

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-3-237-247

Анализ вариантов в генах липидного обмена у лиц молодого возраста 25–44 лет с контрастными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности

А.Н. Спиридонов, Д.Е. Иваношук, Е.В. Каштанова, Е.В. Шахтшнейдер

*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*

Аннотация

Рост распространенности гиперхолестеринемии липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и связанных с ней заболеваний среди молодежи является серьезной проблемой для многих стран. Цель исследования – идентифицировать редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях и прилегающих сайтах сплайсинга генов, ассоциированных с повышенным уровнем холестерина ЛПНП (ХС ЛПНП), у мужчин и женщин 25–44 лет. **Методы.** Включенная в исследование популяционная выборка была распределена по децилям на основе концентрации ХС ЛПНП. В исследование включили 146 человек с уровнем ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л, входящих в первый дециль и 158 человек с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л, входящих в последний дециль. Выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование. **Результаты.** В выборке молодых людей у 0,07 % обследованных уровень ХС ЛПНП превышал 8,5 ммоль/л, у 0,13 % обследованных находился в пределах 6,5–8,4 ммоль/л, у 2,25 % – в пределах 5,0–6,4 ммоль/л. В нашем исследовании обследованные с уровнем ХС ЛПНП, соответствующим первому и последнему децилю, различались по спектру вариантов в генах липидного обмена. Функционально значимые варианты, связанные с развитием гиперхолестеринемии ЛПНП, выявлены у молодых людей с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л в кодирующих областях генов *LDLR* и *APOB*, а также в генах *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA*. **Заключение.** Идентифицированы редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях и прилегающих сайтах сплайсинга генов, ассоциированных с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, у мужчин и женщин в молодом возрасте.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности, молодой возраст, технология таргетного секвенирования, редкие варианты в генах липидного обмена, семейная гиперхолестеринемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания FWNР-2024-0002.

Автор для переписки. Шахтшнейдер Е.В., e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

Для цитирования. Спиридонов А.Н., Иваношук Д.Е., Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В. Анализ вариантов в генах липидного обмена у лиц молодого возраста 25–44 лет с контрастными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности. *Атеросклероз*, 2025; 21 (3): 237–247. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-3-237-247

Analysis of lipid metabolism gene variants in individuals aged 25–44 years with contrasting LDL cholesterol levels

A.N. Spiridonov, D.E. Ivanoshchuk, E.V. Kashtanova, E.V. Shakhtshneider

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

Abstract

The increasing prevalence of low-density lipoprotein (LDL) hypercholesterolemia and its associated diseases among young people is a major public health concern in many countries. The aim of this study was to identify rare functionally significant variants in coding regions and adjacent splice sites of genes associated with elevated LDL cholesterol (LDL-C) levels in men and women aged 25–44 years. **Methods.** A population-based sample was stratified by deciles according to LDL-C concentration. The study included 146 individuals with LDL-C <2.1 mmol/L (first decile) and 158 individuals with LDL-C ≥ 4.2 mmol/L (tenth decile). Targeted high-throughput sequencing was performed. **Results.** In the sample of young adults, 0.07 % had LDL-C levels >8.5 mmol/L, 0.13 % had levels ranging from 6.5 to 8.4 mmol/L, and 2.25 % had levels between 5.0 and 6.4 mmol/L. Participants in the first and tenth LDL-C deciles differed in the spectrum of variants in lipid metabolism genes. Functionally significant variants associated with LDL hypercholesterolemia were identified in individuals with LDL-C ≥ 4.2 mmol/L in the coding regions of the LDLR and APOB genes, as well as in ABCA1, LCAT, LIPA, LIPC, and LPA. **Conclusions.** Rare functionally significant variants in coding regions and adjacent splice sites of genes associated with elevated LDL-C levels were identified in young men and women.

Keywords: low-density lipoprotein hypercholesterolemia, young age, targeted sequencing technology, rare variants in lipid metabolism genes, familial hypercholesterolemia.

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

Funding. The study was carried out within the framework of the main topic of state assignment No. FWNR-2024-0002.

Correspondence. Shakhtshneider E.V., e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

Citation. Spiridonov A.N., Ivanoshchuk D.E., Kashtanova E.V., Shakhtshneider E.V. Analysis of lipid metabolism gene variants in individuals aged 25–44 years with contrasting ldl cholesterol levels. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (3): 237–247. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-3-237-247

Введение

Максимальная доля в структуре смертности от неинфекционных заболеваний представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Из них наиболее распространены атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; в 2019 г., по пандемии COVID-19, на атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания приходилось около 30 % всех смертей, причем более одной из 20 смертей приходилось на лиц моложе 50 лет [2]. Изучение причин развития сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте является актуальной задачей, так как рост распространенности дислипидемии и связанных с ней заболеваний среди молодежи является серьезной проблемой для многих стран [2–5]. Распространение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени обусловлено основными модифицируемыми факторами риска: высоким индексом массы тела (ИМТ), высоким артериальным давлением, гиперхолестеринемией и неправильным питанием [2, 6, 7].

Отсутствие клинических проявлений ССЗ в возрасте 25–44 лет может быть объяснено ограниченным по времени воздействием высо-

ких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), в то время как в сосудах активно развиваются патологические процессы [8]. У молодых взрослых 25–44 лет при молекулярно-генетическом исследовании могут быть выявлены как редкие, так и распространенные варианты изменения структуры ДНК, лежащие в основе гиперхолестеринемии, в том числе гиперхолестеринемии ЛПНП [9]. Несмотря на то что пациентам со значительными отклонениями от референсных значений ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ) или холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) может проводится молекулярно-генетическое тестирование, менее половины пациентов по результатам тестирования получают влияние на лечение или исходы заболевания [10, 11]. Молекулярно-генетическое тестирование проводится для анализа генов, кодирующих липопротеины и их рецепторы, внутриклеточные и внеклеточные липидпереносящие белки и ферменты [12–17].

Одной из частых причин развития ишемической болезни сердца (ИБС) у молодых взрослых является недиагностированная и нелеченая семейная гиперхолестеринемия (СГХС) [18]. СГХС — заболевание, причиной которого являются генетические дефекты, снижающие ско-

рость удаления липопротеинов низкой плотности из кровотока и значительно повышающие концентрации холестерина крови [19]. Семейная гиперхолестеринемия является наиболее распространенным генетическим нарушением липидного обмена [20]. Проводимые в последние годы исследования показали, что частота встречаемости СГХС может составлять 20–25 % при раннем начале ИБС до 35 лет [21]. Клинические проявления СГХС могут варьировать от выраженного повышения ХС ЛПНП с кожными проявлениями и отягощенным семейным анамнезом до только умеренного повышения ХС ЛПНП при наличии патогенного варианта в одном из трех основных генов СГХС – *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* [22]. Распространенность гиперхолестеринемии, в том числе гиперхолестеринемии ЛПНП, увеличивается с возрастом [1, 23], в то время как молодые люди в возрасте 25–44 лет изучаются реже. В молодом возрасте гиперхолестеринемия ЛПНП может быть связана с клинически значимыми вариантами генов, которые вызывают нарушения липидного обмена.

Цель исследования – идентифицировать редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях и прилегающих сайтах сплайсинга генов, ассоциированных с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, у мужчин и женщин 25–44 лет.

В исследование были включены как широко изучаемые в различных популяциях гены, ассоциированные с развитием моногенных и полигенных форм гиперхолестеринемии ЛПНП (*ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LPA*, *LPL*, *PCSK9*, *SREBF1*, *STAP1*), так и гены, которые ассоциированы с фенотипическими особенностями проявления гиперхолестеринемии ЛПНП (*ANGPTL3*, *CYP7A1*, *HMGCR*, *LIPA*, *LIPC*, *LIPG*, *LMF1*, *LMNA*, *MTTP*, *NPC1L1*, *PLIN1*, *PNPLA5*, *POLD1*, *PPARA*, *PPARG*, *SAR1B*, *SMAD1*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *SMAD5*, *SMAD6*, *SMAD7*, *SMAD9*) и гены ряда адипокинов (*ADIPOQ*, *APLN*, *APLNR*, *GCG*, *GHRL*, *GIP*, *GLP1R*, *INS*, *LEP*, *NAMPT*, *RETN*), которые могут модифицировать уровень ХС ЛПНП [9, 12–17].

Методы

Исследование проведено на базе популяционной выборки жителей г. Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013–2017 гг. в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. В рамках одномоментного популяционного скрининга было обследовано 1512 человек. Все пациенты подписали информированное согласие на об-

следование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 6 от 25.06.2013).

Включенная в исследование популяционная выборка была распределена по децилям на основе концентрации ХС ЛПНП. В исследование включили 146 человек с уровнем ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л, входящих в первый дециль, и 158 человек с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л, входящих в последний дециль.

В программу клинического обследования входили: сбор демографических и социальных данных, опрос о привычке курения, об истории хронических заболеваний и употреблении медикаментов, диетологический опрос, 3-кратное измерение артериального давления (АД), антропометрия (измерение роста, массы тела), индекс массы тела (ИМТ), функциональные обследования, включая запись электрокардиографии (ЭКГ).

Забор крови для исследований проводился утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы энзиматическим методом с использованием набора реагентов Thermo Fisher Scientific (Финляндия) на биохимическом анализаторе Konelab Prime 30i (Финляндия). Вычисление значений концентрации ХС ЛПНП проводили по формуле Фридвальда. Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови натощак (ГПН) осуществлялся по формуле (EASD, 2005 г.):

$$\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови выполнено с использованием метода фенол-хлороформной экстракции [18].

Выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование кодирующих областей и прилегающих сайтов сплайсинга генов, ассоциированных с изменением уровня холестерина ЛПНП, адипокинов и хемокинов. Таргетная панель была разработана с помощью онлайн-инструмента (AmpliSeq, Illumina) и включала кодирующие участки и прилегающие сайты сплайсинга (по 100 п.н.), а также 1000 п.н. 3' и 5'UTR областей генов липидного обмена (*ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CYP7A1*, *HMGCR*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *LIPC*, *LIPG*, *LMF1*, *LMNA*, *LPA*, *LPL*, *MTTP*, *NPC1L1*, *PCSK9*, *PLIN1*, *PNPLA5*, *POLD1*, *PPARA*, *PPARG*, *SAR1B*, *SREBF1*, *STAP1*), а также генов ряда адипокинов (*ADI-*

POQ, APLN, APLNR, GCG, GHRL, GIP, GLP1R, INS, LEP, NAMPT, RETN).

Таргетное секвенирование проведено с использованием NimbleGen SeqCap Target Enrichment (Roche) на платформе Illumina Nextseq 500 (Illumina, Calif., USA). Анализ данных секвенирования включает картирование данных на геном человека версии GRCh38. Интерпретация данных, полученных методом секвенирования, проведена в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики [19].

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ SPSS для Windows. Нормальность распределения количественных характеристик оценивалась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные характеристики с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Уровень значимости принят $p < 0,05$.

Результаты

Основные характеристики обследованных лиц представлены в табл. 1. В группе с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л уровни холестерина, ТГ и глюкозы были выше, чем в группе с уровнем ХС ЛПНП $< 2,1$ ммоль/л.

В выборке 25–44 лет у одного из обследованных уровень ХС ЛПНП превышал 8,5 ммоль/л и у двух обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 6,5 до 8,4 ммоль/л. Согласно критериям Голландской сети липидных клиник [20], уровень ХС ЛПНП больше 8,5 ммоль/л соответствует определенной семейной гиперхолестеринемии (> 8 баллов), а уровень 6,5–8,4 ммоль/л – вероятной семейной гиперхолестеринемии (6–8 баллов). У 34 (2,25 %) обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 5,0 до 6,4 ммоль/л, что соответствует возможной семейной гиперхолестеринемии (3–5 баллов).

В группе обследованных лиц с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л были проанализи-

Таблица 1

Основные характеристики исследуемых групп

Table 1

Baseline characteristics of the study groups

Показатель / Parameter	Популяционная выборка 25–44 лет	Первый дециль, ХС ЛПНП $< 2,1$ ммоль/л	Последний дециль, ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л	p (первый дециль vs последний дециль)
Количество обследованных / Number of subjects, n	1512	146	158	—
Мужчины/ женщины / Males / females, %	44,4/55,6	56/90	87/71	—
Возраст, лет / Age, years	$36,15 \pm 6,04$	$35,2 \pm 5,8$	$37,9 \pm 5,7$	0,062
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l	$5,02 \pm 0,99$	$3,6 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,8$	0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	$1,33 \pm 0,32$	$1,4 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,3$	0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	$3,15 \pm 0,88$	$1,8 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,6$	0,0001
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	$1,18 \pm 0,85$	$0,9 \pm 0,4$	$1,6 \pm 1,2$	0,001
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	$5,72 \pm 0,87$	$5,4 \pm 0,7$	$5,9 \pm 1,5$	0,02
ИМТ, кг/м ² / Body-mass index, kg/m ²	$26,05 \pm 5,5$	$24,5 \pm 5,6$	$27,3 \pm 5,3$	0,001

Примечание. Непрерывные переменные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение.

ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Note. TC – total cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides.

Таблица 2

Патогенные варианты в генах липидного обмена в группе с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л

Table 2

Pathogenic variants in genes of lipid metabolism in the group with LDL cholesterol level ≥ 4.2 mmol/L

Номер позиции / Position number in the reference sequence	Ген / Gene	Нуклеотидная замена / Nucleotide substitution	Аминокислотная замена / Amino acid replacement	Частота редкого аллеля, GnomAD / Minor allele frequency, GnomeAD
rs121908026	<i>LDLR</i>	NM_001195799 Exon 3 c.C407T	p.S136L	T = 0,000027
rs12714097	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 18 c.C2630T	p.P877L	T = 0,0006
rs762035088	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 26 c.G10673A	p.R3558H	A = 0,000013
rs898106597	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 15 c.T2114G	p.F705C	G = 0,000005
	<i>APOB</i>	NM_000384 Exon 26 c.A6200G	p.H2067R	

зированы варианты в генах липидного обмена, ассоциированных с развитием аутосомно-доминантной (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*) и аутосомно-рецессивной (*LDLRAP1*) СГХС (табл. 2).

У одного обследованного из группы с высокими значениями ХС ЛПНП при молекулярно-генетическом исследовании определен редкий вариант rs121908026 в гене *LDLR* в гетерозиготной форме. В гене *APOB* в группе с гиперхолестеринемией ЛПНП выявлены четыре редких варианта в гетерозиготной форме: rs12714097, rs762035088, rs898106597 и новый вариант p.H2067R (NM_000384, c.A6200G).

На следующем этапе в группе с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л были проанализированы варианты в генах липидного обмена, ассоциированных с различными фенотипами гиперхолестеринемии (табл. 3).

У одного обследованного из группы с высокими значениями ХС ЛПНП при молекулярно-генетическом исследовании определен редкий патогенный вариант rs116928232 в гене *LIPA*.

Редкий патогенный вариант rs199560940 в 3-м экзоне гена *LCAT* определен у пациента с гиперхолестеринемией ЛПНП.

У молодых людей 25–44 лет с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л выполнен анализ вариантов в генах, ассоциированных с уровнем биомолекул адипокинового профиля. Определены два редких варианта в гене *ADIPOQ* (p.G102R и p.G42A).

В экзоне 4 гена *GIP* выявлен редкий доброкачественный вариант c.A299C (p.E100A; NM_004123).

В группе обследованных лиц с уровнем холестерина ЛПНП $< 2,1$ ммоль/л были проанализированы варианты в генах липидного обмена и адипокинов, включенных в целевую панель. Был определен редкий миссенс-вариант c.T2522C (p.L841P; NM_001101648) в 9-м экзоне гена *NPC1L1* и вариант rs11591147 гена *PCSK9*. Оба варианта в данных генах представлены у обследованных лиц в гетерозиготной форме.

Обсуждение

У одного обследованного из группы с высокими значениями холестерина ЛПНП при молекулярно-генетическом исследовании определен редкий вариант rs121908026 в гене *LDLR* в гетерозиготной форме. Частота редкого аллеля Т по данным базы GnomAD – 0.000027 [21]. Вариант rs121908026 ранее был описан у пациентов с диагнозом СГХС в Польше, Латвии, Японии [22–24]. У пациента носителя rs121908026 уровень ОХС составил 7,34 ммоль/л, уровень ХС ЛПНП – 5,55 ммоль/л. Данные изменения липидного профиля характерны для пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

В гене *APOB* в группе с гиперхолестеринемией ЛПНП выявлены четыре редких варианта в гетерозиготной форме: rs12714097, rs762035088,

Таблица 3

Варианты в генах *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA* в группе с уровнем холестерина ЛПНП $\geq 4,2$ ммоль/л

Table 3

Pathogenic variants in *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA* genes in the group with LDL cholesterol level ≥ 4.2 mmol/L

Номер позиции / Position number in the reference sequence	Ген / Gene	Нуклеотидная замена / Nucleotide substitution	Аминокислотная замена / Amino acid replacement	Частота редкого аллеля, GnomAD / Minor allele frequency, GnomeAD
rs116928232	<i>LIPA</i>	NM_000235.4 Exon 8 c.G894A	p.Q298Q (exon loss)	A = 0,00077
	<i>ABCA1</i>	NM_005502 Exon 17 c.T2518C:	p.W840R	
	<i>LIPC</i>	NM_000236 Exon 5 c.737_738insCG	p.G247Afs*12	
rs199560940	<i>LCAT</i>	NM_000229 Exon 3 G382A	p.G128S	T = 0,000047
	<i>LPA</i>	NM_005577 Exon 22 c.C3554A	p.T1185K	

rs898106597 и новый вариант p.H2067R (NM_000384, с.А6200G). Варианты rs762035088 и p.H2067R (NM_000384, с.А6200G) расположены в экзоне 26. Экзон 26 кодирует сайт связывания аполипопротеина В с рецептором ЛПНП и определяет взаимодействие аргинина в положении 3500 с триптофаном в положении 4369, расположенном вблизи карбоксильного конца белка [25]. Патогенные варианты в этом экзоне могут приводить к развитию семейной гиперхолестеринемии [26].

Редкий вариант rs762035088 в 26-м экзоне гена *APOB* определен у пациента с уровнем ОХС 5,97 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,31 ммоль/л. Частота редкого аллеля А по данным базы GnomAD составила 0,000013 [21].

По данным литературы показано, что только несколько вариантов в области экзона 26 гена *APOB* приводят к развитию аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии: p.Arg3507Trp, p.Arg3527Gln и p.Trp4396Tyr [27, 28].

Редкий вариант rs12714097 в 18-м экзоне гена *APOB* определен у пациента с уровнем ОХС 6,74 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,46 ммоль/л. Частота редкого аллеля Т по данным базы GnomAD составила 0,0006 [21]. Впервые данный вариант был описан у пациентов с фенотипом СГХС в 2013 г. [29].

Редкий вариант rs898106597 в 15-м экзоне гена *APOB* определен у пациента с уровнем ОХС 6,23 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,26 ммоль/л.

Частота редкого аллеля G по данным базы GnomAD составила 0,000005 [21].

У одного обследованного из группы с высокими значениями ХС ЛПНП определен редкий патогенный вариант rs116928232 в гене *LIPA*. Ген *LIPA* кодирует фермент лизосомальную кислую липазу, изменения в *LIPA* приводят к дефициту фермента, вызывая изменения липидного метаболизма, повышение уровня холестерина и накопление триглицеридов. В нашем исследовании редкий патогенный вариант rs116928232 в гене *LIPA* определен у пациента с уровнем ОХС 6,12 ммоль/л и ХС ЛПНП – 4,22 ммоль/л. Частота редкого аллеля А по данным базы GnomAD составила 0,00077 [21]. Синонимичный вариант rs116928232, расположенный в экзоне 8, является патогенным, так как приводит к потере экзона, влияя на активность лизосомальной кислой липазы [30–32].

Редкий патогенный вариант rs199560940 в 3-м экзоне гена *LCAT* определен у пациента с уровнем ОХС 7,39 ммоль/л и ХС ЛПНП – 5,44 ммоль/л. Частота редкого аллеля по данным базы GnomAD составила 0,000047 [21]. Ген *LCAT* кодирует внеклеточный фермент этерификации холестерина – лецитин-холестеринацилтрансферазу. Процесс этерификации необходим для транспорта холестерина [33–35].

В группе обследованных лиц с уровнем холестерина ЛПНП < 2,1 ммоль/л были проана-

лизированы варианты в генах липидного обмена, включенных в целевую панель.

Был определен редкий миссенс-вариант с.Т2522С (р.Л841Р; NM_001101648) в 9-м экзоне гена *NPC1L1* у пациента с уровнем ОХС 4,21 ммоль/л и ХС ЛПНП – 2,07 ммоль/л. Ген *NPC1L1* имеет решающее значение для всасывания холестерина через плазматическую мембрану энтероцитов кишечника. Белок, кодируемый этим геном, расположен на апикальной поверхности энтероцитов и мембране гепатоцитов человека, он транспортирует не только холестерин, но и растительные стеролы. Нарушение функции гена приводит к множественным нарушениям транспорта липидов [36, 37]. Ген *NPC1L1* является прямой молекулярной мишенью эзетимиба, препарата, который ингибирует всасывание холестерина. Внеклеточная петля С белка *NPC1L1* важна для связывания с эзетимбом [38].

Вариант rs11591147 гена *PCSK9* был обнаружен в гетерозиготной форме у одного пациента в группе с уровнем холестерина ЛПНП < 2,1 ммоль/л и не был обнаружен в группе с уровнем холестерина ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л. Носители аллеля Т имеют более низкий риск развития ишемической болезни сердца и более низкие уровни общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [39–41].

Обследованные лица с уровнем ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л отличаются от группы обследованных лиц молодого возраста 25–44 лет с гиперхолестеринемией ЛПНП по спектру вариантов в генах липидного обмена.

У молодых людей 25–44 лет с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л выполнен анализ вариантов в генах, ассоциированных с уровнем биомолекул адипокинового профиля. Определены два редких варианта в гене *ADIPOQ*. Ген *ADIPOQ* кодирует адипонектин, который имеет сходство с коллагенами X и VIII и фактором комплемента C1q. Ген экспрессируется преимущественно в жировой ткани, и кодируемый белок циркулирует в плазме крови в виде различных изоформ. Адипонектин участвует в регуляции многих метаболических и гормональных процессов, включая углеводный и липидный обмен, и оказывает противовоспалительное действие. Адипонектин взаимодействует с двумя типами рецепторов: AdipoR1 и AdipoR2 [42]. Уровень адипонектина обратно пропорционален как общей массе тела, так и массе висцерального жира [43].

В экзоне 4 гена *GIP* выявлен доброкачественный вариант с.А299С (р.Е100А; NM_004123). У носителя данного варианта был определен уровень ХС ЛПНП < 2,1 ммоль/л и избыточная масса тела. Ген *GIP* кодирует гормон инкретин,

который регулирует секрецию инсулина и обеспечивает гомеостаз глюкозы в крови [44–45].

У обследованных лиц молодого возраста 25–44 лет с гиперхолестеринемией ЛПНП определены редкие патогенные и редкие, ранее не описанные в литературе и базах данных, варианты в генах, ассоциированных с развитием семейной гиперхолестеринемии, и других генах, ассоциированных с нарушением метаболизма холестерина.

Согласно нашему исследованию, более чем у 2 % молодых людей в возрасте 25–44 лет уровень холестерина ЛПНП указывает на наличие семейной гиперхолестеринемии. В выборке молодых людей у 0,07 % обследованных уровень ХС ЛПНП превышал 8,5 ммоль/л, у 0,13 % обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 6,5 до 8,4 ммоль/л, у 2,25 % обследованных уровень ХС ЛПНП находился в пределах от 5,0 до 6,4 ммоль/л. У молодых людей могут отсутствовать клинические симптомы семейной гиперхолестеринемии или ишемической болезни сердца. Анализ полигенных показателей риска сердечно-сосудистых заболеваний может улучшить текущую профилактику и лечение. Наиболее эффективным методом является выявление и лечение людей с повышенным риском развития ССЗ в раннем возрасте, до появления клинических факторов риска [46].

Молекулярно-генетические методы являются наиболее перспективными и доступными для диагностики функционально значимых нарушений структуры генов липидного обмена. В некоторых случаях, когда невозможно использовать клинические критерии СГХС, наличие семейной гиперхолестеринемии у пациента может быть подтверждено чрезвычайно высоким уровнем ХС ЛПНП, и пациент может быть направлен на молекулярно-генетическое тестирование. Использование дифференциации по уровню холестерина ЛПНП применимо также для ретроспективных исследований, поскольку этот показатель часто определяется при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Обследованные с уровнем ХС ЛПНП, соответствующим первому и последнему децилю, различались по спектру вариантов в генах. Функционально значимые варианты в генах, связанные с развитием гиперхолестеринемии ЛПНП, были выявлены у молодых людей с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4,2 ммоль/л. Большинство вариантов в изученных генах в группе высокого уровня холестерина ЛПНП связаны с известными патогенными вариантами в генах аполипопротеина, *LDLR* и его лигандах [47–53].

Ген рецептора ЛПНП расположен на 19-й хромосоме (19p13). Размер гена составляет

45000 п.н., ген состоит из 18 экзонов. Рецептор липопротеинов низкой плотности принадлежит к семейству структурно гомологичных рецепторов клеточной поверхности, которые расположены в эндоплазматической сети и функционируют как эндоцитарные и сигнальные рецепторы в различных клеточных процессах [54]. Варианты в гене рецептора липопротеинов низкой плотности у большинства пациентов приводят к изменению функции белка из-за формирования нарушений в конфигурации рецептора.

Спектр вариантов в гене *LDLR* характеризуется выраженной гетерогенностью. Исследования по определению диапазона вариантов в гене *LDLR* в разных регионах продолжаются, и регулярно выявляются новые функционально значимые варианты этого гена.

Аполипопротеин В является лигандом рецептора ЛПНП и опосредует связывание и транспорт триглицеридов и сложных эфиров холестерина [55]. В результате мутаций в области гена *APOB*, кодирующей сайт связывания с рецептором ЛПНП, могут развиваться семейные формы гиперхолестеринемии, аналогичные тем, которые развиваются из-за мутаций в гене *LDLR* [55]. Редкие варианты с неизвестной патогенностью в кодирующих и некодирующих областях генов требуют дальнейшего изучения. Предыдущие исследования продемонстрировали роль некодирующих вариантов в генах в нарушении липидного обмена [50].

Ограничения исследования: рассматривалась популяционная выборка только в возрасте 25–44 лет.

Молодой возраст наиболее перспективный для проведения профилактических мероприятий с целью предотвращения ССЗ и их осложнений. Результаты исследования молекулярно-генетических вариантов наследственной предрасположенности к ССЗ позволяют сделать первичную профилактику индивидуальной, целенаправленной и патогенетически обоснованной.

Заключение

У мужчин и женщин молодого возраста с гиперхолестеринемией ЛПНП идентифицированы редкие функционально значимые варианты в кодирующих областях генов рецептора ЛПНП и аполипопротеина В, а также в генах липидного обмена *ABCA1*, *LCAT*, *LIPA*, *LIPC*, *LPA*. Выявление патогенных вариантов в генах липидного обмена до развития клинических проявлений ССЗ позволяет проводить раннюю профилактику атеросклеротических изменений и предотвращать осложнения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, разви-

вающих в следствие длительного воздействия гиперхолестеринемии ЛПНП на стенки сосудов.

Список литературы / References

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O., Addolorato G., Ammirati E., Baddour L.M., Barengo N.C., Beaton A.Z., Benjamin E.J., Benziger C.P., Bonny A., Brauer M., Brodmann M., Cahill T.J., Carapetis J., Catapano A.L., Chugh S.S., Cooper L.T., Coresh J., Criqui M. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 76 (25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
3. Banderali G., Capra M.E., Biasucci G., Stracquadaino R., Viggiano C., Pederiva C. Detecting familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital. J. Pediatr.*, 2022; 48 (1): 115. doi: 10.1186/s13052-022-01257-y
4. Stone N.J., Smith S.C. Jr, Orringer C.E., Rigotti N.A., Navar A.M., Khan S.S., Jones D.W., Goldberg R., Mora S., Blaha M., Pencina M.J., Grundy S.M. Managing atherosclerotic cardiovascular risk in young adults: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2022; 79 (8): 819–836. doi: 10.1016/j.jacc.2021.12.016
5. Cohen H., Stefanutti C.; The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current approach to the diagnosis and treatment of heterozygote and homozygous FH children and adolescents. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2021; 23 (6): 30. doi: 10.1007/s11883-021-00926-3
6. Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: historical perspectives. *Heart Views*, 2017; 18 (3): 109–114. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_106_17
7. Bauersachs R., Zeymer U., Brière J.B. Burden of coronary artery disease and peripheral artery disease: a literature review. *Cardiovasc. Ther.*, 2019; 2019: 8295054. doi: 10.1155/2019/8295054
8. Korneva V., Kuznetsova T., Julius U. The role of cumulative LDL cholesterol in cardiovascular disease development in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Pers. Med.*, 2022; 12 (1): 71. doi: 10.3390/jpm12010071
9. van der Laan S.W., Harshfield E.L., Hemerich D. From lipid locus to drug target through human genomics. *Cardiovasc. Res.*, 2018; 114 (9): 1258–1270. doi: 10.1093/cvr/cvy120
10. Mgliara G., Baccolini V., Rosso A., d'Andrea E. Familial hypercholesterolemia: a systematic review of guidelines on genetic testing and patient management. *Front. Public Health.*, 2017; 5: 252. doi: 10.3389/fpubh.2017.00252
11. Brown E.E., Sturm A.C., Cuchel M. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. *Atherosclerosis*, 2020; 14 (4): 398–413. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.011

12. Ramasamy I. Update on the molecular biology of dyslipidemias. *Clin. Chim. Acta*, 2016; 454: 143–185. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.033
13. García-Giustiniani D., Stein R. Genetics of dyslipidemia. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2016; 106 (5): 434–438. doi: 10.5935/abc.20160074
14. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes*, 2021; 12 (1): 66–83. doi: 10.3390/genes12010066
15. Liu D.J., Peloso G.M., Yu H. Exome-wide association study of plasma lipids in >300,000 individuals. *Nat. Genet.*, 2017; 49 (12): 1758–1766. doi: 10.1038/ng.3977
16. Peloso G.M., Auer P.L., Bis J.C. Association of low-frequency and rare coding-sequence variants with blood lipids and coronary heart disease in 56,000 whites and blacks. *Am. J. Hum. Genet.*, 2014; 94 (2): 223–232. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.009
17. Vasilyev V., Zakharova F., Bogoslovskaya T. Familial hypercholesterolemia in Russia: Three decades of genetic studies. *Front. Genet.*, 2020; 11: 550591. doi: 10.3389/fgene.2020.550591
18. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protocols*, 2006; 2006 (1): pdb.prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
19. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Specator E., Voelkerding K., Rehm H.L., ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. 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): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
20. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia – report of a second WHO consultation. Geneva: WHO; 1999. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66346>
21. GnomAD: Genome Aggregation Database. Available at: <https://gnomad.broadinstitute.org>
22. Rutkowska L., Sałacińska K., Salachna D. Identification of new genetic determinants in pediatric patients with familial hypercholesterolemia using a custom NGS panel. *Genes (Basel)*, 2022; 13 (6): 999. doi: 10.3390/genes13060999
23. Latkovskis G., Rescenko-Krums R., Nesterovics G. Genetic characteristics of Latvian patients with familial hypercholesterolemia: the first analysis from genome-wide sequencing. *J. Clin. Med.*, 2023; 12 (15): 5160. doi: 10.3390/jcm12155160
24. Tada H., Nohara A., Usui S. Validation of the 2022 clinical diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia in Japan. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2024; 31 (5): 550–558. doi: 10.5551/jat.64549
25. Abifadel M., Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *J. Int. Med.*, 2023; 293 (2): 144–165. doi: 10.1111/joim.13577
26. Burnett J.R., Hooper A.J., Hegele R.A. APOB-related familial hypobetalipoproteinemia. Seattle (WA): Seattle: University of Washington, 2021. 16 p.
27. Alves A.C., Etxebarria A., Soutar A.K., Martin C., Bourbon M. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum. Mol. Genet.*, 2014; 23 (7): 1817–1828. doi: 10.1093/hmg/ddt573
28. Rabès J.P., Varret M., Devillers M. R3531C mutation in the apolipoprotein B gene is not sufficient to cause hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20 (10): e76–e82. doi: 10.1161/01.atv.20.10.e76
29. Vandrovicova J., Thomas E.R., Atanur S.S. The use of next-generation sequencing in clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Genet. Med.*, 2013; 15 (12): 948–957. doi: 10.1038/gim.2013.55
30. Arnaboldi L., Ossoli A., Giorgio E. LIPA gene mutations affect the composition of lipoproteins: enrichment in ACAT-derived cholesteryl esters. *Atherosclerosis*, 2020; 297: 8–15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.026
31. Mayanskiy N., Brzhozovskaya E., Pushkov A. A kinetic assay of total lipase activity for detecting lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) and the molecular characterization of 18 LAL-D patients from Russia. *JIMD Reports*, 2019; 48 (1): 75–82. doi: 10.1002/jmd2.12050
32. Lipiński P., Ługowska A., Zakharova E.Y. Diagnostic algorithm for cholesteryl ester storage disease: clinical presentation in 19 Polish patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2018; 67 (4): 452–457. doi: 10.1097/MPG.0000000000002084
33. Dron J.S., Wang J., McIntyre A.D., Iacocca M.A., Robinson J.F., Ban M.R., Cao H., Hegele R.A. Six years' experience with LipidSeq: clinical and research learnings from a hybrid, targeted sequencing panel for dyslipidemias. *BMC Med. Genomics*, 2020; 13 (1): 23. doi: 10.1186/s12920-020-0669-2
34. Geller A.S., Polisecki E.Y., Diffenderfer M.R., Asztalos B.F., Karathanasis S.K., Hegele R.A., Schaefer E.J. Genetic and secondary causes of severe HDL deficiency and cardiovascular disease. *J. Lipid Res.*, 2018; 59 (12): 2421–2435. doi: 10.1194/jlr.M088203
35. Cohen J.C., Kiss R.S., Pertsemlidis A., Marcel Y.L., McPherson R., Hobbs H.H. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science*, 2004; 305 (5685): 869–872. doi: 10.1126/science.1099870
36. Michaeli D.T., Michaeli J.C., Albers S., Boch T., Michaeli T. Established and emerging lipid-lowering drugs for primary and secondary cardiovascular prevention. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 2023; 23 (5): 477–495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5
37. Liao J., Yang L., Zhou L., Zhao H., Qi X., Cui Y., Ouyang D. The NPC1L1 gene exerts a notable impact on the reduction of low-density lipoprotein cholesterol in response to hyzetimibe: a factorial-designed clinical trial. *Front. Pharmacol.*, 2022; 13: 755469. doi: 10.3389/fphar.2022.755469
38. Weinglass A.B., Kohler M., Schulte U., Liu J., Nketiah E.O., Thomas A., Schmalhofer W., Williams B., Bildl W., McMasters D.R., Dai K., Beers L., McCann M.E., Kaczorowski G.J., Garcia M.L. Extracellular loop C of NPC1L1 is important for binding to ezetimibe. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105 (32): 11140–11145. doi: 10.1073/pnas.0800936105
39. Shyamala N., Gundapaneni K.K., Galimudi R.K., Tupurani M.A., Padala C., Puranam K., Kupsal K.,

- Kummari R., Gantala S.R., Nallamala K.R., Sahu S.K., Hanumanth S.R. PCSK9 genetic (rs11591147) and epigenetic (DNA methylation) modifications associated with PCSK9 expression and serum proteins in CAD patients. *J. Gene Med.*, 2021; 23 (8): e3346. doi: 10.1002/jgm.3346
40. Lacaze P., Riaz M., Sebra R., Hooper A.J., Pang J., Tiller J., Polekhina G., Tonkin A., Reid C., Zoungas S., Murray A.M., Nicholls S., Watts G., Schadt E., McNeil J.J. Protective lipid-lowering variants in healthy older individuals without coronary heart disease. *Open Heart*, 2021; 8 (2): e001710. doi: 10.1136/openhrt-2021-001710
41. Grimaudo S., Bartesaghi S., Rametta R., Marra F., Mancina R.M., Pihlajamäki J., Kakol-Palm D., Andréasson A.C., Dongiovanni P., Fracanzani A.L., Lori G., Männistö V., Pellegrini G., Bohlooly M., Pennisi G., Pipitone R.M., Spagnuolo R., Craxi A., Lindén D., Valenti L. PCSK9 rs11591147 R46L loss-of-function variant protects against liver damage in individuals with NAFLD. *Liver Int.*, 2021; 41 (2): 321–332. doi: 10.1111/liv.14711
42. Khoramipour K., Chamari K., Hekmatikar A.A., Ziyaiyan A., Taherkhani S., Elguindy N.M., Bragazzi N.L. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition. *Nutrients*, 2021; 13(4): 1180. doi: 10.3390/nu13041180
43. Achari A.E., Jain S.K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18 (6): 1321. doi: 10.3390/ijms18061321
44. Heimbürger S.M.N., Hoe B., Nielsen C.N., Bergman N.C., Skov-Jepesen K., Hartmann B., Holst J.J., Dela F., Overgaard J., Størling J., Vilsbøll T., Dejgaard T.F., Havelund J.F., Gorshkov V., Kjeldsen F., Færgeman N.J., Madsen M.R., Christensen M.B., Knop F.K. GIP affects hepatic fat and brown adipose tissue thermogenesis but not white adipose tissue transcriptome in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022; 107 (12): 3261–3274. doi: 10.1210/clinem/dgac542
45. Lindquist P., Gasbjerg L.S., Mokrosinski J., Holst J.J., Hauser A.S., Rosenkilde M.M. The location of missense variants in the human GIP gene is indicative for natural selection. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022; 13: 891586. doi: 10.3389/fendo.2022.891586
46. Fahed A.C., Natarajan P. Clinical applications of polygenic risk score for coronary artery disease through the life course. *Atherosclerosis*, 2023; 386: 117356. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117356
47. Safarova M.S., Klee E.W., Baudhuin L.M., Winkler E.M., Kluge M.L., Bielinski S.J., Olson J.E., Kullo I.J. Variability in assigning pathogenicity to incidental findings: insights from LDLR sequence linked to the electronic health record in 1013 individuals. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2017; 25 (4): 410–415. doi: 10.1038/ejhg.2016.193
48. Wang J., Dron J.S., Ban M.R., Robinson J.F., McIntyre A.D., Alazzam M., Zhao P.J., Dilliot A.A., Cao H., Huff M.W. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2016; 36 (12): 2439–2445. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308027
49. Khalil Y.A., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*, 2021; 328: 11–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007
50. Daneshpour M.S., Hedayati M., Sedaghati-Khayat B., Guity K., Zarkesh M., Akbarzadeh M., Javanrooh N., Zadeh-Vakili A., Azizi F. Genetic identification for non-communicable disease: findings from 20 years of the Tehran Lipid and Glucose Study. *Int. J. Endocrinol. Metab.*, 2018; 16 (4): e84744. doi: 10.5812/ijem.84744
51. Melendez Q.M., Krishnaji S.T., Wooten C.J., Lopez D. Hypercholesterolemia: the role of PCSK9. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2017; 625–626: 39–53. doi: 10.1016/j.abb.2017.06.001
52. Kheirkhah A., Schachtl-Riess J.F., Lamina C., di Maio S., Koller A., Schönherr S., Coassin S., Forer L., Sekula P., Gieger C. Meta-GWAS on PCSK9 concentrations reveals associations of novel loci outside the PCSK9 locus in white populations. *Atherosclerosis*, 2023; 386: 117384. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.117384
53. Gai M.T., Adi D., Chen X.C., Liu F., Xie X., Yang Y.N., Gao X.M., Ma X., Fu Z.Y., Ma Y.T., Chen B.D. Polymorphisms of rs2483205 and rs562556 in the PCSK9 gene are associated with coronary artery disease and cardiovascular risk factors. *Sci. Rep.*, 2021; 11 (1): 11450. doi: 10.1038/s41598-021-90975-0
54. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J., Daemen M.J., Demer L.L., Hegele R.A., Nicholls S.J. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights. *Eur. Heart. J.*, 2020; 41: 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
55. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Glavinovic T. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. *JAMA Cardiology*, 2019; 4 (12): 1287–1295. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3780

Сведения об авторах:

Александр Николаевич Спиридонов, аспирант по специальности «Кардиология», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4892-0861

Динара Евгеньевна Иваношук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Елена Владимировна Шахтшнейдер, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderv@bionet.nsc.ru

Information about the authors:

Aleksandr N. Spiridonov, graduate student "Cardiology", ORCID: 0000-00034892-0861

Dinara E. Ivanoshchuk, researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Elena V. Shakhtshneider, doctor of medical sciences, leading researcher in the laboratory of the molecular genetic investigations of internal disease, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderv@bionet.nsc.ru

Статья поступила 19.06.2025

После доработки 26.07.2025

Принята к печати 20.08.2025

Received 19.06.2025

Revision received 26.07.2025

Accepted 20.08.2025

