

Генетические причины вариабельности липидного спектра при семейной гиперхолестеринемии

Михайлина В. И.¹, Зайченко М.², Киселева А. В.¹, Мешков А. Н.^{1,3,4,5}, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)". Долгопрудный, Московская область; ³ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России. Москва; ⁴ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Москва; ⁵ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России. Москва, Россия

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — одно из самых частых моногенных заболеваний в России, которое в большинстве случаев обусловлено наличием причинных вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. СГХС характеризуется выраженной гиперхолестеринемией с рождения и ранним развитием коронарного атеросклероза и ишемической болезни сердца. Однако за последние годы накопились данные о том, что фенотип генетически подтвержденных больных СГХС может варьировать от классического пациента с ишемической болезнью сердца до пациентов без атеросклероза вовсе. Широкий спектр фенотипических проявлений заболевания обусловлен неполной пенетрантностью и/или вариабельной экспрессивностью вариантов в причинных генах. В настоящем обзоре продемонстрированы основные генетические причины развития СГХС и дополнительные генетические факторы, влияющие на вариабельность липидных показателей (дополнительные редкие и частые варианты в генах, связанных с нарушениями липидного обмена). Знания о вариабельности липидного спектра при СГХС помогут практикующим врачам эффективнее использовать методы генетической диагностики, оценивать риск развития осложнений и персонализировано подбирать лечение.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, пенетрантность, вариабельность, генетическая диагностика, липидный спектр, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы" (рег. № 124013100887-3).

Поступила 24/09-2025

Рецензия получена 09/10-2025

Принята к публикации 01/11-2025



Для цитирования: Михайлина В. И., Зайченко М., Киселева А. В., Мешков А. Н., Драпкина О. М. Генетические причины вариабельности липидного спектра при семейной гиперхолестеринемии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(12):4607. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4607. EDN: UUGLZK

Genetic causes of lipid profile variability in familial hypercholesterolemia

Mikhailina V. I.¹, Zaychenok M.², Kiseleva A. V.¹, Meshkov A. N.^{1,3,4,5}, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University). Dolgoprudny, Moscow Region; ³Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Moscow; ⁴Bochkov Research Center for Medical Genetics. Moscow; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow, Russia

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common monogenic diseases in Russia, most often related to causal variants in the *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* genes. FH is characterized by severe hypercholesterolemia from birth and the early development of coronary atherosclerosis and coronary artery disease. However, in recent years,

there is evidence indicating that the phenotype of genetically confirmed FH patients can vary from those with coronary artery disease to those without atherosclerosis. The wide profile of phenotypic manifestations is due to incomplete penetrance and/or variable expressivity of variants in the causal genes. This review demonstrates the main genetic

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spandex2007@mail.ru

[Михайлина В. И. — д.м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Киселева А. В. — к.б.н., в.н.с., руководитель лаборатории молекулярной генетики Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, помощник генерального директора по научной и клинической работе, профессор кафедры биохимической генетики и наследственных болезней обмена веществ, профессор кафедры общей и медицинской генетики МБФ, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроввергский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия; ФГАОУ ВО "Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)", Институтский пер., д. 9, г. Долгопрудный, Московская область, 141701, Россия; ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия; ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. акад. Н. П. Бочкова" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия; ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова" Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117513, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia; Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Institutskiy Lane, 9, Dolgoprudny, 141701, Russia; National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Akademika Chazova str., 15A, Moscow, 121552, Russia; Research Center for Medical Genetics, Moskorechye str., 1, Moscow, 115522, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ostrovitianova str., 1, Moscow, 117513, Russia.

causes of FH and additional genetic factors influencing lipid variability (additional rare and common variants in genes associated with lipid metabolism disorders). Understanding lipid profile variability in FH will help practicing physicians more effectively use genetic diagnostic methods, assess the risk of complications, and personalize treatment.

Keywords: familial hypercholesterolemia, *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, penetrance, variability, genetic diagnostics, lipid profile, coronary artery disease.

Relationships and Activities. State Assignment: "Development of a Model for Predicting the Penetrance and Expressivity of Causal Variants in Hereditary Monogenic Cardiovascular Diseases" (Registration № 124013100887-3).

Mikhailina V. I. * ORCID: 0000-0002-5375-7328, Zaychenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021,

Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
spandex2007@mail.ru

Received: 24/09-2025

Revision Received: 09/10-2025

Accepted: 01/11-2025

For citation: Mikhailina V. I., Zaychenoka M., Kiseleva A. V., Meshkov A. N., Drapkina O. M. Genetic causes of lipid profile variability in familial hypercholesterolemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(12):4607. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4607. EDN: UUGLZK

АДГ — аутосомно-доминантная гиперхолестеринемия, ГХС — гиперхолестеринемия, геСГХС — гетерозиготная форма СГХС, гоСГХС — гомозиготная форма СГХС, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопrotein(a), ЛНП — липопротеины низкой плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, GOF — gain-of-function (приобретение функции), LOF — loss-of-function (потеря функции), OR — odds ratio (отношение шансов), УКВ — "UK Biobank" ("Биобанк Великобритании").

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Примерно у 30-70% больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС) удается выявить генетическую причину заболевания.
- Гетерогенность СГХС обуславливает вариативность липидного спектра.

Что добавляют результаты исследования?

- Описан спектр генетических причин СГХС и продемонстрированы важные аспекты их диагностики.

Key messages

What is already known about the subject?

- A genetic cause can be identified in approximately 30-70% of patients with familial hypercholesterolemia (FH).
- The heterogeneity of FH determines lipid profile variability.

What might this study add?

- We described the profile of genetic causes of FH and important aspects of their diagnosis.

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — одно из самых распространенных моногенных заболеваний в России [1], которое характеризуется аутосомно-кодминантным типом наследования и в большинстве случаев обусловлено наличием причинных (каузальных) вариантов нуклеотидной последовательности в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* [2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) гетерозиготная форма СГХС (геСГХС) встречается 1/173 человека [3], а гомозиготная (гоСГХС) — предположительно 1/200-300 тыс. человек [4]. Каноническое описание фенотипических проявлений заболевания — уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) >95 перцентиля с рождения, прогрессирующий коронарный атеросклероз и раннее развитие ишемической болезни сердца (ИБС). Однако за последние годы накопились данные о том, что фенотип генетически подтвержденных больных СГХС может варьировать от классического пациента с ИБС до пациентов без атеросклероза вовсе [5, 6].

Клиническое течение СГХС зависит и от гена, в котором обнаружен причинный вариант, и от типа варианта этого гена. Современные методы молекулярной генетики способствуют более глубокому изучению и пониманию сложной генетической природы СГХС [7]. Кроме причинного варианта в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* на фенотип пациента с СГХС и его прогноз также влияют дополнительные редкие варианты в генах, связанных с обменом липопротеинов [8-10]. В настоящее время множество работ посвящено оценке влияния полигенного компонента на уровни ХС ЛНП и общего ХС у пациентов с клиническим диагнозом геСГХС с использованием шкал генетического риска (ШГР) [11, 12].

СГХС имеет широкий спектр фенотипических проявлений. Феномен неполной пенетрантности среди пациентов с СГХС представляет собой большой научный интерес [13]. Пенетрантность — это доля носителей патогенных вариантов, у которых проявляется соответствующий фенотип [14]. Все чаще регистрируются случаи, когда у пациентов не наблюдаются высокие значения ХС ЛНП (>95 перцентиля), при этом выявляется патогенный ва-

риант, описанный как причинный для СГХС. В работе Gaspar IM, et al. (2019) пришли к выводу, что большинство носителей причинного варианта из Южной Европы в отличие от стран Северной Европы, демонстрируют более мягкий фенотип, легче достигают целевых значений ХС ЛНП и имеют меньший риск ИБС [15]. При этом авторы отмечают, что на конечный фенотип больных СГХС влияют и генетические причины, и факторы окружающей среды.

В то же время пациенты, не имеющие типичных для СГХС клинических признаков, могут не находиться под необходимым медицинским наблюдением, а, значит, попадают в зону риска. Так, в крупном исследовании Dikilitas O, et al. (2023), в котором изучали пенетрантность патогенных вариантов СГХС и их связь с ИБС, у 44% участников заболевание было диагностировано впервые, а у 26% было изменено лечение после получения результатов генетического тестирования [16]. Пенетрантность патогенных вариантов СГХС была относительно высокой, с уровнем ХС ЛНП >4 ммоль/л (155 мг/дл) у 87,5% (95% доверительный интервал (ДИ): 80-93%) участников. При этом ассоциированные с СГХС патогенные варианты были связаны с 3,5-кратным повышением риска преждевременной ИБС (после поправки на возраст, пол, расу и регион).

В работе Goodrich JK, et al. (2021) была проведена оценка пенетрантности вариантов в генах, связанных с моногенными заболеваниями, в частности, с СГХС. В рамках исследования было продемонстрировано более тяжелое течение СГХС у носителей причинных вариантов в генах *LDLR* и *APOB*, чем у не-носителей (уровни ХС ЛНП ~ на >1,4 ммоль/л (55 мг/дл)). Также носители редких вариантов, вызывающих СГХС, демонстрируют размеры эффекта значительно больше, чем верхний 1% соответствующих полигенных ШГР. Пенетрантность вариантов в генах *LDLR* и *APOB* составила от 44 до 57%. Авторами был проанализирован широкий спектр экспрессивности фенотипа СГХС среди носителей патогенных вариантов, который, потенциально, обусловлен самими вариантами, полигенным фоном и факторами окружающей среды [17].

Дополнительной причиной изменчивости клинических проявлений у больных СГХС является переменная экспрессивность фенотипа [15]. Например, в исследовании Alieva A, et al. (2024) были продемонстрированы клинические различия у больных СГХС между итальянской и русской популяциями с генетическим подтвержденным диагнозом. У пациентов из России был выявлен более тяжелый фенотип с более высокими уровнями ХС ЛНП до лечения и более высокая частота развития преждевременной ИБС, чем у пациентов из Италии. Это предполагает, что патогенные варианты, встречае-

мые среди российской популяции, как правило, связаны с более тяжелыми клиническими проявлениями СГХС. Генетический фон пациентов в Италии и России с СГХС в целом отличался высокой вариабельностью и подтверждал молекулярно-генетическую гетерогенность пациентов с СГХС [18].

С развитием методов молекулярной генетики и снижением стоимости секвенирования следующего поколения увеличивается доступность генетического тестирования [19]. Все чаще на прием к врачам самых разных специальностей, в т.ч. к кардиологу или терапевту, приходят пациенты с результатами генетического тестирования, которые нужно эффективно интегрировать в практику.

Цель обзора — описать основные генетические причины развития СГХС и дополнительные генетические факторы, влияющие на вариабельность липидных показателей (дополнительные редкие и частые варианты в генах, связанных с нарушениями липидного обмена).

Методологические подходы

Поиск литературных источников включал запросы в системах индексирования научных публикаций (Google Scholar, PubMed, eLIBRARY) по заголовкам, аннотациям и ключевым словам: "genetic heterogeneity of familial hypercholesterolemia", "penetrance of familial hypercholesterolemia", "variability of familial hypercholesterolemia", "генетическая гетерогенность СГХС", "пенетрантность СГХС", "вариабельность СГХС". В обзор были включены оригинальные исследования, в которых анализировали генетические данные больных СГХС, опубликованные за последние 5 лет для иностранных публикаций и 10 лет — для российских, а также обзоры, книги, соответствующие тематике данной публикации. Критерии невключения: работы без полнотекстового доступа; исследования, анализирующие влияние традиционных факторов риска на клиническое течение СГХС, дублирующие публикации. Некоторые работы, опубликованные в более раннем временном диапазоне, были включены в данный обзор, если они содержали важные научные данные.

Результаты

Основные генетические причины развития СГХС

Наиболее частой причиной развития СГХС (до 80-90%) являются варианты в гене *LDLR*, ~10-20% в гене *APOB* и 5% в гене *PCSK9* [20, 21]. СГХС относится к заболеваниям с аутосомно-доминантным типом наследования [2]. Сложные генетические формы, такие как гомозиготная, компаунд-гетерозиготная или двойная гетерозиготная формы, встречаются крайне редко и отличаются тяжелым клиническим течением СГХС. По данным исследования Sjouke B, et al. (2016) уровень

ХС ЛНП без лечения был значительно выше у 28 двойных гетерозигот (среднее значение \pm стандартное отклонение, $8,4 \pm 2,8$ ммоль/л) по сравнению с 28 гетерозиготами ($5,6 \pm 2,2$) и 18 здоровыми родственниками ($2,5 \pm 1,1$ ммоль/л; $p < 0,010$ для всех сравнений) и значительно ниже по сравнению с гомозиготами/компаунд-гетерозиготами, носителями варианта в гене *LDLR* ($13,0 \pm 5,1$ ммоль/л; $p < 0,001$) [22]. В работе Tromp TR, et al. (2022) по изучению пациентов с гоСГХС во всем мире медиана уровня ХС ЛНП до лечения составила $14,7$ [11,8–18,1] ммоль/л. А первое крупное неблагоприятное сердечно-сосудистое событие произошло на десять лет раньше в странах с невысоким уровнем дохода, медиана возраста $24,5$ [17,0–34,5] лет по сравнению с $37,0$ [29,0–49,0] годами в странах с высоким уровнем дохода (отношение шансов (OR — odds ratio) $1,64$ [95% ДИ: 1,13–2,38]) [23].

Ген *LDLR* кодирует ЛНП-рецептор. Наличие патогенных вариантов в гене *LDLR* приводит к дефектному синтезу, сборке, транспорту и рециркуляции ЛНП [24]. В гене *LDLR* зарегистрировано >2000 редких вариантов [25, 26]. Тип мутации коррелирует с тяжестью течения СГХС. Такие типы вариантов, как нонсенс-варианты, альтернативные иницирующие кодоны, варианты со сдвигом рамки считывания, варианты в сайте сплайсинга, большие делеции, затрагивающих один или несколько экзонов [27], приводят к синтезу аномального белка или к отсутствию его трансляции, при этом потеря функции (loss-of-function, LOF) ЛНП-рецептора является полной, а варианты носят название "нулевые". Миссенс-варианты и малые вставки/делеции без сдвига рамки считывания приводят к частичной потере функции ЛНП-рецептора [27]. На практике, носители "нулевых" вариантов, имеют более тяжелый фенотип, чем те, у кого есть дефектные мутации рецепторов: более высокие уровни ХС ЛНП, прогрессирующий атеросклероз и раннюю ИБС [28]. В целом, носители различных типов вариантов в гене *LDLR* подвержены 5-кратному увеличению риска ИБС, чем не-носители [29].

Некоторые патогенные варианты в гене *LDLR* в определенных этнических группах встречаются значительно чаще других из-за наличия эффекта основателя, например, среди франко-американцев [30], евреев-ашкенази [31] и др. В России эффект основателя не наблюдается, однако самым распространенным вариантом считается *LDLR*:p.Gly592Glu [20, 32, 33], который широко распространен среди европеоидов. В свою очередь, вариант *LDLR*:p.Cys160Gly, специфичен для России и считается славянским вариантом [34].

Ген *APOB* кодирует аполипопротеин В (апо В)-100, входящий в состав ЛНП-частиц и ответственный за их связывание с ЛНП-рецептором. Некоторые миссенс-варианты приводят к аномалии

(апо В)-100, при которых возникает дефектное связывание ЛНП-частиц с ЛНП-рецептором, что в конечном итоге способствует неэффективному клиренсу ЛНП гепатоцитами и гиперхолестеринемии (ГХС) [35]. Вариант *APOB*:p.Arg3527Gln — наиболее распространенный из всех изученных вариантов в гене *APOB* в России [36]. Известно, что в российской популяции, так же как и в популяциях европейских стран, пациенты с вариантами в гене *APOB* характеризуются более низкими уровнями ХС ЛНП, чем пациенты с вариантами в гене *LDLR* [37].

Ген *PCSK9* кодирует пропротеиноую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 [38]. Кодируемый белок регулирует количество рецепторов ЛНП на плазматической мембране посредством их деградации. При усилении функции (gain-of-function, GOF) белка *PCSK9* снижается количество и активность ЛНП-рецептора на поверхности гепатоцитов, что сопровождается снижением захвата ЛНП-частиц и повышением концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови [38]. Носители GOF-вариантов в гене *PCSK9* демонстрируют более низкие значения ХС ЛНП в сравнении с носителями вариантов в генах *LDLR* и *APOB* [16].

В исследовании Rämö JT, et al. (2024) "United Kingdom Biobank" (UKB) было продемонстрировано, что у носителей вариантов гена *LDLR*, наблюдался не только более высокий средний уровень ХС ЛНП (UKB: на $42,6$ мг/дл выше), но и более высокий риск аортального стеноза (метаанализ: OR $3,52$ [95% ДИ: 2,39–5,20]) и замены аортального клапана (метаанализ: OR $3,78$ [95% ДИ: 2,26–6,32]), по сравнению с неносителями, $p < 0,001$ для всех сравнений. В то же время носители вариантов в генах *APOB* или *PCSK9* имели более низкий средний уровень ХС ЛНП (UKB: на $32,3$ мг/дл ниже; $p < 0,001$) и более низкий риск аортального стеноза (метаанализ: OR $0,49$ [95% ДИ: 0,31–0,75]; $p = 0,001$) и замены аортального клапана (метаанализ: OR $0,54$ [95% ДИ: 0,30–0,97]; $p = 0,04$), по сравнению с неносителями [39].

Развитие СГХС возможно при аутосомно-рецессивном наследовании двух дефектных аллелей в гене *LDLRAP1*, который кодирует адаптерный белок рецептора ЛНП 1. При наличии варианта нарушается интернализация комплекса ЛНП-рецептор-ЛНП и развивается СГХС [40]. В исследовании Pisciotto L, et al. (2006) уровень ХС ЛНП у пациентов с аутосомно-рецессивной ГХС был ниже, чем у больных с гоСГХС (носителей LOF варианта в гене *LDLR*), но аналогичен таковому у больных с гоСГХС (носителей варианта с частичной потерей функции в гене *LDLR*). Риск ИБС в 9 раз ниже у пациентов с аутосомно-рецессивной ГХС по сравнению с гоСГХС [41].

Ген *APOE* кодирует белок аполипопротеин Е (апо Е), который входит в состав хиломикронов,

липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов промежуточной плотности, ЛНП и липопротеинов высокой плотности. Известно, что наличие гаплотипа apo $\epsilon 2/\epsilon 2$ связано с гиперлипопротеинемией III типа, рецессивной формой смешанной гиперлипидемии, характеризующуюся высоким уровнем общего ХС и триглицеридов. Однако M Marduel, et al. (2013) подтвердили, что вариант p.Leu167del в гене *APOE* был причиной развития аутомно-доминантной ГХС (АДГ) в семье из 14 человек во Франции [42]. Механизм, обуславливающий АДГ, описан в исследовании Cenarro A, et al. (2016) и заключается в том, что липопротеины очень низкой плотности, несущие дефектный apo E (p.Leu167del) хуже взаимодействует с ЛНП-рецептором, что нарушает клиренс липопротеинов и приводит к повышению уровня ХС ЛНП. АДГ, причиной которой является вариант p.Leu167del в гене *APOE*, протекает мягче, чем ГХС, вызванная вариантами в гене *LDLR*. Концентрация ХС ЛНП у носителей *APOE*:p.Leu167del на $\sim 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) ниже, чем при гетерозиготной СГХС в изучаемой популяции, и эта более легкая форма ГХС сопровождалась отсутствием сухожильных ксантом у пациентов и более низкой частотой сердечно-сосудистых заболеваний — всего у 1 из 20 носителей [43]. При поиске генетических причин СГХС, данный вариант тоже стоит рассматривать, несмотря на то, что пациенты с данным вариантом до сих пор не были идентифицированы и описаны в России [44].

Дополнительные генетические факторы, влияющие на клиническое течение СГХС

Полигенный риск

Известно, что ГХС может быть обусловлена не только редкими патогенными вариантами в генах, связанных с нарушением липидного обмена, но и частично суммарным вкладом частых вариантов. Оценить влияние частых вариантов на формирование конечного фенотипа сложно, т.к. каждый отдельный вариант вносит свой незначительный вклад [45]. Для определения индивидуального вклада варианта используется полногеномный поиск ассоциаций, а на основе полученных данных разрабатываются ШГР [46], которые дают возможность количественно оценить совокупный полигенный вклад в формирование конечного фенотипа [47]. ШГР ХС ЛНП и общего ХС позволяют дифференцировать лиц с полигенной и алиментарной ГХС, при этом также показано, что у части лиц с моногенными ГХС, причинный вариант может сочетаться с высокими значениями ШГР и эта категория лиц обладает наибольшим сердечно-сосудистым риском [12, 48, 49]. В работе Kindiş E, et al. (2025) пришли к выводу, что в зависимости от полигенного эффекта, значения ХС ЛНП пациентов с моногенной СГХС могут как увеличиваться, таким об-

разом утяжеляя клиническое течение заболевания, так и, наоборот, снижаться, тем самым маскируя классические пороговые значения ХС ЛНП и затрудняя выявление СГХС [50].

Ген *APOE*

Кроме того, в исследовании Asiimwe IG, et al. (2025) по изучению смертности среди пациентов, принимающих статины, из когорты из UKB ($n=45515$), было продемонстрировано, что пациенты с гаплотипом apoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ имеют исходно более высокий уровень ХС ЛНП и хуже отвечают на терапию статинами. Показатели сердечно-сосудистой смертности и риск смерти от всех причин были значительно выше у носителей гаплотипа apo $\epsilon 4\epsilon 4$ [51]. Эти данные могут быть использованы для лучшего понимания генетических причин ГХС и подбора гиполипидемической терапии, в т.ч. и для пациентов с моногенной СГХС.

Ген *LPA*

В клинической практике встречаются пациенты, у которых гиперлипопротеинемия(а) сочетается с СГХС или ошибочно воспринимается как СГХС. СГХС и гиперлипопротеинемия(а) фенотипически похожи, вследствие чего точный диагноз может быть установлен не сразу. Уровень липопротеина(а) (Лп(а)) в большей степени генетически детерминирован и не меняется в течение жизни. Ген *LPA* кодирует аполипопротеин apo (а), который вместе с apo В входит в состав частицы Лп(а) [52]. Концентрация Лп(а) в крови коррелирует с числом повторов крингла IV типа 2 и наличием вариантов в гене *LPA*, например, распространенными вариантами гена *LPA* rs10455872 (интронный, некодирующий) и rs3798220 (миссенс-вариант *LPA*:p.Ile399Met в протеазоподобном домене apo (а) [52]. Данные варианты в гене *LPA* тесно связаны как с повышенным уровнем Лп(а), так и с повышенным риском ИБС [52]. Повышение уровня Лп(а) >50 мг/дл (105 ммоль/л) в крови является важным модификатором сердечно-сосудистого риска [53]. Важно помнить, что уровень ХС ЛНП при высокой концентрации Лп(а) может быть повышен частично за счет Лп(а). Исходя из вышесказанного, определение уровня Лп(а) в крови и генетическое тестирование помогают установить точный диагноз и персонализированно оценить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ГХС.

Гены *ABCG5* и *ABCG8*

В работе Maidman SD, et al. (2025) представлен случай пациента с выраженной ГХС, ксантомами, появившимися в детстве, который соответствовал клиническим критериям гоСГХС. Было показано, что фенотип пациента представляет собой сочетание геСГХС и гетерозиготной ситостеролемии с выраженным повышением индексов абсорбции ХС. При генетическом тестировании был выявлен патогенный вариант в гене *LDLR* в гетерозиготном

Таблица 1

Основные генетические причины развития СГХС и дополнительные генетические факторы, влияющие на ее клиническое течение

Основные генетические причины развития СГХС			
Ген	Механизм	Описание	Источник
<i>LDLR</i>	Дефектный синтез, сборка, транспорт и рециркуляция ЛНП	Повышает уровень ХС ЛНП	[24]
<i>APOB</i>	Дефектное связывание ЛНП-частиц с ЛНП-рецептором, что в конечном итоге способствует неэффективному клиренсу ЛНП гепатоцитами и ГХС	Повышает уровень ХС ЛНП	[35]
<i>PCSK9</i>	Снижение количества и активности ЛНП-рецептора на поверхности гепатоцитов, что приводит к снижению захвата ЛНП-частиц и повышению концентрации ХС ЛНП	Повышает уровень ХС ЛНП	[38]
<i>APOE</i>	ЛОНП, несущие дефектный апо Е (p.Leu167del) хуже взаимодействует с ЛНП-рецептором, что нарушает клиренс липопротеинов и приводит к повышению уровня ХС ЛНП	Повышает уровень ХС ЛНП	[43]
<i>LDLRAP1</i>	Нарушается интернализация комплекса ЛНП-рецептор-ЛНП	Повышает уровень ХС ЛНП	[40]
Дополнительные генетические факторы, влияющие на клиническое течение СГХС			
Полигенная ГХС	Совокупное влияние частых вариантов с малым эффектом на конечный фенотип, рассчитанное с помощью ШГР	Повышает или понижает уровень ХС ЛНП (в зависимости от значений ШГР)	[12]
<i>APOE</i>	Носительство ε4 повышает уровень ХС за счёт менее эффективного связывания ЛОНП и ЛПП с ЛНП-рецепторами гепатоцитов, из-за чего снижается клиренс ЛНП	Повышает уровень ХС ЛНП	[51, 63]
<i>LPA</i>	Концентрация Лп(а) в крови коррелирует с числом повторов крингла IV типа 2 и наличием вариантов в гене <i>LPA</i> , например, распространенными вариантами rs10455872 (интронный, некодирующий) и rs3798220 (миссенс-вариант <i>LPA</i> :p. Ile399Met в протеазоподобном домене аполипопротеина(а))	Повышает уровень ХС ЛНП за счет увеличения образования Лп(а)	[52]
<i>ABCG5, ABCG8</i>	Гены связаны с сидостеролемией — редким аутомно-рецессивным заболеванием и кодируют аденозинтрифосфат-связывающие кассетные транспортеры, которые образуют функциональный комплекс для выведения ХС и др. стеролов из организма через печень и кишечник	Носители гетерозиготных LOF вариантов генов <i>ABCG5</i> и <i>ABCG8</i> демонстрируют повышенные уровни фитостеролов и ХС ЛНП и имеют повышенный риск ИБС по сравнению с не-носителями	[8, 57]
<i>APOB, PCSK9, MTP, ANGPTL3, APOC3</i>	Наличие LOF вариантов в указанных генах способствует потенциальному снижению уровня ХС ЛНП у пациентов с генетическим диагнозом СГХС	Снижает уровень ХС ЛНП	[58-63]

Примечание: ГХС — гиперхолестеринемия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеин(а), ЛНП — липопротеины низкой плотности, ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛНП-рецептор — липопротеинов низкой плотности-рецептор, ЛПП — липопротеины промежуточной плотности, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС — холестерин, ШГР — шкала генетического риска, LOF — потеря функции (loss-of-function).

состоянии, а также LOF вариант неопределенной значимости в гене *ABCG8* в гетерозиготном состоянии и значение полигенного риска в 100-м процентиле. Избыточное всасывание ХС у больного (его индексы всасывания почти вдвое превышали референсный диапазон) способствовало проявлению у него фенотипически гоСГХС, несмотря на генетический диагноз геСГХС. Прием эзетимиба привел к выраженному снижению уровня ХС ЛНП (на 56%), что дополнительно свидетельствует о патогенности варианта в гене *ABCG8*. В данном клиническом случае у пациента продемонстрирован перекрестный синдром, демонстрирующий признаки как сидостеролемии, так и СГХС [8]. Российскими учеными также был продемонстрирован

клинический случай редкого и уникального сочетания СГХС и сидостеролемии [54].

Гены *ABCG5* и *ABCG8* связаны с редким аутомно-рецессивным заболеванием — сидостеролемией — и кодируют АТФ-связывающий кассетный транспортер, которые образуют функциональный комплекс для выведения ХС и других стеролов из организма через печень и кишечник [55]. Клинические проявления у пациентов с сидостеролемией схожи с таковыми при СГХС — наблюдается выраженная ГХС, ксантоматоз и ранее развитие ИБС [55]. Улучшить состояние больных сидостеролемией может селективный ингибитор абсорбции ХС — эзетимиб [56] и ограничение потребления продуктов растительного происхождения, содержащих

фитостеролы. Кроме того, носители гетерозиготных LOF вариантов *ABCG5* демонстрируют повышенные уровни фитостеролов и ХС ЛНП и имеют повышенный риск ИБС по сравнению с не-носителями [55].

Протективные генетические факторы

У пациентов с генетически подтвержденной СГХС, могут быть дополнительные варианты в генах, связанных с липидным обменом, которые компенсируют высокие уровни ХС ЛНП. Известно, что LOF варианты в генах *APOB*, *PCSK9*, *MTTP*, *ANGPTL3*, *SAR1B*, *APOC3* связаны с низкими значениями ХС ЛНП [57]. В литературе описан редкий случай, когда фенотип СГХС (причинный вариант *PCSK9*:c.94G>A/p.Glu32Lys) был "нейтрализован" фенотипом семейной гипобетахолестеринемии, детерминированной вариантом *APOB*:c.1672C>T;p.Arg558Ter [58]. По данным исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) у европеоидов выявленный вариант *PCSK9*:p.Arg46Leu был связан со снижением уровня ХС ЛНП на 15% и снижением риска ИБС на 47% [59]. А вариант *PCSK9*:p.Leu21dup ассоциирован с более низкими значениями ХС ЛНП в общей популяции, а также связан со снижением уровня ХС ЛНП у ливанских пациентов с СГХС, имеющих общую мутацию *LDLR*:p.Cys681Ter в гене [60]. В работе Huijgen R, et al. (2012) выявили варианты в генах *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3*, потенциально снижающие уровень ХС ЛНП у пациентов с генетическим диагнозом СГХС [61]. Вариант *MTTP*:p.

Arg634Cys был в некоторой степени связан со снижением уровня ХС ЛНП также у пациентов с СГХС [9]. Кроме того, у носителей LOF вариантов в гене *APOC3* уровень триглицеридов в плазме крови был на 39% ниже, уровень ХС липопротеинов высокой плотности был на 22% выше, а уровень ХС ЛНП и риск ИБС были ниже на 16 и 40%, соответственно, по сравнению с не-носителями [62]. Основные генетические причины развития СГХС и дополнительные генетические факторы, влияющие на клиническое течение СГХС представлены в таблице 1.

Заключение

СГХС — моногенное заболевание, характеризующееся генетической гетерогенностью. Проведенный анализ генетических причин вариативности липидного профиля при СГХС демонстрирует необходимость применения современных методов генетической диагностики. Знания о вариативности липидного спектра при СГХС помогут практикующим врачам эффективнее использовать методы генетической диагностики, оценивать риск развития осложнений и персонализировано подбирать лечение.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка модели предсказания пенетрантности и экспрессивности причинных вариантов наследственных моногенных заболеваний сердечно-сосудистой системы" (рег. № 124013100887-3).

Литература/References

- Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. Ter Arkh. 2009;81(9):23-8. (In Russ.) Мешков А. Н., Малышев П. П., Кухарчук В. В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. Терапевтический архив. 2009;81(9):23-8.
- Foody JM, Vishwanath R. Familial hypercholesterolemia/autosomal dominant hypercholesterolemia: Molecular defects, the LDL-C continuum, and gradients of phenotypic severity. J Clin Lipidol. 2016;10(4):970-86. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.009.
- Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. 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.
- Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5:9-17. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.452.
- Arora S, Kharsa A, Sharma G. Familial hypercholesterolemia: Still an enigma. JACC Case Rep. 2025;30:104755. doi:10.1016/j.jaccas.2025.104755.
- Filatova A, Vasiluev P, Osipova E, et al. uAUG-creating variant in the *LDLR* gene causes mild Familial hypercholesterolemia. Hum Genet. 2025;144(9-10):1001-9. doi:10.1007/s00439-025-02770-w.
- Zakharova IS, Shevchenko AI, Arssan MA, et al. IPSC-derived endothelial cells reveal LDLR dysfunction and dysregulated gene expression profiles in familial hypercholesterolemia. Int J Mol Sci. 2024;25(2):689. doi:10.3390/ijms25020689.
- Maidman SD, Gurevitz C, Rosenson RS. Digenic overlap syndrome masquerading as homozygous familial hypercholesterolemia. JACC Case Rep. 2025;30(18):104036. doi:10.1016/j.jaccas.2025.104036.
- Winther M, Shpitzen S, Yaacov O, et al. In search of a genetic explanation for LDLc variability in an FH family: common SNPs and a rare mutation in *MTTP* explain only part of LDL variability in an FH family. J Lipid Res. 2019;60(10):1733-40. doi:10.1194/jlr.M092049.
- Shakhtshneider E, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, et al. 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.
- Vanhoye X, Bardel C, Rimbert A, et al. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. Transl Res. 2023;255:119-27. doi:10.1016/j.trsl.2022.12.002.
- Zaychenoka M, Meshkov AN, Kiseleva AV, et al. Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(12):4251. (In Russ.) Зайченко М, Мешков А. Н., Киселева А. В. и др. Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестери-

- немия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23(12):4251. doi:10.15829/1728-8800-2024-4251.
13. Meshkov AN, Zaichenok M, Mikhailina VI, et al. Genetic factors of familial hypercholesterolemia variability. Medical Genetics. 2025;24(6):98-100. (In Russ.) Мешков А.Н., Зайченко М., Михайлина В.И. и др. Генетические факторы вариабельности семейной гиперхолестеринемии. Медицинская генетика. 2025;24(6):98-100. doi:10.25557/2073-7998.2025.06.98-100.
14. Zaichenok M, Ramensky VE, Kiseleva AV, et al. On penetrance estimation in family, clinical, and population cohorts. Circ Genom Precis Med. 2025;18(2):e004816. doi:10.1161/CIRCGEN.124.004816.
15. Gaspar IM, Gaspar A. Variable expression and penetrance in Portuguese families with Familial Hypercholesterolemia with mild phenotype. Atheroscler Suppl. 2019;36:28-30. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.006.
16. Dikilitas O, Sherafati A, Saadatagah S, et al. Familial hypercholesterolemia in the electronic medical records and genomics network: Prevalence, penetrance, cardiovascular risk, and outcomes after return of results. Circ Genom Precis Med. 2023;16(2):e003816. doi:10.1161/CIRCGEN.122.003816.
17. Goodrich JK, Singer-Berk M, Son R, et al. Determinants of penetrance and variable expressivity in monogenic metabolic conditions across 77,184 exomes. Nat Commun. 2021;12(1):3505. doi:10.1038/s41467-021-23556-4.
18. Alieva A, Di Costanzo A, Gazzotti M, et al. Genetic heterogeneity of familial hypercholesterolaemia in two populations from two different countries. Eur J Intern Med. 2024;123:65-71. doi:10.1016/j.ejim.2024.01.010.
19. Miroshnikova VV, Pchelina SN, Donnikov MYu, et al. The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2023;(1):7-19. (In Russ.) Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю. и др. 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.
20. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. Genes (Basel). 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
21. Miroshnikova VV, Romanova OV, Ivanova ON, et al. 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.
22. Sjouke B, Defesche JC, Hartgers ML, et al. Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. J Clin Lipidol. 2016;10(6):1462-9. doi:10.1016/j.jacl.2016.09.003.
23. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. Lancet. 2022;399(10326):719-28. doi:10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
24. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Uribe KB, et al. Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the *LDLR*. Sci Rep. 2020;10(1):1727. doi:10.1038/s41598-020-58734-9.
25. Abifadel M, Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. J Intern Med. 2023;293(2):144-65. doi:10.1111/joim.13577.
26. Vasilyev V, Zakharova F, Bogoslovskaya T, et al. Familial hypercholesterolemia in Russia: Three decades of genetic studies. Front Genet. 2020;11:550591. doi:10.3389/fgene.2020.550591.
27. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
28. Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. Eur J Med Genet. 2020;63(4):103831. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103831.
29. Ibrahim S, Hartgers ML, Reeskamp LF, et al. *LDLR* variant classification for improved cardiovascular risk prediction in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2024;397:117610. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117610.
30. Mszar R, Buscher S, Taylor HL, et al. Familial hypercholesterolemia and the founder effect among Franco-Americans: A brief history and call to action. CJC Open. 2020;2(3):161-7. doi:10.1016/j.cjco.2020.01.003.
31. Karpati M, Gazit E, Goldman B, et al. Specific mutations in the *HEXA* gene among Iraqi Jewish Tay-Sachs disease carriers: dating of founder ancestor. Neurogenetics. 2004;5(1):35-40. doi:10.1007/s10048-003-0166-8.
32. Vasilyev VB, Zakharova FM, Bogoslovskaya TY, et al. Analysis of the low density lipoprotein receptor gene (*LDLR*) mutation spectrum in Russian familial hypercholesterolemia. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2022;26(3):319-26. doi:10.18699/VJGB-22-38.
33. Zakharova FM, Tatishcheva YuA, Golubkov VI, et al. Familial hypercholesterolemia in St. Petersburg: diversity of mutations argues against a strong founder effect. Russian Journal of Genetics. 2007;43(9):1255-62. (In Russ.) Захарова Ф.М., Татищева Ю.А., Голубков В.И. и др. Семейная гиперхолестеринемия в Санкт-Петербурге: разнообразие мутаций свидетельствует об отсутствии выраженного эффекта основателя. Генетика. 2007;43(9):1255-62.
34. Zakharova FM, Mandelstam MY, Bogoslovskaya TY, et al. Molecular diagnostics of familial hypercholesterolemia in Russia: yesterday, today and tomorrow. Medical Academic Journal. 2024;24(1):23-36. (In Russ.) Захарова Ф.М., Мандельштам М.Ю., Богословская Т.Ю. и др. Молекулярная диагностика семейной гиперхолестеринемии в России: вчера, сегодня, завтра. Медицинский академический журнал. 2024; 24(1):23-36. doi:10.17816/maj630505.
35. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. Proc Natl Acad Sci USA. 1987;84(19):6919-23. doi:10.1073/pnas.84.19.6919.
36. Dzhumaniyazova IK, Meshkov AN, Daniel VV, et al. Prevalence and penetrance of pathogenic and likely pathogenic *LDLR* and *APOB* gene variants linked to familial hypercholesterolemia and increased risk of ischemic heart disease. Front Genet. 2025;16:1589014. doi:10.3389/fgene.2025.1589014.
37. Meshkov AN, Ershova AI, Shcherbakova NV, et al. Phenotypical features of heterozygous familial hypercholesterolemia in individuals with *LDLR* or *APOB* gene mutations. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(8):63-5. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Щербак Н.В. и др. Фенотипические особенности течения гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии у носителей мутаций генов *LDLR* и *APOB*. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):63-5.
38. Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. Curr Opin Lipidol. 2017;28(2):161-9. doi:10.1097/MOL.0000000000000386.
39. Rämö JT, Jurgens SJ, Kany S, et al. Rare genetic variants in *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* are associated with aortic stenosis. Circulation. 2024;150(22):1767-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070982.

40. He G, Gupta S, Yi M, et al. ARH is a modular adaptor protein that interacts with the LDL receptor, clathrin, and AP-2. *J Biol Chem*. 2002;277(46):44044-9. doi:10.1074/jbc.M208539200.
41. Pisciotto L, Priore Oliva C, Pes GM, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis*. 2006;188(2):398-405. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.016.
42. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the *APOE* p.Leu167del mutation. *Hum Mutat*. 2013;34(1):83-7. doi:10.1002/humu.22215.
43. Cenarro A, Etxebarria A, de Castro-Orós I, et al. The p.Leu167del mutation in *APOE* gene causes autosomal dominant hypercholesterolemia by down-regulation of LDL receptor expression in hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2113-21. doi:10.1210/jc.2015-3874.
44. Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Spectrum and prevalence of rare *APOE* variants and their association with familial dysbetalipoproteinemia. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12651. doi:10.3390/ijms252312651.
45. Limonova AS, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Validation of genetic risk scores for hypertension in the Central Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3801. (In Russ.) Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В. и др. Валидация шкал генетического риска развития артериальной гипертензии на популяции региона Центральной России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3801. doi:10.15829/1728-8800-2023-3801.
46. Zaichenoka M., Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Search and replication of associations of genome variants with lipid levels in a Russian sample. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3871. (In Russ.) Зайченко М., Ершова А.И., Киселева А.В. и др. Поиск и репликация ассоциаций вариантов генома с уровнями липидов в выборке из представителей российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3871. doi:10.15829/1728-8800-2023-3871.
47. Zaichenoka M, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Blood lipid polygenic risk score development and application for atherosclerosis ultrasound parameters. *Biomedicines*. 2024;12(12):2798. doi:10.3390/biomedicines12122798.
48. Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232.
49. Reeskamp LF, Shim I, Dron JS, et al. Polygenic background modifies risk of coronary artery disease among individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia. *JACC Adv*. 2023;2(9):100662. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100662.
50. Kindiş E, Aygün S, Ertürk B, et al. Investigation of the genetic background of familial hypercholesterolemia in a Turkish cohort and its clinical implications. *J Clin Lipidol*. 2025;19(3):572-81. doi:10.1016/j.jacl.2025.02.016.
51. Asiimwe IG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, et al. *APOE* genotype and statin response: Evidence from the UK Biobank and all of Us program. *Clin Transl Sci*. 2025;18(8):e70314. doi:10.1111/cts.70314.
52. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009;361(26):2518-28. doi:10.1056/NEJMoa0902604.
53. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471.
54. Chubykina U, Vasiluev P, Ivanova O, et al. The mysterious masks of hypercholesterolemia: A unique clinical case. *Circulation*. 2025;151(11):799-803. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.071638.
55. Nomura A, Emdin CA, Won HH, et al. Heterozygous *ABCG5* gene deficiency and risk of coronary artery disease. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):417-23. doi:10.1161/CIRCGEN.119.002871.
56. Othman RA, Myrie SB, Mymin D, et al. Effect of ezetimibe on low- and high-density lipoprotein subclasses in sitosterolemia. *Atherosclerosis*. 2017;260:27-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.015.
57. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Genetic aspects of decreased low-density lipoprotein cholesterol values. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(12):3846. (In Russ.) Мешков А.Н., Ершова А.И., Киселева А.В. и др. Генетические аспекты низких значений холестерина липопротеинов низкой плотности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(12):3846. doi:10.15829/1728-8800-2023-3846.
58. Sasaki K, Tada H, Kawashiri M-A, et al. Case report: Unusual coexistence between familial hypercholesterolemia and familial hypobetalipoproteinemia. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:9:942772. doi:10.3389/fcvm.2022.942772.
59. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in *PCSK9*, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-72. doi:10.1056/NEJMoa054013.
60. Abifadel M, Rabès J-P, Jambart S, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Lebanon: spectrum of *LDLR* mutations and role of *PCSK9* as a modifier gene. *Hum Mutat*. 2009;30(7):E682-91. doi:10.1002/humu.21002.
61. Huijgen R, Sjouke B, Vis K, et al. Genetic variation in *APOB*, *PCSK9*, and *ANGPTL3* in carriers of pathogenic autosomal dominant hypercholesterolemic mutations with unexpected low LDL-CI Levels. *Hum Mutat*. 2012;33(2):448-55. doi:10.1002/humu.21660.
62. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute, Crosby J, et al. Loss-of-function mutations in *APOC3*, triglycerides, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2014;371(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1307095.
63. Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019;51(2):165-76. doi:10.1016/j.pathol.2018.11.002.