

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-6-15

Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа**И.Н. Григорьева¹, Т.Е. Нотова², Т.С. Суворова³, Д.Л. Непомнящих³**

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Аннотация

Мутации со снижением экспрессии и функции генов белков АТФ-связывающей кассеты *ABCG5* и *ABCG8* как основных транспортеров оттока стеролов приводят к накоплению ксеностеролов в плазме, связанному с изменениями липидного профиля, гипергликемией, риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2). Приведены результаты исследований роли полиморфизмов генов *ABCG5/G8* при ССЗ и СД2. В нескольких исследованиях, в том числе крупномасштабных, доказано влияние вариантов *ABCG5/G8* (rs4245791, rs41360247, rs4299376, rs11887534, rs7598542, rs78451356, rs4148217 и др.) на риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), в других – при подтверждении связи риска ИБС с полиморфизмом *ABCG5* отрицали такой статус для *ABCG8*. Поскольку нарушения метаболизма стеролов, наблюдаемые у лиц с СД2, вероятно, опосредованы низкой чувствительностью к инсулину, многие авторы подтвердили ассоциацию вариантов rs4299376, rs4148211, rs140231607 и rs6720173 генов *ABCG5/G8* с риском развития СД2, другие не обнаружили такой связи с СД2 для вариантов rs4299376, rs11887534 и rs4148217 гена *ABCG8*. Снижение экспрессии мРНК генов *ABCG5/G8* наблюдали при СД2 у экспериментальных животных и у людей; напротив, сверхэкспрессия *ABCG5/G8* у мышей *db/db* восстановила чувствительность печени к инсулину, что привело к снижению уровня глюкозы натощак, липидов и улучшению толерантности к глюкозе. Противоречивость данных о связи полиморфизма генов *ABCG5/G8* с риском ССЗ и СД2, вероятно, может быть обусловлена межпопуляционными различиями, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения вклада вариантов последовательности генов *ABCG5/G8* в риск развития этих заболеваний.

Ключевые слова: *ABCG5*, *ABCG8*, полиморфизм, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Григорьева И.Н. – концепция статьи, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Нотова Т.Е. – написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык. Суворова Т.С. – анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи. Непомнящих Д.Л. – анализ материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития

распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 г. (FWNR-2024-0004).

Автор для переписки: Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Полиморфизмы генов-транспортеров оттока стеролов g5 и g8 АТФ-связывающей кассеты при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 2 типа. *Атеросклероз*, 2024; 20 (1): 6–15. doi: 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-6-15

Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus

I.N. Grigor'eva¹, T.E. Notova², T.S. Suvorova³, D.L. Nepomnyashchikh³

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Novosibirsk State Regional Clinical Hospital
130, Nemirovich-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russia*

³ *Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of Russian Federation
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Mutations with a decrease in the expression and function of the of the ATP-binding cassette genes proteins *ABCG5* and *ABCG8*, as the main sterol efflux transporters, lead to the accumulation of xenosterols in plasma associated with changes in the lipid profile, hyperglycemia and the risk of cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM2). The review presents studies of the role of *ABCG5/G8* polymorphisms in CVD and DM2. In several studies, including large-scale ones, the influence of *ABCG5/G8* variants (rs4245791, rs41360247 rs4299376, rs11887534, rs7598542, rs78451356, etc.) on the risk of coronary heart disease (CHD) was proved, in others – when confirming the association of the risk of CHD with *ABCG5* polymorphism, this status for *ABCG8* was denied. Since sterol metabolism disorders observed in individuals with DM2 are probably associated with low insulin sensitivity, many authors confirmed the association of variants rs4299376, rs4148211, rs140231607 and rs6720173 of the *ABCG5/G8* with the risk of DM2, but some authors did not find such a connection with DM2 for variants rs4299376, rs11887534 and rs4148217 of the *ABCG8*. A decrease in *ABCG5/G8* mRNA expression was observed in DM2 in experimental animals and in humans; on the contrary, overexpression of *ABCG5/G8* in *db/db* mice restored the sensitivity of the liver to insulin, which led to a decrease in fasting glucose, lipids and improved glucose tolerance. The inconsistency of data on the association of *ABCG5/G8* gene polymorphism with the risk of CVD and DM2 may probably be due to inter-population differences, which necessitates further study of the contribution of *ABCG5/G8* variants to the risk of these diseases.

Keywords: *ABCG5*, *ABCG8*, polymorphism, cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Contribution of the authors. Grigor'eva I.N. – concept of the article, writing the text, collecting and processing material, literature review, analysis of material, editing, approval of the final version of the article. Notova T.E. – writing the text, collecting and processing material, literature review, translation into English. Suvorova T.S. – material analysis, editing, approval of the final version of the article. Nepomnyashchikh D.L. – material analysis, editing, approval of the final version of the article.

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Correspondence: Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Notova T.E., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Polymorphisms of the ATP-binding cassette sterol efflux transporter genes g5 and g8 in cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (1): 6–15. doi: 10. 52727/2078-256X-2024-20-1-6-15

Введение

Суперсемейство активных транспортеров АТФ-связывающей кассеты (ABC), разделенное на семь различных подсемейств, включая подсемейство ABCG, в состав которого входят белки G5 (ABCG5) и G8 (ABCG8), представляет собой большое количество функционально разнообразных трансмембранных белков, в том числе метаболиты и сигнальные молекулы, участвующие в энергозависимом транспорте различных субстратов из цитоплазмы через мембраны [1, 2]. У человека ABC-транспортеры локализованы на плазматической мембране, экспрессируются во всех органах и имеют решающее значение для ряда биологических функций, включая секрецию желчи, β -окисление, обратный транспорт холестерина (ХС) и даже участвуют в ядерных процессах, таких как репарация ДНК, реорганизация хроматина, поддержание теломер и транспортировка РНК [1, 2]. От них зависит регуляция артериального давления, процессы воспаления в стенке сосудов, эндотелиальной дисфункции [3, 4]. Поскольку по меньшей мере 20 из 49 человеческих ABC-транспортеров связаны с переносом липидов или липидоподобных соединений внутри человеческого организма, а также с продукцией и агрегацией тромбоцитов, неудивительно, что некоторые из них опосредуют патогенез атеросклеротических сосудистых заболеваний [2, 3, 5].

Гены *ABCG5* и *ABCG8* расположены лицом к лицу на хромосоме 2p21, каждый из них кодирует белок-полутранспортер, который нефункционален в мономерном состоянии [6]. Сборка гетеродимера, управляемая гормоном лептином, происходящим из адипоцитов, приводит к образованию полнофункционального транспортера ABCG5/G8 [6]. Гены *ABCG5/G8* имеют общий двунаправленный межгенный промотор, который содержит сайты связывания ядерного фактора 4 α гепатоцитов, GATA 4/6 и гомолога-1 печеночного рецептора [1, 7]. Но есть и различия: *ABCG8* содержит вырожденный мотив Walker A (GSSGCG RA S, RA вместо консенсусной последовательности KS или KT), тогда как *ABCG5* – вырожденный сигнатурный мотив ABC (IS T GE вместо LSGGQ/E) [7]. Мутации сигнатурного мотива ABC в *ABCG5* не влияли на секрецию билирных стеролов, в отличие от мутаций Walker A в *ABCG8*, при которых она подавлялась [1, 7]. Миссенс-мутации липидных фенотипов в гене *ABCG5* (Q604E и R50C) отличаются от таковых в гене *ABCG8* (V632A, T400K, Y54C и D19H) [7]. Миссенс-мутация Q604E сопровождается высоким уровнем триглице-

ридов и низким содержанием липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), миссенс-мутации V632A и T400K – увеличением концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), миссенс-мутация D19H (rs11887534) – высоким уровнем и триглицеридов, и ХС ЛПНП [7].

Гетеродимерный комплекс ABCG5/G8 как ключевой регулятор кишечной абсорбции пищевых стеролов и их переносчик отвечает за элиминацию пищевых нейтральных стеролов посредством транскишечного оттока ХС [1–3, 7]. Гены *ABCG5* и *ABCG8* экспрессируются преимущественно в гепатоцитах и энтероцитах проксимального отдела тонкой кишки человека и локализуются на апикальной плазматической мембране [1, 5]. Кишечный белок ABCG5/G8 действует как ворота первого прохождения, перекачивая ксеностеролы обратно в просвет кишечника, тогда как ABCG5/G8 в печени переносит ксеностеролы, которые миновали «пропускной пункт» кишечника, к внеклеточным акцепторам, т. е. в желчь, в мицеллы солей желчных кислот [1, 8]. Если избыток ХС не может быть растворен в желчи солями желчных кислот и/или фосфолипидами, он выпадает в осадок в виде кристаллов моногидрата ХС, что приводит к образованию холестериновых желчных камней в желчном пузыре и/или желчных протоках. Именно поэтому во многих исследованиях выявлена связь различных полиморфизмов ABCG8 с повышенным риском образования желчных камней [4, 9]. Одним из механизмов такой ассоциации рассматривают увеличение содержания в крови проатеросклеротического метаболита триметиламин-N-оксида (ТМАО) (например, вследствие потребления большого количества красного мяса), которое индуцировало образование желчных камней у мышей линии AKR/J посредством усиления экспрессии *ABCG5/G8* в печени, что было доказано и в печени человека *in vivo* наличием положительной корреляции между экспрессией *ABCG5/G8* и флавиноидсодержащей монооксигеназы-3 (FMO3), образующей ТМАО [10]. При этом многочисленные данные подтверждают выраженную положительную взаимосвязь между уровнем ТМАО в плазме и наличием сердечно-сосудистых патологий у людей, включая серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (major adverse cardiovascular events, MACE): смерть, инфаркт миокарда, инсульт [11].

Исследования животных показали либо 2–3-кратное увеличение уровня стеролов в плазме и снижение их секреции в желчь при выключении генов *ABCG5/G8*, либо, напротив, уменьшение абсорбции стеролов и повышение их содержания в желчи при сверхэкспрессии

ABCG5/G8 [1, 6]. Линейная зависимость данных эффектов от экспрессии *ABCG5/G8* позволяет предположить, что транспортная функция *ABCG5/G8* является скоростью-лимитирующей [1]. Сверхэкспрессия *ABCG5/G8* в печени и кишечнике также снижала уровень ХС и площадь атеросклеротического поражения аорты у мышей с дефицитом рецептора ЛПНП (ldLR) [6].

Основные полиморфизмы *ABCG5* и *ABCG8*, ассоциированные с сердечно-сосудистыми заболеваниями

«Неблагоприятные» варианты *ABCG5* и *ABCG8* могут встречаться в общей популяции с частотой 5–30 %, и даже гетерозиготные носители вариантов *ABCG5/G8* могут иметь повышенный уровень ксеностеролов и ХС ЛПНП [12]. Увеличение содержания общего ХС и ХС ЛПНП в плазме является важным фактором риска развития ССЗ у людей [3]. Процесс образования атеросклеротических бляшек инициируется эндотелиальной дисфункцией, которая способствует субэндотелиальному накоплению ЛПНП во внеклеточном матриксе интимы кровеносных сосудов, где частицы ЛПНП становятся восприимчивыми к окислительной модификации. Далее окисленные формы ЛПНП способствуют воспалению сосудов путем дальнейшей активации эндотелиальных клеток и последующей инфильтрации интимы иммунными клетками и образованию макрофагоподобных пенных клеток, нагруженных липидами [2]. Все это приводит к атеросклеротическому поражению сосуда и, в результате, к развитию ССЗ, а зачастую и к другим нарушениям метаболизма ХС, включая желчнокаменную болезнь [13], ситостеролемию [5, 8, 14–16] и др.

Ситостеролемию у людей описали в 1974 г., а в начале XXI в. показали роль мутаций в 5-м экзоне гена *ABCG8* (с.584Т>А; Leu195Gln) в ее патогенезе: это редкое аутосомно-рецессивное заболевание характеризуется значительно, в 20–40 раз [5], повышенным уровнем растительных стеролов в плазме из-за чрезмерной кишечной абсорбции как ХС, так и холестериноподобных молекул растительного происхождения, таких как ситостерол, а также снижением их секреции в желчь, что способствует атерогенезу [3, 14]. Для пациентов с ситостеролемией характерны очень большое содержание фитостеролов в плазме, дисфункция тромбоцитов и макротромбоцитопения [15], ускоренный атеросклероз и преждевременная ишемическая болезнь сердца (ИБС) [8, 16]. Транспортеры *ABCG5* и *ABCG8* предотвращают накопление

ксеностеролов в организме, а мутированные формы этих переносчиков с потерей функции в виде гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутации либо в гене *ABCG5* (605459), либо в гене *ABCG8* (605460) предрасполагают к накоплению стеролов и атеросклерозу [14]. Вышеописанные нарушения у пациентов с ситостеролемией убедительно свидетельствуют о том, что дефект или снижение экспрессии и функции *ABCG5/G8* может быть важным фактором риска развития ССЗ [3].

Это подтверждается в нескольких, в том числе крупномасштабных, исследованиях роли вариантов последовательности *ABCG5* и *ABCG8* при ССЗ [17–25]. При идентификации у 188 578 человек европейской популяции родственных генов, отвечающих за ХС ЛПНП, и последующем биоинформатическом анализе оказались значимыми 292 гена ($p < 0,00001$), среди них для 59 генов была подтверждена связь с ИБС, включая гены *LDLR*, *ABCG5*, *ABCG8*, *APOB*, *HNF1A*, *PTPN11*, *APOA5* и *MCM6* [17]. В исследовании 213 индийских пациентов с ИБС и 220 лиц контрольной группы показано, что вариант 19Н (rs11887534) в гене *ABCG8* повышает риск ИБС в доминантной модели (отношение шансов (ОШ) 2,54, $p = 0,014$), причем в мужской группе риск был более выраженным (ОШ 2,69, $p = 0,030$) [18]. В крупномасштабном исследовании анализировали 49094 генетических варианта в ~2100 генах, имеющих отношение к сердечно-сосудистой системе, у 15596 пациентов с ИБС и у 34992 лиц контрольной группы (19IBC 50K CAD) и подтвердили ассоциацию с ИБС вариантов *ABCG5/ABCG8*, с ОШ на аллель риска ИБС в диапазоне 1,06–1,09 [19].

В недавно опубликованной работе протестированы данные трех исследований лиц европейского происхождения из Исландии, Дании, из Биобанка Великобритании и Глобального консорциума генетики липидов (GLGC) для установления связи вариантов *ABCG5/8* с содержанием ХС не-ЛПВП и фитостерола (у 613 571 человека), с риском ИБС (105 490 случаев) и у 844 025 лиц в контрольных группах [12]. Авторы идентифицировали девять новых редких вариантов *ABCG5/G8* и три ранее описанных распространенных варианта, которые были связаны с уровнем ХС не-ЛПВП, и из них пять вариантов, снижающих функцию транспортера, были ассоциированы с ИБС. При расчете генетического риска для вариантов *ABCG5/G8* определили, что на каждый 1 нмоль/л увеличения концентрации ХС не-ЛПВП, вызванного этими вариантами, риск ИБС увеличивается в 2 раза. Кроме того, восемь редких вариантов *ABCG5/G8* оказались ассоциированными с

желчными камнями. Интересным является мнение авторов, что влияние вариантов *ABCG5/G8* на риск ИБС не полностью объясняется изменением содержания ХС не-ЛПВП (около 62 % риска ИБС), остальные 38 % должны быть обусловлены другими механизмами (например, увеличением уровня ксеностеролов), так как повышенный риск вряд ли обусловлен другими традиционными факторами риска ИБС, поскольку варианты *ABCG5/G8* с ними не связаны [12]. В недавнем полногеномном метаанализе с участием 9758 субъектов M. Scholz et al. также выявили причинно-следственную связь между ИБС и концентрацией ситостерола в сыворотке, которая лишь частично опосредована повышением содержания общего ХС, что подтверждает атерогенный эффект фитостеролов [21]. Это обстоятельство отчасти подтверждает нашу давнюю гипотезу о связи между ИБС и желчнокаменной болезнью [13], механизмы которой еще предстоит осмыслить. В частности, S. Stender et al. считают, что «инфаркт миокарда и камни в желчном пузыре, два, казалось бы, разных заболевания, неразрывно связаны между собой посредством функции переносчика ХС *ABCG5/G8*» [20].

В вышеупомянутом полногеномном метаанализе [21] подтверждены ранее установленные ассоциации вариантов *ABCG5/G8* с повышенным риском ИБС (rs4245791, rs41360247) [22] и обнаружено десять независимых полногеномных значимых однонуклеотидных полиморфизмов в семи геномных локусах, в частности в *ABCG8* (rs4299376, rs11887534, rs7598542) и *ABCG5* (rs78451356), с различными функциональными механизмами. Высокая вероятность неблагоприятных последствий показана для rs11887534, минорный аллель представляет собой кодирующую мутацию *ABCG8* (D19H), наличие которой приводит к уменьшению уровня фитостерола [3]. Колокализации этого локуса наблюдались с ХС (PP4 = 94,7 %) и ИБС (PP4 = 97,2 %) [21].

При обследовании 1046 тайваньцев показано, что полиморфизм D19H (rs11887534) гена *ABCG8* в значительной степени связан с уровнем общего ХС в сыворотке крови, содержанием ХС ЛПНП и индексом НОМА-IR и может указывать на больший риск ССЗ [23]. В когортном исследовании 2012 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса, скорректированной с учетом соответствующих факторов риска ССЗ, не обнаружено ассоциации полиморфизма D19H (rs11887534) и T400K (rs4148217) гена *ABCG8* с общим риском ССЗ, но установлена связь с

более высоким риском ИБС (относительный риск (ОР) 1,42; $p = 0,03$) [24]. Повышенный риск ССЗ (ОР 1,57; $p = 0,01$) и ИБС (ОР 1,72; $p = 0,002$) имели лица с семейной гиперхолестеринемией, несущие генотип риска для обоих вариантов *ABCG8* (19H и 400K), что подтверждает влияние генетической вариации гена *ABCG8* на бремя атеросклероза [24].

В других работах представлены противоречивые результаты связи ССЗ и вариантов последовательности *ABCG5* и *ABCG8* [25–28]. У 93513 человек при оценке полной генетической недостаточности – гомозиготных вариантов потери функции (loss-of-function variant, LoF) – *ABCG5* и *ABCG8* выявили, что у носителей гетерозиготного варианта LoF *ABCG5* по сравнению с лицами, у которых данный вариант отсутствовал, риск развития ИБС был в 2 раза больше [25]. Напротив, статус гетерозиготного носителя LoF *ABCG8* не был связан с повышенным риском ИБС. Частота гетерозиготного носительства составляла 0,12 % для *ABCG5* и 0,15 % для *ABCG8* [25].

В нескольких исследованиях авторы не обнаружили связи между полиморфизмом D19H (rs11887534) в гене *ABCG8* и содержанием липидов в плазме крови [26, 27], не различалась частота общих полиморфизмов генов *ABCG5* и *ABCG8* у женщин в постменопаузе с ИБС и без ИБС [28], также отсутствовали различия частот аллелей четырех распространенных полиморфизмов *ABCG8* (D19H, Y54C, T400K и A632V) у пациентов с ишемическим инсультом, ИБС и группой контроля [29].

Таким образом, в большинстве исследований выявлено, что гены *ABCG5* и *ABCG8* играют важную роль в гомеостазе ХС и фитостеролов и могут быть связаны с повышенным риском ССЗ [30]. Причем, по мнению S.V. Patel et al., потеря функции *ABCG5/G8* может вызывать более серьезные фенотипы, помимо преждевременного атеросклероза, – усиление эндокринных нарушений и дисфункцию печени [8]. В целом, *ABCG5/G8* могут быть привлекательной мишенью для профилактики и лечения гиперхолестеринемии [3], а увеличение их экспрессии может снизить риск развития ССЗ у людей [31].

Основные полиморфизмы генов *ABCG5* и *ABCG8*, ассоциированные с сахарным диабетом 2 типа

При сахарном диабете 2 типа (СД2) резистентность к инсулину, ожирение и дислипидемии, связанные с повышенным синтезом ХС и его низкой абсорбцией, имеют общие метаболические пути [32]. Результаты

исследования ассоциаций полиморфизмов генов *ABCG5* и *ABCG8* с СД2 противоречивы.

О. Gok et al. при изучении полиморфизма rs4148211 (C54Y) гена *ABCG8* в когорте турецких пациентов с СД2 и в контрольной группе без СД2 показали, что частота генотипа AA у пациентов с СД2 значительно выше, чем в контроле, и носители этого генотипа имеют более высокий уровень триглицеридов, чем носители генотипа GG, и в целом выявлено увеличение риска СД2 у людей с этим вариантом гена *ABCG8* [33]. В этом же исследовании установлена ассоциация rs6720173 (Q604E) в гене *ABCG5* с повышением содержания глюкозы натощак, т. е. данный полиморфизм является фактором риска СД2 у людей [33]. При обследовании населения Тайваня показано, что полиморфизм D19H (rs11887534) гена *ABCG8* в значительной степени связан с индексом НОМА-IR [23]; полиморфизм Q604K гена *ABCG5* у финских мужчин ассоциирован с высоким ИМТ, уровнем инсулина в плазме и резистентностью к инсулину [34]. У субъектов с метаболическим синдромом, проживающих в Корее, варианты с.629A>C p.(Asp210Ala), с.254T>A p.(Leu85Gln) и с.1114C>A p.(Leu372Met) в *ABCG5* и с.900G >A p.(Met300Ile) в *ABCG8* были связаны с более высоким содержанием глюкозы натощак [35]. Примечательно, что эти три варианта *ABCG5* ранее были неизвестны, что позволяет предположить, что они могут быть новыми генетическими детерминантами MetS и представлять собой этнически специфичные генетические варианты [35].

В исследовании METSIM (METabolic Syndrome In Men) (финская мужская когорта, $n = 5639$) показано, что однонуклеотидный полиморфизм rs4299376 гена *ABCG8* связан с повышенным уровнем глюкозы в плазме натощак ($p = 0,022$), но не с ухудшением гипергликемии или с развитием СД2 [36]. Согласно более поздним данным восьмилетнего проспективного исследования, проведенного сотрудниками этого же Университета Восточной Финляндии, полиморфизм rs4299376 гена *ABCG8* связан с содержанием β -ситостерола ($p = 0,001$) и кампестерола ($p = 0,004$) и в целом как маркер низкой абсорбции и высокого синтеза ХС ассоциирован с риском развития СД2, причем преобладающим механизмом, связывающим метаболизм стеролов с гипергликемией, вероятно, является низкая чувствительность к инсулину [37]. Напротив, метаанализ L.A. Lotta et al. [38], который включал 50 775 человек с СД2 и 270 269 человек контрольной группы, проживающих в Европе и США, не выявил ассоциаций аллелей, снижающих

уровень ЛПНП, в локусах генов *ABCG5/G8* (rs4299376) с СД2: ОШ 1,011 ($p = 0,29$). При обследовании лиц иорданско-арабского происхождения частота полиморфизмов rs11887534 (D19H) и rs4148217 (C1199A) гена *ABCG8* была сопоставимой у пациентов с СД2 ($n = 117$) и у здоровых людей ($n = 100$) [39]. Снижение экспрессии мРНК генов *ABCG5/G8* наблюдали в экспериментальных моделях СД1 и СД2, а также у людей с СД2 по сравнению с соответствующими субъектами без СД [40–42]. При этом у пациентов с СД2, получающих статины, содержание мРНК *ABCG5* и *ABCG8* увеличивалось по сравнению с пациентами, не принимавшими статины ($p < 0,02$ и $p < 0,05$) [40].

Транспортеры стеролов *ABCG5* и *ABCG8* препятствуют потере гликемического контроля независимо от накопления фитостерола [43, 44]. Инсулинорезистентность печени напрямую способствует образованию холестериновых камней в желчном пузыре, поскольку деингибирование транскрипционного фактора forkhead box protein O1 (FOXO1) повышает экспрессию билиарных переносчиков ХС *ABCG5* и *ABCG8*, что приводит к увеличению билиарной секреции ХС [43]. Также тканеспецифическая делеция печеночных рецепторов инсулина выявила роль передачи сигналов инсулина в регуляции *ABCG5/G8* через белок FOXO1 [37]. У мышей с ожирением, лишенных рецепторов лептина (*db/db*), способствующего гетеродимеризации *ABCG5/G8*, снижен уровень белка *ABCG5/G8* в печени и ХС в желчи [41]. Аденовирус-опосредованная сверхэкспрессия *ABCG5/G8* у мышей *db/db* увеличила секрецию ХС в желчи и восстановила чувствительность печени к инсулину, что привело к уменьшению содержания глюкозы натощак и триглицеридов и к улучшению толерантности к глюкозе [45]. Мыши, нокаутированные по *ABCG5/G8*, демонстрировали ускоренное повышение концентрации глюкозы натощак на фоне высокожировой диеты по сравнению с животными дикого типа, что может свидетельствовать о потере гликемического контроля [44].

Учитывая все вышеперечисленные данные, нельзя исключить популяционный фактор наличия различных полиморфизмов генов *ABCG5/G8*, которые, вероятно, связаны с неблагоприятными метаболическими последствиями и повышенным риском ССЗ и СД2. Для подтверждения этого необходимо больше исследований, изучающих полиморфизмы *ABCG8* среди различных групп населения.

Заключение

Пути синтеза и метаболизм ХС изучены достаточно хорошо, однако их молекулярная основа, в частности пути экскреции ХС с участием ABCG5/G8 при ССЗ и СД2, от которых страдают миллионы людей во всем мире, требует дальнейшего изучения. Гетеродимерный переносчик стеролов ABCG5/G8 определяет гепатобилиарную секрецию ХС и отток ХС из энтероцитов обратно в просвет кишечника, тем самым способствуя выведению ХС из организма. Поэтому во многих исследованиях получены доказательства прямой связи мутаций генов ABCG5/G8 с увеличенным риском развития ССЗ. Причем даже гетерозиготные носители таких мутаций демонстрируют повышение уровня ксеностераола, ХС ЛПНП и риска ССЗ.

Увеличение синтеза ХС и снижение всасывания ХС и фитостеролов наблюдается у лиц с СД2 и связано с резистентностью к инсулину [46]. В нескольких работах полиморфизм ABCG8 был ассоциирован с уровнем глюкозы в плазме натощак, с резистентностью к инсулину и с риском СД2, поскольку нарушения метаболизма стеролов, наблюдаемые у лиц с СД2, вероятно, опосредованы низкой чувствительностью к инсулину [37]. Однако в нескольких работах не обнаружено различий в частоте вариантов последовательности генов ABCG5 и ABCG8 у лиц с наличием и отсутствием ССЗ и СД2, что, возможно, объясняется особенностями исследуемых популяционных групп [47]. Ассоциации полиморфизмов в генах ABCG5 и ABCG5/G8 с неоднородными фенотипическими характеристиками среди разных этнических групп могут существенно влиять на распространенность СД2 и ССЗ: так, мутации в гене ABCG5 чаще имеют пациенты из Китая, Японии, Индии (20 % известных случаев), а европеоиды чаще являются носителями мутаций в гене ABCG8 [48].

Учитывая механизм регуляции абсорбции стеролов ABCG5/G8, конечный эффект варианта гена, вероятно, сильно зависит от негенетических факторов образа жизни, таких как диета. И наоборот, влияние образа жизни пациента на здоровье также сильно зависит от генетического фона. Поэтому необходимы инновации в диетических и фармацевтических вмешательствах при гиперхолестеринемии, поскольку продемонстрировано, что изменчивость генов-переносчиков ABC может способствовать межиндивидуальной вариативности гипохолестеринемического эффекта статинов. Так, носители некоторых вариантов ABCG5/G8 хуже реагируют на терапию

статиными [2, 5], а у пациентов с СД2, принимавших статины, увеличивался уровень мРНК ABCG5 и ABCG8 по сравнению с теми, кто не принимал статины [40].

В связи с тем, что распространенность СД2 и ССЗ достаточно высока, понимание механизмов, связанных с их развитием, в том числе вклада генетических факторов, таких как мутации генов ABCG5/G8, необходимо не только для поиска потенциальных терапевтических точек воздействия, выделения популяционных групп риска, но и для формирования профилактических мероприятий.

Список литературы / References

1. Plummer A.M., Culbertson A.T., Liao M. The ABCs of sterol transport. *Annu. Rev. Physiol.*, 2021; 83: 153–181. doi: 10.1146/annurev-physiol-031620-094944
2. Schumacher T., Benndorf R.A. ABC transport proteins in cardiovascular disease – A brief summary. *Molecules*, 2017; 22 (4): 589. doi: 10.3390/molecules22040589
3. Wang H.H., Liu M., Portincasa P., Wang D.Q. Recent advances in the critical role of the sterol efflux transporters ABCG5/G8 in health and disease. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2020; 1276: 105–136. doi: 10.1007/978-981-15-6082-8_8
4. Teng M.S., Yeh K.H., Hsu L.A., Chou H.H., Er L.K., Wu S., Ko Y.L. Differential effects of ABCG5/G8 gene region variants on lipid profile, blood pressure status, and gallstone disease history in Taiwan. *Genes (Basel)*, 2023; 14 (3): 754. doi: 10.3390/genes14030754
5. Fong V., Patel S.B. Recent advances in ABCG5 and ABCG8 variants. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2021; 32 (2): 117–122. doi: 10.1097/MOL.0000000000000734
6. Brown J.M., Yu L. Protein mediators of sterol transport across intestinal brush border membrane. *Subcell. Biochem.*, 2010; 51: 337–380. doi: 10.1007/978-90-481-8622-8_12
7. Zein A.A., Kaur R., Hussein T.O.K., Graf G.A., Lee J.Y. ABCG5/G8: a structural view to pathophysiology of the hepatobiliary cholesterol secretion. *Biochem. Soc. Trans.*, 2019; 47 (5): 1259–1268. doi: 10.1042/BST20190130
8. Patel S.B., Graf G.A., Temel R.E. ABCG5 and ABCG8: more than a defense against xenosterols. *J. Lipid Res.*, 2018; 59 (7): 1103–1113. doi: 10.1194/jlr.R084244
9. Bustos B.I., Pérez-Palma E., Buch S., Azocar L., Riveras E., Ugarte G.D., Toliat M., Nürnberg P., Lieb W., Franke A., Hinz S., Burmeister G., von Schönfels W., Schafmayer C., Völzke H., Völker U., Homuth G., Lerch M.M., Santos J.L., Puschel K., Bamps C., Roa J.C., Gutiérrez R.A., Hampe J., de Ferrari G.V., Miquel J.F. Variants in ABCG8 and TRAF3 genes confer risk for gallstone disease in admixed Latinos with Mapuche Native American ancestry. *Sci. Rep.*, 2019; 9 (1): 772. doi: 10.1038/s41598-018-35852-z
10. Chen Y., Weng Z., Liu Q., Shao W., Guo W., Chen C., Jiao L., Wang Q., Lu Q., Sun H., Gu A.,

- Hu H., Jiang Z. FMO3 and its metabolite TMAO contribute to the formation of gallstones. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis Dis.*, 2019; 1865 (10): 2576–2585. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.06.016
11. Григорьева И.Н. Атеросклероз и триметиламин-N-оксид — потенциал кишечной микробиоты. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (9): 5038. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038 [Grigorieva I.N. Atherosclerosis and trimethylamine-N-oxide — the gut microbiota potential. *Russ. J. Cardiol.*, 2022; 27 (9): 5038. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5038].
 12. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Alexandersson K.F., Tragante V., Thorsteinsdóttir M., Eiriksson F.F., Gretarsdóttir S., Björnsson E., Magnusson O., Sveinbjörnsson G., Jonsdóttir I., Steinthorsdóttir V., Ferkingstad E., Jensson B.Ö., Stefansson H., Olafsson I., Christensen A.H., Torp-Pedersen C., Køber L., Pedersen O.B., Erikstrup C., Sørensen E., Brunak S., Banasik K., Hansen T.F., Nyegaard M., Eyjolfsson G.I. Genetic variability in the absorption of dietary sterols affects the risk of coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (28): 2618–2628. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa531
 13. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малутина С.К. Ассоциация между «определенной» ИБС и ЖКБ у мужчин и у женщин различных возрастных групп (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз*, 2019; 15 (2): 32–38. doi: 10.15372/ATER20190205 [Grigorieva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Maljutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerosis*, 2019; 15 (2): 32–38. (In Russ.). doi: 10.15372/ATER20190205].
 14. Berge K.E., Tian H., Graf G.A., Yu L., Grishin N.V., Schultz J., Kwiterovich P., Shan B., Barnes R., Hobbs H.H. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*, 2000; 290 (5497): 1771–1775. doi: 10.1126/science.290.5497.1771
 15. Bastida J.M., Benito R., González-Porrás J.R., Rivera J. *ABCG5* and *ABCG8* gene variations associated with sitosterolemia and platelet dysfunction. *Platelets*, 2021; 32 (4): 573–577. doi: 10.1080/09537104.2020.1779926
 16. Kawamura R., Saiki H., Tada H., Hata A. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2018; 12 (1): 246–249. doi: 10.1016/j.jacl.2017.10.017
 17. Zhang H., Mo X.B., Xu T., Lei S.F., Zhang Y.H. Detecting novel genes for low-density lipoprotein cholesterol in European population using bioinformatics analysis. *Per. Med.*, 2016; 13 (3): 225–231. doi: 10.2217/pme.16.1
 18. Srivastava A., Garg N., Srivastava A., Srivastava K., Mittal B. Effect of genetic variant (rs11887534) in *ABCG8* gene in coronary artery disease and response to atorvastatin therapy. *Dis. Markers*, 2010; 28 (5): 307–313. doi: 10.3233/DMA-2010-0710
 19. IBC 50K CAD Consortium. Large-scale gene-centric analysis identifies novel variants for coronary artery disease. *PLoS Genet.*, 2011; 7 (9): e1002260. doi: 10.1371/journal.pgen.1002260
 20. Stender S., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Tybjaerg-Hansen A. The *ABCG5/8* cholesterol transporter and myocardial infarction versus gallstone disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014; 63 (20): 2121–2128. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.055
 21. Scholz M., Horn K., Pott J., Gross A., Kleber M.E., Delgado G.E., Mishra P.P., Kirsten H., Gieger C., Müller-Nurasyid M., Tönjes A., Kovacs P., Lehtimäki T., Raitakari O., Kähönen M., Gylling H., Baber R., Isermann B., Stumvoll M., Loeffler M., März W., Meitinger T., Peters A., Thiery J., Teupser D., Ceglarek U. Genome-wide meta-analysis of phytosterols reveals five novel loci and a detrimental effect on coronary atherosclerosis. *Nat. Commun.*, 2022; 13 (1): 143. doi: 10.1038/s41467-021-27706-6
 22. Teupser D., Baber R., Ceglarek U., Scholz M., Illig T., Gieger C., Holdt L.M., Leichtle A., Greiser K.H., Huster D., Linsel-Nitschke P., Schäfer A., Braund P.S., Tired L., Stark K., Raaz-Schrauder D., Fiedler G.M., Wilfert W., Beutner F., Gielen S., Grosshennig A., König I.R., Lichtner P., Heid I.M., Kluttig A., El Mokhtari N.E., Rubin D., Ekici A.B., Reis A., Garlisch C.D., Hall A.S., Matthes G., Wittekind C. Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2010; 3 (4): 331–339. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.907873
 23. Chen Z.C., Shin S.J., Kuo K.K., Lin K.D., Yu M.L., Hsiao P.J. Significant association of *ABCG8:D19H* gene polymorphism with hypercholesterolemia and insulin resistance. *J. Hum. Genet.*, 2008; 53 (8): 757–763. doi: 10.1007/s10038-008-0310-2
 24. Koeijvoets K.C., van der Net J.B., Dallinga-Thie G.M., Steyerberg E.W., Mensink R.P., Kastelein J.J., Sijbrands E.J., Plat J. *ABCG8* gene polymorphisms, plasma cholesterol concentrations, and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2009; 204 (2): 453–458. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.018
 25. Nomura A., Emdin C.A., Won H.H., Peloso G.M., Natarajan P., Ardisson D., Danesh J., Schunkert H., Correa A., Bown M.J., Samani N.J., Erdmann J., McPherson R., Watkins H., Saleheen D., Elosua R., Kawashiri M.A., Tada H., Gupta N., Shah S.H., Rader D.J., Gabriel S., Khera A.V., Kathiresan S. Heterozygous *ABCG5* gene deficiency and risk of coronary artery disease. *Circ. Genom. Precis. Med.*, 2020; 13 (5): 417–423. doi: 10.1161/CIRCGEN.119.002871
 26. Hubacek J.A., Berge K.E., Stefkova J., Pitha J., Skodova Z., Lanska V., Poledne R. Polymorphisms in *ABCG5* and *ABCG8* transporters and plasma cholesterol levels. *Physiol. Res.*, 2004; 53: 395–401.
 27. Jakulj L., Vissers M.N., Tanck M.W., Hutten B.A., Stellaard F., Kastelein J.J., Dallinga-Thie G.M. *ABCG5/G8* polymorphisms and markers of cholesterol metabolism: systematic review and meta-analysis. *J. Lipid. Res.*, 2010; 51 (10): 3016–3023. doi: 10.1194/jlr.M008128
 28. Gylling H., Hallikainen M., Rajaratnam R.A., Simonen P., Pihlajamäki J., Laakso M., Miettinen T.A. The metabolism of plant sterols is disturbed in postmenopausal women with coronary artery disease. *Metabolism*, 2009; 58 (3): 401–407. doi: 10.1016/j.metabol.2008.10.015
 29. Szilvási A., Andrikovics H., Pongrácz E., Kalina A., Komlósi Z., Klein I., Tordai A. Frequencies of four ATP-binding cassette transporter G8 polymorphisms

- in patients with ischemic vascular diseases. *Genet. Test Mol. Biomarkers*, 2010; 14 (5): 667–672. doi: 10.1089/gtmb.2010.0035
30. Rudkowska I., Jones P.J. Polymorphisms in ABCG5/G8 transporters linked to hypercholesterolemia and gallstone disease. *Nutr. Rev.*, 2008; 66 (6): 343–348. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00042.x
 31. Li R., Liu Y., Shi J., Yu Y., Lu H., Yu L., Liu Y., Zhang F. Diosgenin regulates cholesterol metabolism in hypercholesterolemic rats by inhibiting NPC1L1 and enhancing ABCG5 and ABCG8. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell Biol. Lipids.*, 2019; 1864 (8): 1124–1133. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.04.010
 32. Yousri N.A., Suhre K., Yassin E., Al-Shakaki A., Robay A., Elshafei M., Chidiac O., Hunt S.C., Crystal R.G., Fakhro K.A. Metabolic and metabo-clinical signatures of type 2 diabetes, obesity, retinopathy, and dyslipidemia. *Diabetes*, 2022; 71 (2): 184–205. doi: 10.2337/db21-0490
 33. Gok O., Karaali Z.E., Acar L., Kilic U., Ergen A. ABCG5 and ABCG8 gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus in the Turkish population. *Can. J. Diabetes*, 2015; 39 (5): 405–410. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.04.004
 34. Gylling H., Hallikainen M., Pihlajamäki J., Agren J., Laakso M., Rajaratnam R.A., Rauramaa R., Miettinen T.A. Polymorphisms in the ABCG5 and ABCG8 genes associate with cholesterol absorption and insulin sensitivity. *J. Lipid. Res.*, 2004; 45 (9): 1660–1665. doi: 10.1194/jlr.M300522-JLR200
 35. Lee S., Kim S.A., Hong J., Kim Y., Hong G., Baik S., Choi K., Lee M.K., Lee K.R. Identification of genetic variants related to metabolic syndrome by next-generation sequencing. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 2022; 14 (1): 119. doi: 10.1186/s13098-022-00893-y
 36. Cederberg H., Gylling H., Miettinen T.A., Paananen J., Vangipurapu J., Pihlajamäki J., Kuulasmaa T., Stančáková A., Smith U., Kuusisto J., Laakso M. Non-cholesterol sterol levels predict hyperglycemia and conversion to type 2 diabetes in Finnish men. *PLoS One*, 2013; 8 (6): e67406. doi: 10.1371/journal.pone.0067406
 37. de Mello V.D., Lindström J., Eriksson J.G., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Pihlajamäki J., Tuomilehto J., Uusitupa M. Markers of cholesterol metabolism as biomarkers in predicting diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2015; 25 (7): 635–642. doi: 10.1016/j.numecd.2015.03.012
 38. Lotta L.A., Sharp S.J., Burgess S., Perry J.R.B., Stewart I.D., Willems S.M., Luan J., Ardanaz E., Arriola L., Balkau B., Boeing H., Deloukas P., Forouhi N.G., Franks P.W., Grioni S., Kaaks R., Key T.J., Navarro C., Nilsson P.M., Overvad K., Palli D., Panico S., Quirys J.R., Riboli E., Rolandsson O., Sacerdote C., Salamanca E.C., Slimani N., Spijkerman A.M., Tjonneland A., Tumino R., van der A D.L., van der Schouw Y.T., McCarthy M.I., Barroso I., O’Rahilly S., Savage D.B., Sattar N., Langenberg C., Scott R.A., Wareham N.J. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA*, 2016; 316 (13): 1383–1391. doi: 10.1001/jama.2016.14568
 39. Abed E., Jarrar Y., Alhawari H., Abdullah S., Zihlif M. The association of cytochrome 7A1 and ATP-binding cassette G8 genotypes with type 2 diabetes among Jordanian patients. *Drug Metab. Pers. Ther.*, 2021; 37 (2): 149–154. doi: 10.1515/dmpt-2021-0164
 40. Lally S., Tan C.Y., Owens D., Tomkin G.H. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia*, 2006; 49 (5): 1008–1016. doi: 10.1007/s00125-006-0177-8
 41. Sabeva N.S., Rouse E.J., Graf G.A. Defects in the leptin axis reduce abundance of the ABCG5-ABCG8 sterol transporter in liver. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282 (31): 22397–22405. doi: 10.1074/jbc.M702236200
 42. Scoggan K.A., Gruber H., Chen Q., Plouffe L.J., Lefebvre J.M., Wang B., Bertinato J., L’Abbé M.R., Hayward S., Ratnayake W.M. Increased incorporation of dietary plant sterols and cholesterol correlates with decreased expression of hepatic and intestinal Abcg5 and Abcg8 in diabetic BB rats. *J. Nutr. Biochem.*, 2009; 20 (3): 177–186. doi: 10.1016/j.jnutbio.2008.01.011
 43. Biddinger S.B., Haas J.T., Yu B.B., Bezy O., Jing E., Zhang W., Unterman T.G., Carey M.C., Kahn C.R. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat. Med.*, 2008; 14 (7): 778–782. doi: 10.1038/nm1785
 44. Su K., Sabeva N.S., Liu J., Wang Y., Bhatnagar S., van der Westhuyzen D.R., Graf G.A. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter opposes the development of fatty liver disease and loss of glycemic control independently of phytosterol accumulation. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287 (34): 28564–28575. doi: 10.1074/jbc.M112.360081
 45. Su K., Sabeva N.S., Wang Y., Liu X., Lester J.D., Liu J., Liang S., Graf G.A. Acceleration of biliary cholesterol secretion restores glycemic control and alleviates hypertriglyceridemia in obese db/db mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2014; 34 (1): 26–33. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302355
 46. Sutherland W.H., Scott R.S., Lintott C.J., Robertson M.C., Stapely S.A., Cox C. Plasma non-cholesterol sterols in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.*, 1992; 24 (4): 172–175. doi: 10.1055/s-2007-1003287
 47. Li Q., Yin R.X., Wei X.L., Yan T.T., Aung L.H., Wu D.F., Wu J.Z., Lin W.X., Liu C.W., Pan S.L. ATP-binding cassette transporter G5 and G8 polymorphisms and several environmental factors with serum lipid levels. *PLoS One*, 2012; 7 (5): e37972. doi: 10.1371/journal.pone.0037972
 48. Lu K., Lee M.-H., Hazard S. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 69: 278–290. doi: 10.1086/321294

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, проф. отдела образования, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Татьяна Евгеньевна Нотова, врач-терапевт, гастроэнтеролог, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Татьяна Станиславовна Суворова, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5809-2241, e-mail: tatyana.suvorova13@yandex.ru

Давид Львович Непомнящих, д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, Новосибирск, Россия, e-mail: dln_nco@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Scopus Author ID: 7004630757, Web of Science Researcher ID JGE-0324-2023, SPIN-код: 7198-3163, AuthorID: 96089, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Tatiana E. Notova, therapist, gastroenterologist, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5786-6927, e-mail: notovivan007@mail.ru

Tatyana S. Suvorova, candidate of medical sciences, associate professor of the department of internal medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5809-2241, e-mail: tatyana.suvorova13@yandex.ru

David L. Nepomnyashchikh, doctor of medical sciences, professor of the chair for internal medicine of department of general medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: dln_nco@mail.ru

Статья поступила 24.12.2023

После доработки 04.01.2024

Принята к печати 14.01.2024

Received 24.12.2023

Revision received 04.01.2024

Accepted 14.01.2024

