

Пациентка с остеопорозом и гиперхолестеринемией и новым вероятно патогенным вариантом в гене *LRP5*. Клинический случай

Мешков А. Н., Михайлина В. И., Косматова О. В., Колчина М. А., Киселева А. В., Борисова А. Л., Скрипникова И. А., Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва, Россия

Введение. Варианты гена *LRP5* с потерей функции (loss of function, LOF) ассоциированы с первичным остеопорозом. Гетерозиготные носители обычно демонстрируют более лёгкий фенотип, проявляющийся, в основном, снижением костной массы уже в детском возрасте, тогда как у гомозигот и компаунд-гетерозигот по гену *LRP5* помимо этого может встречаться фенотип семейной экссудативной витреоретинопатии, при которой нарушается рост и развитие кровеносных сосудов в сетчатке глаза и синдром остеопороз-псевдоглиома. Кроме того, *LRP5* необходим для нормального метаболизма холестерина и глюкозы. Оценка влияния вариантов гена *LRP5* на развитие атеросклероза и его осложнений противоречива. С одной стороны, нарушение его функции способствует повышению уровня холестерина крови, задержке липидов и макрофагов в сосудистой стенке, усилению системного воспаления, а также развитию остеопороза, который сам по себе является фактором риска развития атеросклероза. С другой стороны, при этой патологии отмечается отсутствие кальцификации атеросклеротических бляшек и створок аортального клапана.

Краткое описание. В статье представлены данные наблюдения за пациенткой с остеопорозом, осложненным переломом правой большеберцовой кости. При проведении генетической диагностики у нее был выявлен ранее не описанный вероятно патогенный LOF вариант в гене *LRP5* (p.Leu17ArgfsTer128), при этом на момент обследования (в возрасте 64 лет) у пациентки отсутствовали субклинические проявления каротидного атеросклероза, за исключением увеличения толщины комплекса интима-медиа, а суммарный индекс коронарного кальция был равен 0. Через 6 лет после визита в клинику, в рамках последующего контакта с пациенткой, стало известно, что в возрасте 65 лет она перенесла острый инфаркт

миокарда и экстренную операцию транскатетеральной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием передней нисходящей артерии.

Заключение. Случай представляет интерес сочетанием остеопороза, осложнившимся переломом правой большеберцовой кости, и выраженной гиперхолестеринемии, с прогрессирующим коронарным атеросклерозом без кальцификации атеросклеротических бляшек с исходом в инфаркт миокарда у носителя ранее не описанного вероятно патогенного LOF варианта в гене *LRP5*.

Ключевые слова: клинический случай, ген *LRP5*, остеопороз, гиперхолестеринемия, коронарный атеросклероз, коронарный кальций.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка комплексной системы оценки общих ранних маркеров и прогностических факторов остеопороза и атеросклероза у женщин".

Поступила 01/11-2025

Рецензия получена 18/11-2025

Принята к публикации 19/11-2025



Для цитирования: Мешков А. Н., Михайлина В. И., Косматова О. В., Колчина М. А., Киселева А. В., Борисова А. Л., Скрипникова И. А., Драпкина О. М. Пациентка с остеопорозом и гиперхолестеринемией и новым вероятно патогенным вариантом в гене *LRP5*. Клинический случай. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2025;24(12):4679. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4679. EDN: RMVCBF

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: spandex2007@mail.ru

[Мешков А. Н. — д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Михайлина В. И.* — м.н.с. отдела персонализированной диагностики, терапии и профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5375-7328, Косматова О. В. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0001-7036-4756, Колчина М. А. — к.м.н., н.с. отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0002-8164-8946, Киселева А. В. — к.б.н., руководитель, в.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Борисова А. Л. — руководитель лаборатории "Банк биологического материала", ORCID: 0000-0003-4020-6647, Скрипникова И. А. — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза и коморбидных состояний, ORCID: 0000-0002-1763-0725, 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, Петроверигский пер., д. 10, стр.3, Москва, 101990, 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.

A patient with osteoporosis, hypercholesterolemia and a novel likely pathogenic variant in the *LRP5* gene. A case report

Meshkov A. N., Mikhailina V. I., Kosmatova O. V., Kolchina M. A., Kiseleva A. V., Borisova A. L., Skripnikova I. A., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Introduction. Loss-of-function (LOF) variants of the *LRP5* gene are associated with primary osteoporosis. Heterozygous carriers typically have a milder phenotype, manifested primarily by decreased bone mass in childhood. Homozygotes and compound heterozygotes for the *LRP5* gene may also exhibit the phenotype of familial exudative vitreoretinopathy, which disrupts the growth and development of retinal blood vessels, and osteoporosis-pseudoglioma syndrome. Furthermore, *LRP5* is essential for normal cholesterol and glucose metabolism. The impact of *LRP5* gene variants on the development of atherosclerosis and its complications is controversial. On the one hand, impaired function contributes to elevated blood cholesterol levels, lipid and macrophage retention in the vascular wall, increased systemic inflammation, and osteoporosis, which itself is a risk factor for atherosclerosis. On the other hand, this pathology is characterized by the absence of plaque and aortic leaflet calcification.

Brief description. This article presents a case of a patient with osteoporosis complicated by a right tibia fracture. Genetic testing revealed a previously undescribed, likely pathogenic LOF variant in the *LRP5* gene (p.Leu17ArgfsTer128). At the time of examination (at age 64), the patient had no subclinical manifestations of carotid atherosclerosis, except for increased intima-media thickness, and total coronary calcium score was 0. Six years after visit, it was learned that at age 65, she had an acute myocardial infarction and underwent transluminal balloon angioplasty with stenting of the anterior descending artery.

Conclusion. This case presents with a combination of osteoporosis complicated by a right tibia fracture and severe hypercholesterolemia, with progressive coronary atherosclerosis without plaque calcification, ultimately resulting in myocardial infarction. This patient carried

a previously undescribed, likely pathogenic, LOF variant in the *LRP5* gene.

Keywords: case report, *LRP5* gene, osteoporosis, hypercholesterolemia, coronary atherosclerosis, coronary calcium.

Relationships and Activities. State Assignment: "Development of a Comprehensive System for Assessing Common Early Markers and Prognostic Factors for Osteoporosis and Atherosclerosis in Women".

Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Mikhailina V. I.* ORCID: 0000-0002-5375-7328, Kosmatova O. V. ORCID: 0000-0001-7036-4756, Kolchina M. A. ORCID: 0000-0002-8164-8946, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Borisova A. L. ORCID: 0000-0003-4020-6647, Skripnikova I. A. ORCID: 0000-0002-1763-0725, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: spandex2007@mail.ru

Received: 01/11-2025

Revision Received: 18/11-2025

Accepted: 19/11-2025

For citation: Meshkov A. N., Mikhailina V. I., Kosmatova O. V., Kolchina M. A., Kiseleva A. V., Borisova A. L., Skripnikova I. A., Drapkina O. M. A patient with osteoporosis, hypercholesterolemia and a novel likely pathogenic variant in the *LRP5* gene. A case report. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(12):4679. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4679. EDN: RMVCBF

КИМ — комплекс интима-медиа, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ХС — холестерин, LOF — loss-of-function (потеря функции).

Ключевые моменты

- Выявлен ранее неописанный вероятно патогенный вариант с потерей функции (loss-of-function, LOF) в гене *LRP5* (p.Leu17ArgfsTer128).
- Показано сочетание остеопороза, осложнившегося переломом костей, и выраженной гиперхолестеринемии, с прогрессирующим коронарным атеросклерозом без кальцификации атеросклеротических бляшек с исходом в инфаркт миокарда у носителя гетерозиготного варианта с LOF в гене *LRP5*.
- LOF-варианты гена *LRP5* могут обуславливать особый фенотип пациентов с коронарным атеросклерозом без кальцификации атеросклеротических бляшек.

Key messages

- A previously undescribed, likely pathogenic, loss-of-function (LOF) variant in the *LRP5* gene (p.Leu17ArgfsTer128) was identified.
- A combination of osteoporosis complicated by bone fractures and severe hypercholesterolemia with progressive coronary atherosclerosis without plaque calcification, resulting in myocardial infarction, was demonstrated in a carrier of a heterozygous LOF variant in the *LRP5* gene.
- LOF variants of the *LRP5* gene may determine a unique phenotype in patients with coronary atherosclerosis without plaque calcification.

Введение

Белок 5 типа, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛНП) (*LRP5*), — это трансмембранный белок, который участвует в пере-

даче сигналов от белков Wnt через канонический путь Wnt и кодируется геном *LRP5* [1]. Варианты гена *LRP5* с потерей функции (loss of function, LOF) ассоциированы с первичным остеопорозом, приво-

дящим к переломам, связанным с хрупкостью костной ткани. Гетерозиготные носители обычно демонстрируют более лёгкий фенотип, со снижением костной массы, уже в детском возрасте. Гомозиготы и компаунд-гетерозиготы по гену *LRP5* также могут иметь фенотип семейной экссудативной витреоретинопатии, при которой нарушается рост и развитие кровеносных сосудов в сетчатке глаза, а также может развиваться синдром остеопороз-псевдоглиома [1, 2]. Кроме того, показано, что *LRP5* также необходим для нормального метаболизма холестерина (ХС) и глюкозы. Дефицит *LRP5* приводит к повышению уровня ХС в плазме крови и к нарушению толерантности к глюкозе [3]. Результаты, оценивающие влияние вариантов гена *LRP5* на развитие атеросклероза и его осложнений, противоречивы. С одной стороны, показано, что нарушение функции *LRP5* способствует повышению уровня ХС крови, задержке липидов и макрофагов в сосудистой стенке и усиливает системное воспаление, вызванное избыточной активацией лейкоцитов, а остеопороз, сам по себе является фактором риска развития атеросклероза [4, 5]. С другой стороны, при нарушении функции *LRP5* отмечается отсутствие кальцификации атеросклеротических бляшек и створок аортального клапана [6].

В статье представлены клинические данные пациентки 64 лет с наличием остеопороза и переломами костей в анамнезе, у которой при проведении генетической диагностики был выявлен ранее не описанный вероятно патогенный LOF-вариант в гене *LRP5* (p.Leu17ArgfsTer128); на момент обследования у пациентки отсутствовали субклинические проявления коронарного и каротидного атеросклероза, за исключением увеличения толщины комплекса интима-медиа (КИМ).

Клинический случай

Информация о пациенте. Пациентка Б. 1955 г.р., жительница Москвы. В 2019г, в возрасте 64 лет проходила комплексное обследование в рамках научной программы по выявлению факторов риска и оценки общих ранних маркеров и прогностических факторов остеопороза и атеросклероза у женщин в постменопаузе. Активных жалоб на момент осмотра не предъявляла.

Анамнез: менопауза с 48 лет, естественная. Р-1. Менопаузальную терапию не получала. Хронические заболевания щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, хроническую болезнь почек отрицает. Постоянную терапию не получает. В молодые годы патологии со стороны органов зрения, в частности макулодистрофии, не отмечалось, на момент осмотра — начальная катаракта. Вредных привычек нет: не курит, алкоголь не употребляет. В 2008г (47 лет) — перелом правой большеберцовой кости. Семейный анамнез: у мамы в 72 года — острый инфаркт миокарда. Катаракта.

Сахарного диабета у родителей не было. Наследственность по переломам неотягощена.

Результаты физикального осмотра

Осмотр: телосложение правильное, по нормостеническому типу, нормального питания. Рост 145,3 см, вес 52,5 кг, индекс массы тела 24,87 кг/м². Область щитовидной железы не изменена. Кожные покровы обычной окраски. При аускультации лёгких везикулярное дыхание. Частота дыхательных движений — 16/мин. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 74 уд./мин, шумы не выслушиваются, артериальное давление 119/66 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Грубой неврологической симптоматики нет.

Предварительный диагноз: неприменимо.

Диагностическая оценка

Лабораторные исследования: кальций общий 2,55 ммоль/л, общая щелочная фосфатаза 84 Ед/л, общий ХС 8,2 ммоль/л, триглицериды 1,67 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности 1,65 ммоль/л, ХС ЛНП 5,69 ммоль/л, глюкоза 4,9 ммоль/л.

Инструментальные обследования

Аппланационная тонометрия: по результатам контурного анализа пульсовой волны получены данные за наличие нормального центрального систолического, пульсового и аугментационного давления. Жесткость артерий соответствует нормальным значениям.

По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий атеросклеротических бляшек не выявлено. Справа по задней стенке бифуркации общей сонной артерии выявлено утолщение КИМ до 1,2 мм. По задней стенке бифуркации плечеголового ствола — утолщение КИМ до 1,3 мм.

Мультиспиральная компьютерная томография сердца: в правой коронарной артерии, в огибающей артерии, в стволе левой коронарной артерии и в передней нисходящей артерии кальцинированных бляшек не выявлено. Суммарный коронарный индекс — 0 единиц.

При проведении денситометрической рентгеновской абсорбциометрии выявлено снижение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий $-2,9$ SD), что соответствует остеопорозу, в шейке бедра (Т-критерий $-1,6$ SD) — остеопения.

Для подтверждения гипотезы о едином генетическом контроле процессов снижения костной массы и образования атеросклеротических бляшек была проведена молекулярно-генетическая диагностика образца крови пациентки, который находился на хранении в биобанке ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России [7]. Исследование одобрено Независимым Этическим Комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России. Пациентка подписала информированное согласие.

2008г (47 лет)	Перелом правой большеберцовой кости при катании на коньках.
2009г (48 лет)	Менопауза естественная. Р-1. Менопаузальную терапию не получала.
2019г (58 лет)	Кальций общий 2,55 ммоль/л, общая щелочная фосфатаза 84 Ед/л, глюкоза 4,9 ммоль/л. Гиперхолестеринемия: общий ХС 8,2 ммоль/л, ХС ЛНП 5,69 ммоль/л. КИМ 1,2 мм в каротидной бифуркации правой ОСА. МСКТ сердца: 0 ед. Денситометрическая рентгеновская абсорбциометрия: снижение МПК в ПОП (Т-критерий -2,9 SD) — остеопороз, в ШБ (Т-критерий -1,6 SD) — остеопения.
2020г (59 лет)	ИБС: острый инфаркт миокарда (передней локализации). Операция ТБКА со стентированием передней нисходящей артерии.
2025г (64 года)	Генетическое тестирование: вероятно патогенный LOF вариант в гене <i>LRP5</i> (p.Leu17ArgfsTer128).

Рис. 1. Временная шкала.

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИМ — комплекс интима-медиа, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МПК — минеральная плотность костей, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОСА — общая сонная артерия, ПОП — поясничный отдел позвоночника, ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ХС — холестерин, ШБ — шейка бедра, LOF — loss-of-function (потеря функции).

Таргетное секвенирование выполнено на секвенаторе Nextseq 550 (Illumina, США). Биоинформатический анализ данных проводился с применением специализированных программ: FastQC, Trimmomatic, Bwa-mem, Samtools, GATK и VEP. При анализе результатов в качестве референсной использовалась последовательность генома человека: GRCh38. Оценка патогенности вариантов в генах связанных с моногенными заболеваниями с низкой минеральной плотностью костей: *BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *ALPL*, *ENPP1*, *SLC34A1*, *LRP5*, *WNT1*, *FBN1*, *TGFBR2*, *LMNA*, *NOTCH2*, *PLS3*, проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования [8].

Результаты генетического исследования: был выявлен новый, ранее не описанный, вероятно патогенный вариант в гене *LRP5* (chr11:68312760_CTGCTGCTGCTGCTGGCGCTG/C; p.Leu17ArgfsTer128) в гетерозиготном состоянии.

Клинический диагноз

Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом. Гиперлипидемия IIa типа.

Дифференциальная диагностика: неприменимо.

Медицинские вмешательства

Пациентке были даны рекомендации по лечению остеопороза: прием препаратов кальция и витамина D, внутривенное введение золедроновой кислоты 5 мг 1 раз/год не <3 лет с последующим контролем денситометрии. Также были даны рекомендации соблюдать гиполипидемическую диету, контролировать показатели липидного спектра. В 2019г золедроновая кислота (5 мг) была введена однократно на фоне приема препаратов кальция и витамина D, которые принимала в течение 1 года, затем самостоятельно прекратила.

Динамика и исходы

В 2025г (через 6 лет после обследования) проведен телефонный контакт с пациенткой. Стало известно, что в 2020г она перенесла острый инфаркт миокарда с подъемом ST (передней локализации)

с последующей экстренной операцией транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием передней нисходящей артерии. Иницирована терапия бисопрололом, аспирином, аторвастатином. В настоящее время пациентка регулярно контролирует показатели липидного спектра, глюкозы. На фоне приема гиполипидемической терапии достигнут целевой уровень ХС ЛНП (<1,4 ммоль/л). Нарушений углеводного обмена нет. Повторная остеоденситометрия не проводилась. С момента предыдущего обследования переломов не было. Временная шкала ключевых событий клинического случая представлена на рисунке 1.

Обсуждение

В настоящей работе авторы диагностировали новый LOF-вариант в гене *LRP5* в гетерозиготном состоянии у пациентки с выраженной гиперхолестеринемией, остеопорозом, переломом большеберцовой кости в анамнезе. Примечательно, что на момент обследования отсутствовали субклинические проявления каротидного и коронарного атеросклероза по данным инструментальных методов обследования. При этом в рамках последующего контакта с пациенткой стало известно, что в возрасте 65 лет она перенесла острый инфаркт миокарда и операцию транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием передней нисходящей артерии. У пациентки отсутствовали, характерные для гомозигот с LOF-вариантами гена *LRP5*, проявления таких заболеваний, как экссудативная витреоретинопатия и синдром остеопороз-псевдоглиома.

Ген *LRP5* расположен на хромосоме 11q12-13 и кодирует белок из 1615 аминокислот, который на 71% гомологичен белку LRP6. Варианты гена *LRP5* связаны с различными заболеваниями человека, включая остеопороз, ожирение и диабет [1-3]. В литературе встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению связи нарушения

функции LRP5 с развитием атеросклероза. LRP5 (Lipoprotein receptor-related protein 5) — белок, связанный с рецептором ЛНП, который широко экспрессируется во многих тканях, включая печень, где рецептор участвует в клиренсе ЛНП и хиломикронов. При атеросклеротических повреждениях LRP5 может быть обнаружен в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, моноцитах и макрофагах. Исследования на культивируемых человеческих макрофагах показали, что обработка агрегированными ЛНП, имитирующими модифицированные ЛНП, увеличивает экспрессию LRP5, что приводит к повышению активности белков пути Wnt, включая β -катенин и его нижестоящие мишени, а подавление LRP5 siRNA ослабляет миграцию макрофагов [9]. В другой работе, у LRP5-негативных мышей наблюдался повышенный уровень ХС в плазме и усиленное образование атеросклеротических поражений, с повышенным уровнем циркулирующих воспалительных цитокинов и инфильтрацией макрофагов в аорте. В целом, дефицит LRP5 и, как следствие, снижение активности пути Wnt способствуют прогрессированию атеросклероза, вероятно, из-за гиперхолестеринемии, системного или местного воспаления и миграции макрофагов в артериальную стенку [4]. Отсутствие кальция в проекции коронарных артерий при проведении мультиспиральной компьютерной томографии сердца полностью не исключает наличия атеросклеротических бляшек и развитие ин-

фаркта миокарда. Так, примерно от одной четверти до одной трети всех случаев коронарных событий происходят у лиц с нулевым коронарным кальцием [10], что может свидетельствовать об особом фенотипе развития коронарного атеросклероза без кальцификации атеросклеротических бляшек. Это может быть обусловлено, в т.ч. LOF-вариантами гена *LRP5*, т.к. показано, что при нарушении функции LRP5 у мышей отмечается отсутствие кальцификации атеросклеротических бляшек и створок аортального клапана [6].

Заключение

Случай представляет интерес сочетанием остеопороза, осложнившимся переломом костей, и выявленной гиперхолестеринемией с прогрессирующим коронарным атеросклерозом без кальцификации с исходом в инфаркт миокарда у носителя ранее не описанного вероятно патогенного варианта в гене *LRP5*.

Прогноз для пациента: неприменимо.

Информированное согласие. От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

Отношения и деятельность. Государственное задание "Разработка комплексной системы оценки общих ранних маркеров и прогностических факторов остеопороза и атеросклероза у женщин".

Литература/References

- Littman J, Yang W, Olansen J, et al. LRP5, Bone Mass Polymorphisms and Skeletal Disorders. *Genes* (Basel). 2023;14(10):1846. doi:10.3390/genes14101846.
- Joiner DM, Ke J, Zhong Z, et al. LRP5 and LRP6 in development and disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(1):31-9. doi:10.1016/j.tem.2012.10.003.
- Fujino T, Asaba H, Kang MJ, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(1):229-34. doi:10.1073/pnas.0133792100.
- Borrell-Pagès M, Romero JC, Badimon L. LRP5 deficiency down-regulates Wnt signalling and promotes aortic lipid infiltration in hypercholesterolaemic mice. *J Cell Mol Med*. 2015;19(4):770-7. doi:10.1111/jcmm.12396.
- Skripnikova IA, Kolchina MA, Meshkov AN, et al. Arterial calcification, atherosclerosis and osteoporosis: only clinical associations or a genetic platform? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3034. (In Russ.) Скрипникова И.А., Колчина М.А., Мешков А.Н. и др. Артериальная кальцификация, атеросклероз и остеопороз: только клинические ассоциации или генетическая платформа? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(7):3034. doi:10.15829/1728-8800-2021-3034.
- Rajamannan NM. The role of Lrp5/6 in cardiac valve disease: experimental hypercholesterolemia in the ApoE-/-/Lrp5-/- mice. *J Cell Biochem*. 2011;112(10):2987-91. doi:10.1002/jcb.23221.
- Kopylova OV, Ershova AI, Pokrovskaya MS, et al. Population-nosological research biobank of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine: analysis of bio-samples, principles of collecting and storing information. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(8):3119. (In Russ.) Копылова О.В., Ершова А.И., Покровская М.С. и др. Популяционно-нозологический исследовательский биобанк "НМИЦ ТПМ": анализ коллекций биообразцов, принципы сбора и хранения информации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(8):3119. doi:10.15829/1728-8800-2021-3119.
- Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). *Medical genetics*. 2019;18(2):3-24. (In Russ.) Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. 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:10.25557/2073-7998.2019.02.3-24.
- Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2020;116(7):1254-74. doi:10.1093/cvr/cvz338.
- Hussain A, Ballantyne CM, Nambi V. Zero Coronary Artery Calcium Score: Desirable, but Enough? *Circulation*. 2020;142(10):917-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045026.