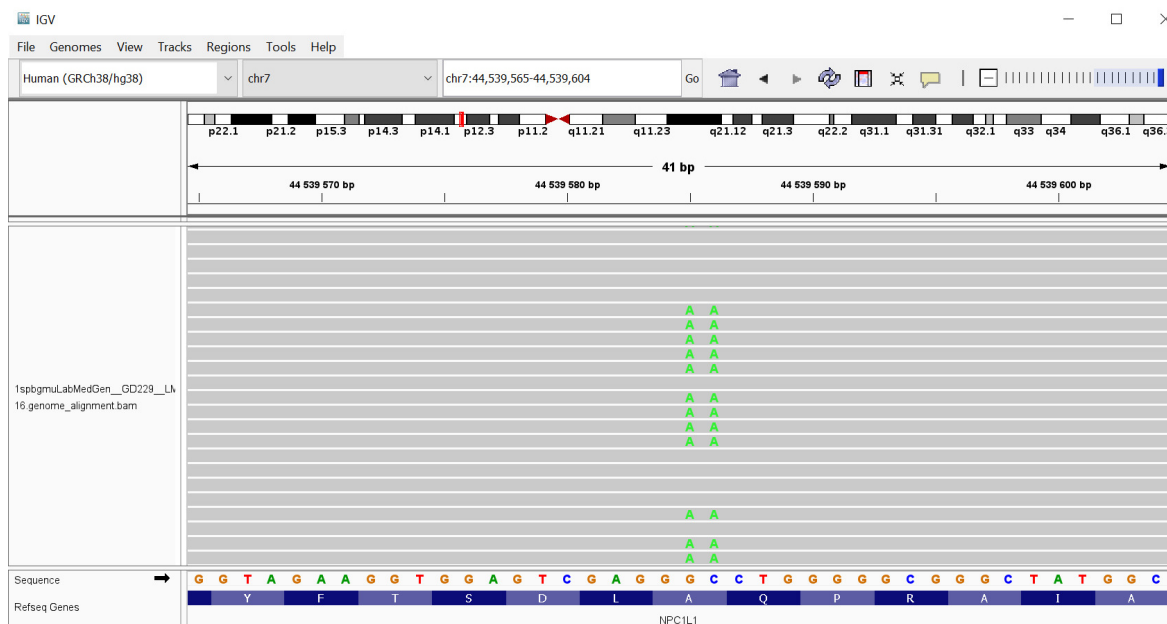


Рис. 3. Результаты NGS-секвенирования варианта p.(Ala271Phe) в гене *NPC1L1* (bam-файл).

Таблица 8. Сравнение частоты встречаемости варианта rs149017550 p.(Val177Ile) гена *NPC1L1* во всех исследуемых группах

Генотип	Гомозигота GG (Val/Val)	Носитель варианта p.(Val177Ile) (из них гомозигота по данному варианту)	Частота варианта p.(Val177Ile)
Контрольная группа, N = 234	214	20 (0)	0.043
Группа пациентов с атеросклерозом, N = 209	182	27 (1)*	0.067
Группа пациентов с нарушениями липидного обмена (данные секвенирования), N = 169	150	19 (1)**	0.059

* $p = 0.136$ при сравнении с контрольной группой; группы сопоставимы по возрасту и полу.

** $p = 0.366$ при сравнении с контрольной группой; группы не сопоставимы по возрасту и полу.

Обсуждение

Ввиду высокой распространенности ССЗ остается актуальным вопрос влияния различных факторов на развитие патологических процессов. Существенный генетический вклад в прогрессирование ССЗ свидетельствует о перспективности уточнения статуса редких вариантов, ассоциированных с накоплением липидов и последующим поражением сосудов (Мешков и др., 2022). Сложность генетической архитектуры дислипидемий определяет важность внедрения современных диагностических подходов для скрининга и раннего выявления носителей редких генетических вариантов (Kalwick, Roth, 2025).

Наиболее распространенная наследственная дислипидемия – это СГХС (Мирошникова и др., 2023). СГХС – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся высоким уровнем холестерина и ХС-ЛНП в плазме крови. К отличительным фенотипическим проявлениям СГХС относятся ксантомы, ксантелазмы и липидные дуги роговицы. Генодиагностика у пациентов с СГХС позволяет выявить только 40–60 % случаев с моногенным характером заболевания (Medeiros et al., 2024; Мирошникова и др., 2025). Распространенность СГХС варьирует от 1:250 до 1:173 в зависимости от популяции (Meshkov et al., 2021; Toft-Nielsen et al., 2022). Встречаются более редкие моногенные дислипидемии, такие как дефицит липопротеинлипазы (Hegele et al., 2015), дисбеталипопротеинемия (Heidemann et al., 2022), ситостеролемия (Miroshnikova et al., 2023) и другие (Иванова и др., 2020). Остальные случаи нарушений липидного обмена могут носить полигенный характер (Futema et al., 2015).

Как показано в GWAS-исследованиях, частые генетические варианты играют важную роль в формировании предрасположенности к нарушению липидного обмена (Ripatti et al., 2016), однако редкие и низкочастотные варианты тоже могут вносить весомый вклад в развитие дислипидемии с последующим прогрессированием атеросклероза (Hindy et al., 2022). Популяционно-специфический характер распределения генетических вариантов определяет важность проведения оценки частоты для каждой популяции отдельно (Read et al., 2021; Senftleber et al., 2024; Fan et al., 2025). Так, в данном исследовании был изучен спектр редких вариантов (частота gnomAD менее 1 %) в генах транспортеров холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *NPC1L1* у пациентов с нарушениями липидного обмена в популяции Северо-Западного региона России.

Был выявлен ряд вариантов в генах *ABCG5* и *ABCG8*, ранее описанных у пациентов с СГХС или ситостеролемией (*ABCG5* rs141828689 (p.Arg198Gln); *ABCG8* rs776335488 p.(Ser569Pro), rs769576789 p.(Leu572Pro), rs189249032 p.(Tyr613His), rs113005049 p.(Ala642Thr)), некоторые оказались более распространенными в российской популяции (см. табл. 5 и 6). Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные патогенные варианты в этих генах приводят к развитию редкого аутосомно-рецессивного заболевания ситостеролемии, частота которого оценивается как 1:200000 (Пшеничникова и др., 2024). Заболевание характеризуется повышением в крови концентрации растительных стеролов, а также ОХС и ХС-ЛНП. У пациентов с ситостеролемией часто наблюдаются ксантомы и раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, клиническая картина заболевания схожа с СГХС. Гетерозиготное носительство варианта в генах *ABCG5* или *ABCG8* не приводит к развитию ситостеролемии, но может повышать риск развития гиперхолестеринемии (Reeskamp et al., 2020). В нашей работе гетерозиготные носители патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах *ABCG5* и *ABCG8* составили 3 %, что согласуется с данными зарубежных авторов (Reeskamp et al., 2020; Medeiros et al., 2024).

Проведенное исследование позволило нам обратить внимание на повышенную частоту гаплотипа p.(Val177Ile)/p.(His221Tyr)/p.(Ala271Phe) гена *NPC1L1* как у пациентов с нарушениями липидного обмена в Северо-Западном регионе России, так и в целом в российской популяции. Активное изучение транспортера *NPC1L1* обусловлено возможностью терапии дислипидемий. В настоящее время широко применяется препарат эзетимиб – ингибитор *NPC1L1*, блокирующий абсорбцию холестерина в кишечнике. Эзетимиб является аллостерическим ингибитором *NPC1L1*, вызывающим образование «закрытой» конформации транспортера, что приводит к нарушению связывания с холестерином (Valdivia et al., 2023). Полиморфные варианты в гене *NPC1L1*, как было показано, обуславливают межиндивидуальные различия чувствительности к эзетимибу (Liao et al., 2022), а также могут приводить к полному отсутствию ответа (Mauriello et al., 2023). Поэтому важной задачей становится изучение генетических вариантов *NPC1L1* как факторов риска развития дислипидемии и фармакогенетических маркеров для прогнозирования эффективности гиполлипидемической терапии (Liao et al., 2022). Как правило, варианты в этом гене

ассоциированы со снижением активности белка и поэтому являются протективными, однако известны варианты, для которых характерно увеличение всасывания холестерина, как, например, р.(Arg174His), который был идентифицирован нами у двух пациентов (Mokhtar et al., 2022).

Замены р.(Arg174His), р.(Val177Ile), р.(His221Tyr), р.(Ala271Phe) располагаются в N-концевом домене белка NPC1L1, играющем ключевую роль в захвате холестерина (Valdivia et al., 2023; Yoon et al., 2023). Ранее уже была продемонстрирована вариабельность всасывания холестерина и уровня ХС-ЛНП в плазме крови в зависимости от совокупности редких вариантов в гене *NPC1L1* (Simonen et al., 2023). В исследовании F. Fath с коллегами варианты р.(Val177Ile), р.(His221Tyr) и р.(Ala271Phe) гена *NPC1L1* были описаны у одного пациента с гиперхолестеринемией, и их сочетание классифицировано авторами как возможная причина заболевания (Fath et al., 2020), что согласуется с нашими данными. Для российской популяции была показана популяционная специфичность гаплотипа р.(Val177Ile)/р.(His221Tyr)/р.(Ala271Phe): он является редким, а скорее полиморфным. Мы также впервые оценили вклад одного из вариантов, составляющего данный гаплотип, р.(Val177Ile), в развитие атеросклероза. Однако различия частот генотипов у пациентов с атеросклерозом и в контрольной группе не достигли статистической значимости, что не позволяет сделать вывод о влиянии варианта р.(Val177Ile) гена *NPC1L1* на развитие атеросклероза. Полученные результаты не свидетельствуют об однозначном отсутствии вклада как отдельного варианта, так и гаплотипа р.(Val177Ile)/р.(His221Tyr)/р.(Ala271Phe) гена *NPC1L1* в полигенный фон, поэтому расширение размера изучаемой выборки может позволить точнее верифицировать значимость данных вариантов. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния отдельных вариантов и гаплотипа на полигенный риск развития гиперхолестеринемии и эффективность лечения эзетимибом.

Заключение

В настоящее время при отсутствии у пациента моногенных вариантов предполагается полигенная гиперхолестеринемия, при которой накопление частых и редких генетических вариантов с небольшим эффектом может приводить к развитию дислипидемии. В работе был изучен спектр редких вариантов в генах транспортеров холестерина *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8* и *NPC1L1* у пациентов с нарушением липидного обмена, которым проводилась генетическая диагностика. Наши результаты указывают на более высокую частоту некоторых редких вариантов в этих генах, в частности *NPC1L1*, в российской популяции, однако для выявления их вклада в риск ССЗ требуется оценка их распространенности на расширенных группах пациентов. Необходимы дополнительные исследования для создания популяционно-специфических шкал генетического риска, которые могли бы учитывать суммарный вклад рискованных и протективных аллелей в генах, связанных с липидным обменом, и использоваться для прогнози-

рования индивидуального риска развития дислипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ограничение исследования. К ограничениям исследования следует отнести сравнительно небольшой размер выборки для изучения популяционных особенностей распространения генетических вариантов и особенности формирования самих выборок. В частности, в первую выборку были включены лица с выраженной дислипидемией, которым показано проведение генетического тестирования. Следовательно, в данной выборке доля лиц с моногенными формами дислипидемии, в первую очередь СГХС, была достаточно высока и составила 30 %. С другой стороны, можно отметить, что гаплотип р.(Val177Ile)/р.(His221Tyr)/р.(Ala271Phe) гена *NPC1L1* за исключением одного пациента выявлялся только у лиц, у которых не установлена моногенная причина дислипидемии. Ограничением для выборок, используемых на втором этапе исследования, является формирование группы пациентов с атеросклерозом по принципу наличия заболевания, безотносительно, имели ли пациенты изначально дислипидемию, поскольку длительность и эффективность лечения статинами в большинстве случаев было сложно отследить.

Список литературы / References

- Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., ... Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019;15(1):58-98
- [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V., Gurevich V.S., ... Balakhonova T.V., Filippov A.E., Akhmedzhanov N.M., Aleksandrova O.Yu., Lipovetsky B.M. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58-98 (in Russian)]
- Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Медицинская генетика*. 2020;19(12):4-17. doi 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17
- [Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Y. Molecular basis of primary monogenic dyslipidemia. *Medical Genetics*. 2020;19(12):4-17. doi 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17 (in Russian)]
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В., Гуревич В.С., ... Соколов А.А., Сумароков А.Б., Горнякова Н.Б., Обрезан А.Г., Шапошник И.И. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-40. doi 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- [Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V., Gurevich V.S., ... Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Gornyakova N.B., Obrezan A.G., Shaposhnik I.I. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *J Atherosclerosis Dyslipidemias*. 2020;1(38):7-40. doi 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 (in Russian)]
- Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Сотникова Е.А., Сметнев С.А., Лимонова А.С., Жарикова А.А., Зайченко М., Раменский В.Е., Драпкина О.М. Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):22-26. doi 10.15829/1560-4071-2022-5232
- [Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Ershova A.I., Sotnikova E.A., Smetnev S.A., Limonova A.S., Zharikova A.A., Zaichenok M., Ramensky V.E., Drapkina O.M. *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* gene variants and coronary

- artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):22-26. doi 10.15829/1560-4071-2022-5232 (in Russian)]
- Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю., Воробьев А.С., Цай В.В., Коваленко Л.В., Глотов О.С. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;1:7-19. doi 10.37489/2588-0527-2023-1-7-19 [Miroshnikova V.V., Pchelina S.N., Donnikov M.Yu., Vorobyev A.S., Tsai V.V., Kovalenko L.V., Glotov O.S. The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics. *Farmakogenetika i Farmakogenomika = Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2023;1:7-19. doi 10.37489/2588-0527-2023-1-7-19 (in Russian)]
- Мирошникова В.В., Изюмченко А.Д., Музалевская М.В., Легостаева К.В., Грунина М.Н., Драчева К.В., Уразгильдеева С.А., Беркович О.А., Баранова Е.И., Глотов О.С., Куликов А.Н., Гуревич В.С., Пчелина С.Н. Генетическая архитектура семейной гиперхолестеринемии на примере когорты жителей Санкт-Петербурга. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):87-94. doi 10.15829/1560-4071-2025-6432 [Miroshnikova V.V., Izyumchenko A.D., Muzalevskaia M.V., Legostaeva K.V., Grunina M.N., Dracheva K.V., Urazgildeeva S.A., Berkovich O.A., Baranova E.I., Glotov O.S., Kulikov A.N., Gurevich V.S., Pchelina S.N. Genetic architecture of familial hypercholesterolemia: a cohort of St. Petersburg residents. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):87-94. doi 10.15829/1560-4071-2025-6432 (in Russian)]
- Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Корчагина Ю.В., Пупыкина В.В., Окулова О.А., Тележникова Н.Д., Васильев П.А., Иванова О.Н., Баранова П.В., Захарова Е.Ю., Ежов М.В. Ситостеролемиа (фитостеролемиа): выявление, лечение и прогноз. *Медицинский совет*. 2024;18(19):198-205. doi 10.21518/ms2024-432 [Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Korchagina Yu.V., Pupykina V.V., Okulova O.A., Teleznikova N.D., Vasiliev P.A., Ivanova O.N., Baranova P.V., Zakharova E.Yu., Ezhov M.V. Sitosterolemia (phytosterolemia): diagnosis, treatment, and prognosis. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2024;18(19):198-205. doi 10.21518/ms2024-432 (in Russian)]
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., ... Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцес С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). *Медицинская генетика*. 2019;18(2):3-23. doi 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B., Konovalev F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., ... Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Med Genet*. 2019;18(2):3-23. doi 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23 (in Russian)]
- Averkova A.O., Brazhnik V.A., Speshilov 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. *Bull Rus State Med Univ*. 2018;5:80-86. doi 10.24075/brsmu.2018.061
- Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., Kaimonov V.S., ... Aseev M.V., Shcherbak S.G., Glotov O.S., Isaev A.A., Predeus A.V. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. *Natl Sci Rev*. 2024;11(10):nwae326. doi 10.1093/nsr/nwae326
- Chubykina U., Vasiluev P., Ivanova O., Ezhov M. The mysterious masks of hypercholesterolemia: a unique clinical case. *Circulation*. 2025; 151(11):799-803. doi 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071638
- Cross B., Turner R., Pirmohamed M. Polygenic risk scores: an overview from bench to bedside for personalised medicine. *Front Genet*. 2022;13:1000667. doi 10.3389/fgene.2022.1000667
- Danilova I., Rau R., Barbieri M., Grigoriev P., Jdanov D.A., Meslé F., Vallin J., Shkolnikov V.M. Subnational consistency in cause-of-death data: the cases of Russia, Germany, the United States, and France. *Population*. 2021;76(4):645-674. doi 10.3917/popu.2104.0693
- Fan H.Y., Tsai M.C., Lai C.J., Yeh C.L., Hsu H.Y., Lai P.J., Hsu H.C., Su T.C., Lin H.J., Lin Y.F., Lu T.P., Chien K.L. Genetic variants in severe hypertriglyceridemia among Taiwanese participants – insights from genome-wide association and whole-exome sequencing analysis. *Circ J*. 2025;89(3):331-339. doi 10.1253/circj.CJ-24-0491
- Fath F., Bengeser A., Barresi M., Binner P., Schwab S., Ray K.K., Krämer B.K., Fraass U., März W. FH ALERT: a feasibility study of a novel approach to identify patients with familial hypercholesterolemia. *Res Square*. 2020. doi 10.21203/rs.3.rs-108034/v1
- Futema M., Shah S., Cooper J.A., Li K.W., Whittall R.A., Sharifi M., Goldberg O., ... Roeters van Lenep J.E., Sijbrands E.J.G., Whittaker J.C., Talmud P.J., Humphries S.E. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem*. 2015;61(1):231-238. doi 10.1373/clinchem.2014.231365
- Ghaleb Y., Elbitar S., Philippi A., El Khoury P., Azar Y., Andrianirina M., Loste A., ... Deleuze J.F., Rabès J.P., Boileau C., Abifadel M., Varret M. Whole exome/genome sequencing joint analysis of a family with oligogenic familial hypercholesterolemia. *Metabolites*. 2022; 12(3):262. doi 10.3390/metabo12030262
- Hegele R.A., Ban M.R., Cao H., McIntyre A.D., Robinson J.F., Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(2):103-113. doi 10.1097/MOL.0000000000001163
- Heidemann B.E., Koopal C., Baass A., Defesche J.C., Zuurbier L., Mulder M.T., Roeters van Lenep J.E., Riksen N.P., Boot C., Marais A.D., Visseren F.L.J. Establishing the relationship between familial dysbetalipoproteinemia and genetic variants in the *APOE* gene. *Clin Genet*. 2022;102(4):253-261. doi 10.1111/cge.14185
- Heron M. Deaths: leading causes for 2018. *National Vital Stat Rep*. 2021;70(4):1-115. doi 10.15620/cdc:104186
- Hindy G., Dombos P., Chaffin M.D., Liu D.J., Wang M., Selvaraj M.S., Zhang D., ... Willer C.J., Natarajan P., Flannick J.A., Khera A.V., Peloso G.M. Rare coding variants in 35 genes associate with circulating lipid levels – a multi-ancestry analysis of 170,000 exomes. *Am J Hum Genet*. 2022;109(1):81-96. doi 10.1016/j.ajhg.2021.11.021
- Hu M., Yang F., Huang Y., You X., Liu D., Sun S., Sui S.F. Structural insights into the mechanism of human NPC1L1-mediated cholesterol uptake. *Sci Adv*. 2021;7(29):eabg3188. doi 10.1126/sciadv.abg3188
- Kalwick M., Roth M. A comprehensive review of the genetics of dyslipidemias and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nutrients*. 2025;17(4):659. doi 10.3390/nu17040659
- Koseki M., Yamashita S., Ogura M., Ishigaki Y., Ono K., Tsukamoto K., Hori M., Matsuki K., Yokoyama S., Harada-Shiba M. Current diagnosis and management of tangier disease. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(8):802-810. doi 10.5551/jat.RV17053
- Li W., Wang Y., Huang R., Lian F., Xu G., Wang W., Xue S. Rare and common coding variants in lipid metabolism-related genes and their association with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24(1):97. doi 10.1186/s12872-024-03759-5
- Liao J., Yang L., Zhou L., Zhao H., Qi X., Cui Y., Ouyang D. The *NPC1L1* gene exerts a notable impact on the reduction of low-density lipoprotein cholesterol in response to hyzetimibe: a factorial-designed clinical trial. *Front Pharmacol*. 2022;13:755469. doi 10.3389/fphar.2022.755469
- Mauriello A., Ascrizzi A., Molinari R., Falco L., Caturano A., D'Andrea A., Russo V. Pharmacogenomics of cardiovascular drugs for atherothrombotic, thromboembolic and atherosclerotic risk. *Genes*. 2023;14(11):2057. doi 10.3390/genes14112057

- McPherson R., Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ Res.* 2016;118(4):564-578. doi 10.1161/CIRCRESAHA.115.306566
- Meašić A.M., Bobinec A., Sansović I., Boban L., Pavić A.M., Pušeljić S., Barišić I. 96 homozygous ABCG8 mutation in a 14-year-old boy with sitosterolemia. *Arch Dis Child.* 2021;106(Suppl.2):A1-A216
- Medeiros A.M., Alves A.C., Miranda B., Chora J.R., Bourbon M., Rato Q., Gaspar A., ... Correia S., Vassalo T., Pack T., Martins V., Vieira V.F. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *J Lipid Res.* 2024;65(2):100490. doi 10.1016/j.jlr.2023.100490
- 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.* 2021;11(6):464. doi 10.3390/jpm11060464
- Miroshnikova V.V., Vasiliev P.A., Linkova S.V., Soloviov V.M., Ivanova O.N., Tolmacheva E.R., Udalova V.Y., ... Grunina M.N., Smirnova N.N., Kuchina A.S., Zakharova E.Y., Pchelina S.N. Pediatric patients with sitosterolemia: next-generation sequencing and biochemical examination in clinical practice. *J Pers Med.* 2023; 13(10):1492. doi 10.3390/jpm13101492
- Mokhtar F.B.A., Plat J., Mensink R.P. Genetic variation and intestinal cholesterol absorption in humans: a systematic review and a gene network analysis. *Prog Lipid Res.* 2022;86:101164. doi 10.1016/j.plipres.2022.101164
- Musunuru K., Kathiresan S. Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):579-585. doi 10.1161/CIRCRESAHA.115.306398
- Pan-Lizcano R., Mariñas-Pardo L., Núñez L., Rebollal-Leal F., López-Vázquez D., Pereira A., Molina-Nieto A., Calviño R., Vázquez-Rodríguez J.M., Hermida-Prieto M. Rare variants in genes of the cholesterol pathway are present in 60 % of patients with acute myocardial infarction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16127. doi 10.3390/ijms232416127
- Prasad K., Mishra M. Mechanism of hypercholesterolemia-induced atherosclerosis. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23(6):212. doi 10.31083/j.rcm2306212
- Read R.W., Schlauch K.A., Lombardi V.C., Cirulli E.T., Washington N.L., Lu J.T., Grzymalski J.J. Genome-wide identification of rare and common variants driving triglyceride levels in a Nevada population. *Front Genet.* 2021;12:639418. doi 10.3389/fgene.2021.639418
- Reeskamp L.F., Volta A., Zuurbier L., Defesche J.C., Hovingh G.K., Grefhorst A. ABCG5 and ABCG8 genetic variants in familial hypercholesterolemia. *J Clinical Lipidology.* 2020;14(2):207-217.e7. doi 10.1016/j.jacl.2020.01.007
- Ripatti P., Rämö J.T., Söderlund S., Surakka I., Matikainen N., Pirinen M., Pajukanta P., ... Wilson R.K., Palotie A., Freimer N.B., Taskinen M.R., Ripatti S. The contribution of GWAS loci in familial dyslipidemias. *PLoS Genet.* 2016;12(5):e1006078. doi 10.1371/journal.pgen.1006078
- Roberts R., Chang C.C., Hadley T. Genetic risk stratification: a paradigm shift in prevention of coronary artery disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(3):287-304. doi 10.1016/j.jacbs.2020.09.004
- Senftleber N.K., Andersen M.K., Jørsboe E., Stæger F.F., Nøhr A.K., Garcia-Erill G., Meisner J., ... Jørgensen M.E., Zeggini E., Moltke I., Hansen T., Albrechtsen A. GWAS of lipids in Greenlanders finds association signals shared with Europeans and reveals an independent PCSK9 association signal. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(2):215-223. doi 10.1038/s41431-023-01485-8
- Shakhtshneider E., Ivanoshchuk D., Timoshchenko O., Orlov P., Se-maev 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
- Shim S.Y., Yoon H.Y., Yee J., Han J.M., Gwak H.S. Association between ABCA1 gene polymorphisms and plasma lipid concentration: a systematic review and meta-analysis. *J Pers Med.* 2021;11(9):883. doi 10.3390/jpm11090883
- Simonen P., Öörni K., Sinisalo J., Strandberg T.E., Wester L., Gylling H. High cholesterol absorption: a risk factor of atherosclerotic cardiovascular diseases? *Atherosclerosis.* 2023;376:53-62. doi 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.003
- Tada H., Kojima N., Takamura M., Kawashiri M.A. Sitosterolemia. *Adv Clin Chem.* 2022;110:145-169. doi 10.1016/bs.acc.2022.06.006
- Toft-Nielsen F., Emanuelsson F., Benn M. Familial hypercholesterolemia prevalence among ethnicities – systematic review and meta-analysis. *Front Genet.* 2022;13:840797. doi 10.3389/fgene.2022.840797
- Tokgozoglu L., Kayikcioglu M. Familial hypercholesterolemia: global burden and approaches. *Curr Cardiol Rep.* 2021;23(10):151. doi 10.1007/s11886-021-01565-5
- Totoń-Zurańska J., Wołkow P., Kapusta M., Wójcik M., Starzyk J., Kawalec E., Idziór-Waluś B., Waluś-Miarka M. Targeted sequencing of a gene panel in patients with familial hypercholesterolemia from Southern Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(6):16417. doi 10.20452/pamw.16417
- Valdivia A., Luque F.J., Llabrés S. Binding of cholesterol to the N-terminal domain of the NPC1L1 transporter: analysis of the epimerization-related binding selectivity and loop mutations. *J Chem Inf Model.* 2023;64(1):189-204. doi 10.1021/acs.jcim.3c01319
- Yoon H.J., Lee Y., Jeong J., Jang S., Lee H.H., Kim G.S. Binding free energy of several sterols to the N-terminal domain of Niemann-Pick C1-like 1 protein due to mutation: molecular dynamics study. *J Chin Chem Soc.* 2023;70(3):539-546. doi 10.1002/jccs.202200315
- Yu X.H., Tang C.K. ABCA1, ABCG1, and cholesterol homeostasis. In: Zheng L. (Ed.) HDL Metabolism and Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1377. Springer, Singapore, 2022;95-107. doi 10.1007/978-981-19-1592-5_7
- Zhang R., Liu W., Zeng J., Meng J., Shi L., Yang S., Chang J., Wang C., Xing K., Wen J., Liu N., Liang B., Xing D. Recent advances in the screening methods of NPC1L1 inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2022;155:113732. doi 10.1016/j.biopha.2022.113732

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 16.10.2025. После доработки 15.01.2026. Принята к публикации 17.02.2026.