

*ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES*

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-368-380

**Варианты в генах *LDLR* и *APOB* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Саха (Якутия)**

А.В. Павлова<sup>1</sup>, С.С. Местникова<sup>1</sup>, С.С. Эверстова<sup>1, 2</sup>, А.С. Асекритова<sup>1, 2</sup>,  
О.В. Татаринова<sup>1, 3</sup>, Е.С. Кылбанова<sup>2</sup>, Д.Е. Иваношук<sup>4</sup>, В.В. Зорина<sup>4</sup>,  
С.Е. Семаев<sup>4</sup>, Е.В. Шахтшнейдер<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия)

«Республиканская клиническая больница №3»

Россия, 677027, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Горького, 94

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова»

Россия, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, 58

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»

Россия, 677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ярославского, 6/3

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики

Сибирского отделения Российской академии наук»

Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

**Аннотация**

В Российской Федерации молекулярно-генетические исследования семейной гиперхолестеринемии (СГХС) проводятся в разных регионах страны на протяжении нескольких десятилетий. Ограничение этнического разнообразия в выборках пациентов с СГХС не позволяет оценить весь спектр вариабельности генов, приводящих к развитию данного заболевания у населения России. Целью данной работы был анализ вариабельности генов *LDLR* и *APOB* у пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии Республики Саха (Якутия). **Материал и методы.** Группа пациентов из 48 человек с СГХС сформирована в кабинете для пациентов с нарушением липидного обмена ГАУ РС(Я) Республиканской клинической больницы № 3, г. Якутск. Диагноз СГХС был поставлен с использованием клинических липидных критериев (Dutch Lipid Clinic Network Criteria). Пациентам проведено клиническое обследование, ультразвуковая диагностика, выполнен забор крови для биохимического и молекулярно-генетического исследования. Идентификацию вариантов у индексных пациентов и сегрегационный анализ среди доступных членов семьи проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру промотора и всех экзонов гена *LDLR* и 26-го экзона гена *APOB*. **Результаты.** У трех индексных пациентов с фенотипом СГХС определены патогенные варианты в гене *LDLR*. При проведении сегрегационного анализа в семьях индексных пациентов идентифицированы три случая носительства варианта rs121908038 в гене *LDLR* у родственников пациентов. По результатам прямого автоматического секвенирования 26-го экзона гена *APOB* у одного из обследованных пациентов и трех его родственников определен патогенный вариант rs5742904. **Заключение.** Секвенирование гена рецептора липопротеинов низкой плотности и 26-го экзона гена аполипопротеина В у пациентов с фенотипом СГХС Республики Саха (Якутия) позволило диагностировать гетерозиготную форму СГХС у индексных пациентов и их родственников первой линии родства. Патогенные варианты были определены в генах *LDLR* и *APOB*.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, Республика Саха (Якутия), ген *LDLR*, ген *APOB*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Молекулярно-генетические исследования выполнены в рамках темы Государственного задания FWNR-2025-0006.

**Вклад авторов.** Павлова А.В. – анализ клинического материала исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Местникова С.С. – сбор клинического материала, обследование пациентов; Эверстова С.С. – сбор клинического материала, обследование пациентов; Асекритова Александра Степановна – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и статистическая обработка данных клинического исследования, написание статьи; Татаринова Ольга Викторовна – вклад в концепцию и дизайн исследования; Кылбанова Елена Семеновна – вклад в концепцию и дизайн исследования; Иваношук Д.Е. – анализ и интерпретация генетических данных исследования, коррекция статьи; Зорина В.В. – молекулярно-генетические исследования гена аполипопротеина В; Семаев С.Е. – молекулярно-генетические исследования гена рецептора ЛПНП; Шахтшнейдер Е.В. – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

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

**Для цитирования.** Павлова А.В., Местникова С.С., Эверстова С.С., Асекритова А.С., Татаринова О.В., Кылбанова Е.С., Иваношук Д.Е., Зорина В.В., Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В. Варианты в генах *LDLR* и *APOB* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Республике Саха (Якутия). *Амеросклероз*, 2025; 21 (4): 368–380. doi: 10.5272/2078-256X-2025-21-4-368-380

## **Variants in the *LDLR* and the *APOB* genes in patients with familial hypercholesterolemia in the Republic of Sakha (Yakutia)**

**A.V. Pavlova<sup>1</sup>, S.S. Mestnikova<sup>1</sup>, S.S. Everstova<sup>1, 2</sup>, A.S. Asekritova<sup>1, 2</sup>, O.V. Tatarinova<sup>1, 3</sup>, E.S. Kylbanova<sup>2</sup>, D.E. Ivanoshchuk<sup>4</sup>, V.V. Zorina<sup>4</sup>, S.E. Semaev<sup>4</sup>, E.V. Shakhtshneider<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> *Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia)  
Republican Clinical Hospital No.3*

*94, Gorkogo st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677027, Russia*

<sup>2</sup> *Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education  
“M.K. Ammosov Northeastern Federal University”  
58, Belinskogo st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000, Russia*

<sup>3</sup> *Federal State Budgetary Scientific Institution  
“Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems”  
6/3, Yaroslavskaya st., Yakutsk, Republic of Sakha (Yakutia), 677000, Russia*

<sup>4</sup> *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
10, Akademika Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia*

### **Abstract**

The aim of the study. Molecular genetic studies of familial hypercholesterolemia (FH) have been conducted in different regions of the Russian Federation for several decades. However, limited ethnic diversity in patient samples does not permit a comprehensive assessment of the full spectrum of gene variability responsible for FH development in the Russian population. The aim of this study was to characterize the molecular heterogeneity of the *LDLR* and *APOB* genes in patients with FH phenotype in the Republic of Sakha (Якутия). **Material and methods.** A group of 48 patients with FH was enrolled at the Department of Lipid Disorders, Republican Clinical Hospital No. 3, Yakutsk. FH diagnosis was established using the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Criteria. All patients underwent clinical examination, ultrasonographic evaluation, and blood sampling for biochemical and molecular genetic analyses. Molecular variants in index patients and segregation analysis in available family members were

identified using direct automated Sanger sequencing of the *LDLR* gene promoter and all exons, as well as exon 26 of the *APOB* gene. **Results.** Pathogenic variants in the *LDLR* gene were identified in three index patients with the FH phenotype. Segregation analysis in families of index patients identified three additional carriers of the rs121908038 variant among first-degree relatives. Based on direct automated sequencing of exon 26 of the *APOB* gene, a pathogenic variant (rs5742904) was identified in one index patient and three of his first-degree relatives. **Conclusions.** Molecular genetic analysis of the *LDLR* gene and exon 26 of the *APOB* gene in patients with the FH phenotype from the Republic of Sakha (Yakutia) identified pathogenic variants in two genes. Heterozygous familial hypercholesterolemia was confirmed in index patients and segregated among first-degree relatives. These findings underscore the importance of genetic testing and family screening in FH diagnosis and management.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, Republic of Sakha (Yakutia), *LDLR* gene, *APOB* gene.

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

**Funding.** This research was conducted within the framework of the main topic in state assignment FWNR-2025-0006.

**Contribution of the authors.** Pavlova A.V. – analysis of the clinical research material, writing of the article, approval of the final version for publication, full responsibility for the content; Mestnikova S.S. – collection of clinical material, examination of patients; Everstova S.S. – collection of clinical material, examination of patients; Asekritova A.S. – contribution to the concept and design of the study, analysis and statistical processing of clinical trial data, writing an article; Tatarinova O.V. – contribution to the concept and design of the study; Kybanova E.S. – contribution to the concept and design of the study; Ivanoshchuk D.E. – analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Zorina V.V. – molecular genetic studies of the apolipoprotein B gene; Semaev S.S. – molecular genetic studies of the *LDLR* gene; Shakhtshneider E.V. – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

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

**Citation.** Pavlova A.V., S.S. Mestnikova, Everstova S.S., Asekritova A.S., Tatarinova O.V., Kybanova E.S., Ivanoshchuk D.E., Zorina V.V., Semaev S.E., Shakhtshneider E.V. Variants in the *LDLR* and the *APOB* genes in patients with familial hypercholesterolemia in the Republic of Sakha (Yakutia). *Atherosclerоз*, 2025; 21 (4): 368–380. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-4-368-380

## Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – распространенное нарушение липидного обмена, причиной которого являются генетические дефекты, снижающие скорость удаления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) из кровотока и значительно повышающие концентрацию общего холестерина (ОХС) в крови. У пациентов с СГХС с раннего возраста повышено содержание в сыворотке крови ОХС и ХС ЛПНП при нормальном или умеренно повышенном уровне триглицеридов (ТГ) [1, 2].

Согласно исследованиям, распространенность гетерозиготной формы СГХС в мире составляет 1 на 250 человек [3]. В проекте «Эпидемиология сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний в регионах Российской Федерации» показано, что в двух областях Сибири: Тюменской и Кемеровской, распространенность СГХС составила 1 на 108 человек [4]. Для СГХС характерно раннее развитие ате-

росклеротического повреждения сосудов и ассоциированных с ним осложнений: ишемической болезни сердца (ИБС), поражения сосудов мозга и нижних конечностей [5]. ИБС у пациентов с СГХС диагностируется в возрасте до 45 лет у мужчин и до 55 лет у женщин [6]. Несмотря на распространенность этого моногенного заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГХС часто остается недиагностированной и нелеченной, особенно у детей. Для своевременной диагностики СГХС предложено использовать метод каскадного генетического скрининга – поэтапной идентификации индексных пациентов с СГХС и обследования их родственников [7].

Основной причиной семейной гиперхолестеринемии является наличие патогенного варианта в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) – почти у 90 % пациентов с генетически подтвержденной СГХС. Примерно у 10 % пациентов с СГХС причиной является патогенный вариант в гене, кодирующем аполипопротеин B

(*APOB*) – основной белок частиц липопротеинов низкой плотности. Менее чем у 1 % пациентов выявляются патогенные варианты в гене, кодирующем пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*), которая участвует в процессе снижения уровня ХС ЛПНП в крови. Редкая аутосомно-рецессивная форма заболевания может быть обусловлена патогенными вариантами в гомозиготном состоянии в гене белка-адаптера рецептора ЛПНП (*LDLRAP1*) [1].

В Российской Федерации изучение молекулярно-генетических основ СГХС проводится в разных регионах страны на протяжении нескольких десятилетий [8–11]. Ограничение размера выборок пациентов с СГХС и отсутствие этнического разнообразия в выборках не позволяет оценить весь спектр вариабельности генов метаболизма липидов у населения России [10, 11].

Целью данной работы был анализ вариабельности генов *LDLR* и *APOB* у пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии Республики Саха (Якутия).

## Материал и методы

Группа пациентов с семейной гиперхолестеринемией сформирована в кабинете для пациентов с нарушением липидного обмена (липидный кабинет) ГАУ РС(Я) Республикаской клинической больницы № 3, г. Якутск. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН: протокол № 44 от 22.10.2024 и Локальным этическим комитетом Якутского научного центра Комплексных медицинских проблем: протокол № 63, решение 2, от 28.11.2025. От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие.

Врачом-липидологом 48 индексных пациентов с семейной гиперхолестеринемией (первичных пациентов с установленным диагнозом) были направлены на молекулярно-генетические исследования с диагнозом определенная, вероятная и возможная семейная гиперхолестеринемия. Выявление индексного пациента запускает серию последующих диагностических исследований, в том числе у родственников пациентов [12].

Диагноз СГХС был поставлен с использованием клинических липидных критериев (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) (табл. 1).

Для расчета баллов согласно критериям DLCN было использовано программное обеспечение «Калькулятор СГХС» [9]. Для анализа ХС ЛПНП родственников 1-й степени родства с из-

вестным уровнем ХС ЛПНП > 95 процентиля по возрасту и полу в «Калькуляторе СГХС» использованы данные популяционных показателей ХС ЛПНП в зависимости от пола и возраста для России [1,14].

Пациентам проведено клиническое обследование, ультразвуковая диагностика сердца и экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, выполнен забор крови для биохимического (липидный профиль, показатели общей биохимии) и молекулярно-генетического исследования.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось с использованием метода фенол-хлороформной экстракции [15].

Идентификацию вариантов у индексных пациентов и сегрегационный анализ среди доступных членов семьи проводили методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру промотора и всех экзонов гена *LDLR* и 26-го экзона гена *APOB* на автоматическом секвенаторе ABI 3500 (USA). При интерпретации результатов использовали данные баз ClinVar, gnomAD и RUSeq [16–18]. Патогенность вариантов оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики и Ассоциации молекулярной патологии [19].

## Результаты

Всем пациентам, направленным на молекулярно-генетическое исследование, выполнено секвенирование ДНК промотора и всех экзонов гена *LDLR* и 26-го экзона гена *APOB*.

**Анализ гена рецептора липопротеинов низкой плотности.** При молекулярно-генетическом исследовании у четырех неродственных индексных пациентов с фенотипом СГХС определены патогенные варианты в гене *LDLR*. Все миссенс-варианты представлены в гетерозиготной форме (табл. 2).

При проведении сегрегационного анализа в семьях индексных пациентов диагностированы три случая носительства варианта rs121908038 (p.Leu401His) гена *LDLR*.

У пациентов с СГХС также определен ряд доброкачественных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) и вариантов с неопределенной клинической значимостью гена *LDLR* (табл. 3).

Отрицательный результат генетического скрининга патогенных вариантов гена *LDLR* не исключает СГХС. В случае отсутствия патогенных

## Голландские диагностические критерии СГХС (Dutch Lipid Clinic Network Criteria) [13]

Таблица 1

Table 1

## Dutch Lipid Clinic Network Criteria of Familial Hypercholesterolemia [13]

Семейный анамнез		Баллы
<i>Максимальное количество баллов за раздел: 2</i>		
а. Родственник 1-й степени родства с ранней (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС или другим сосудистым поражением или родственник 1-й степени родства с ХС ЛПНП > 95-го перцентиля		1
б. Родственник 1-й степени родства с ксантомами сухожилий и/или дугой роговицы или дети в возрасте до 18 лет с ХС ЛПНП > 95-го перцентиля		2
История заболевания		
<i>Максимальное количество баллов за раздел: 2</i>		
а. У пациента ранняя (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) ИБС		2
б. У пациента раннее (мужчины < 55 лет, женщины < 60 лет) развитие атеросклеротического поражения церебральных/периферических сосудов		1
Физикальное обследование		
<i>Максимальное количество баллов за раздел: 6</i>		
а. Ксантомы сухожилий		6
б. Липидная дуга роговицы в возрасте моложе 45 лет		4
Лабораторный анализ (при нормальных значениях ХС ЛПВП и триглицеридах)		
<i>Максимальное количество баллов за раздел: 8</i>		
а. ХС ЛПНП > 8,5 ммоль/л		8
б. ХС ЛПНП 6,5–8,5 ммоль/л		5
в. ХС ЛПНП 5–6,4 ммоль/л		3
г. ХС ЛПНП 4–4,9 ммоль/л		1
Анализ ДНК		
<i>Максимальное количество баллов за раздел: 8</i>		
Имеется функциональный патогенный вариант гена <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i>		8
Диагноз СГХ		
Определенная		8 баллов
Вероятная		6–8 баллов
Возможная		3–5 баллов

вариантов в гене *LDLR* на следующем этапе выполняется исследование гена *APOB* [21, 22].

**Анализ результатов секвенирования 26-го экзона гена аполипопротеина В.** По результатам прямого автоматического секвенирования 26-го экзона гена *APOB* у одного из 48 обследованных индексных

пациентов определен патогенный вариант rs5742904 (табл. 4). Частота редкого аллеля  $T = 0,000275$  представлена по данным базы GnomAD [17].

Клинический эффект rs5742904 обозначен как патогенный (27 исследований) по базе данных ClinVar [16].

Варианты в гене *LDLR* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией

Таблица 2

Table 2

The genetic variants in the *LDLR* gene in patients with Familial Hypercholesterolemia

Номер позиции в референсной последовательности	Замена нуклеотидов	Замена аминокислот	Частота редкого аллеля (MAF) по данным базы GnomAD	Клиническое значение
rs121908038	c.1202T > A (NM_000527.5)	p.Leu401His	A = 0,000007	Патогенный
н.д.	c.883G > C (NM_000527.5)	p.Val295Leu	н. д.	Вероятно патогенный

Примечание. н.д. – нет данных.

Note. n.d. – no data available.

Таблица 3

Table 3

Варианты нуклеотидной последовательности, выявленные в ходе анализа гена *LDLR*The genetic variants identified in the *LDLR* gene

Номер rs	Генотип	Замена по данным NCBI [20]	Клиническая значимость
rs688	CT	p.Asn591 = (NM_000527.5)	Доброположительный вариант
rs5925	TC	p.Val653 = (NM_000527.5)	
rs5927	GG	p.Arg744 = (NM_000527.5)	
rs5929	CT	p.Pro539 = (NM_000527.5)	
rs5930	GA	p.Arg471 = (NM_000527.5)	
rs147896205	CT	p.Asn515 = (NM_000527.5)	
rs1799898	CT	p.Leu575 = (NM_000527.5)	
rs11669576	GA	p.Ala391Thr (NM_000527.5)	Миссенс-вариант с неопределенным клиническим значением A = 0,043446 (GnomAD)
rs2228671	CT	p.Cys27= (NM_000527.5)	Доброположительный вариант

**Клинический случай СГХС с патогенным вариантом в гене *APOB*.** Пробанд мужчина К., 54 года, по направлению участкового терапевта обратился в кабинет для пациентов с нарушением липидного обмена (липидный кабинет) ГАУ РС(Я) «Республиканская клиническая больница № 3» осенью 2022 г. Активных жалоб не предъявлял, отмечал высокий уровень общего холестерина крови до 9 ммоль/л. На момент обращения пациент находился на монотерапии липидснижающими препаратами группы статинов в максимальной дозе в течение последних трех лет.

Семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза отягощен по материнской линии. Дедушка по линии матери умер в 45 лет от внезапной смерти, предположительно, от сосудистой катастрофы. Родной брат матери умер от инфаркта миокарда в 45 лет. По отцовской линии ранних случаев сердечно-сосудистых катастроф пациент отрицает, отец скончался в возрасте 70 лет от геморрагического инсульта.

При физикальном осмотре характерных изменений нарушения липидного обмена в виде липоидной дуги роговицы ксантелазм и сухожильных ксантом не выявлено. Индекс массы тела 24,38 кг/м<sup>2</sup>.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий выявило атеросклеротическое поражение с гемодинамически значимым стенозом обеих общих сонных артерий (правой – 38 %, левой – 50 %). УЗИ сердца и суточное мониторирование электрокардиограммы без отклонений. Патология щитовидной железы и сахарный диабет исключены.

Липидный профиль крови на момент первичного обращения: общий холестерин – 5,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,4 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,26 ммоль/л, ТГ – 1,32 ммоль/л на фоне приема розувастатина в дозе 40 мг. Нежелательных побочных эффектов не наблюдал. Биохимические параметры (креатинфосфокиназа, АЛТ, АСТ, креатинин и другие) находились в пределах референсных значений. Рекомендована

Варианты нуклеотидной последовательности, выявленные в ходе анализа 26-го экзона гена *APOB*

Table 4

The genetic variants identified in the 26 exon of the *APOB* gene

Название гена	Изменение ДНК (HG38)	Изменение белка (по данным NCBI)	Зиготность (тип наследования)	Клиническая значимость
<i>APOB</i>	rs5742904 NM_000384.3 c.10580G>A	NP_000375.3 p.Arg3527Leu	Гетерозигота (аутосомно-доминантный)	Вероятно патогенный

двойная комбинированная терапия (розувастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг) ввиду отсутствия достижения целевого уровня ХС ЛПНП.

Через 5 месяцев после начала двойной комбинированной терапии показатели липидного профиля не достигли целевого уровня ХС ЛПНП. Общий холестерин составил 4,09 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,65 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,06 ммоль/л, ТГ – 0,85 ммоль/л. Наблюдались умеренные повышения показателей трансамина: АЛТ – 99,9 ед/л, АСТ – 50,7 ед/л.

С весны 2023 г. по решению врачебной комиссии к двум ранее использованным препаратам была добавлена новая линия терапии с инклисираном – ингибитором синтеза белка PCSK9. В рамках тройной комбинированной схемы терапии были достигнуты следующие показатели липидного профиля: общий холестерин составил 2,99 ммоль/л, уровень ХС ЛПНП – 1,37 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,24 ммоль/л, а триглицериды – 0,84 ммоль/л. Данная терапия включает розувастатин в дозировке 20 мг (доза сниже-

на из-за повышения показателей трансаминаз), эзетимиб в дозировке 10 мг и инклисиран – 284 мг. Побочные эффекты не были зафиксированы, показатели биохимического анализа крови находились в пределах референсных значений. Целевой уровень показателей липидного профиля достигнут.

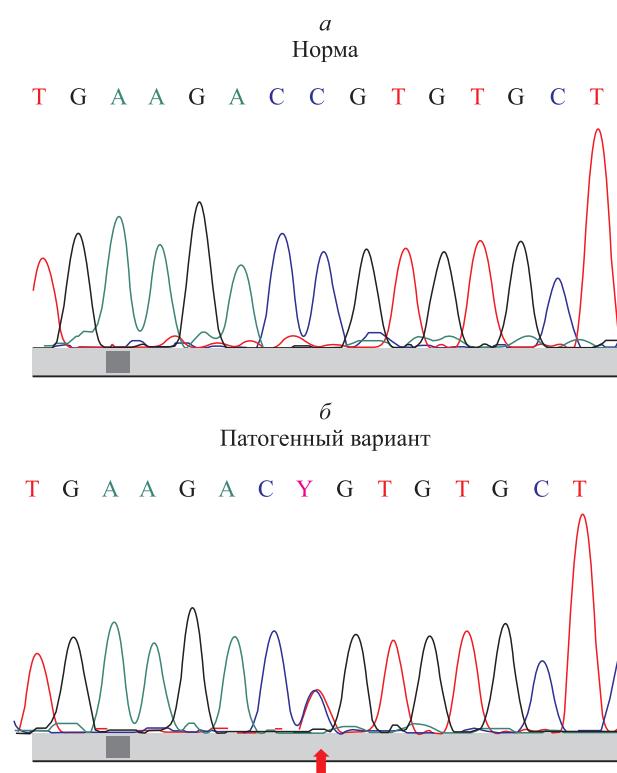
При молекулярно-генетическом исследовании определен патогенный вариант rs5742904 в гене *APOB* (с.10580G>A, р.Arg3527Gln).

Клинический диагноз: E78.0 Подтвержденная гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (rs5742904 NM\_000384.3(APOB):c.10580G>A, р.Arg3527Gln), Критерий DL CN – 12 баллов (определенная СГХС). Осложнения основного заболевания: Атеросклероз БЦА: Правая ОСА 38 %, левая ОСА 42 %.

В рамках каскадного скрининга обследованы родственники probanda.

У матери пациента, 73 года, выявлена гиперхолестеринемия: уровень ОХС до приема липидснижающих препаратов 9,8 ммоль/л. На фоне приема розувастатина 20 мг уровень ОХС 5,28 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,67 ммоль/л, ТГ 1,17 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,08 ммоль/л. Сопутствующие заболевания: ГБ, СД 2 типа с 2023 г. По результатам анализа данных прямого автоматического секвенирования ДНК патогенных и вероятно патогенных вариантов, соответствующих критериям поиска, в 26-м экзоне гена *APOB* у матери пациента не обнаружено. Отец пациента не был доступен для обследования.

У сына probanda, родной сестры и сына родной сестры probanda определен вариант rs5742904 в гене *APOB* (рисунок) и подтверждена гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия.



Секвенирование последовательности ДНК 26-го экзона с отсутствием (а) и наличием (б) патогенного варианта rs5742904 в гене *APOB*

The DNA sequence of the exon 26 with the absence (a) and the presence (b) of the pathogenic variant rs5742904 in the *APOB* gene

## Обсуждение

У трех индексных пациентов с фенотипом семейной гиперхолестеринемии в Республике Саха (Якутия) определен патогенный вариант в гене *LDLR*. Вариант р.Leu401His в гене *LDLR* (rs121908038) ранее описан у пациентов с СГХС в России [10, 23], в том числе вариант встречался у трех неродственных пациентов из Западной Сибири [9]. Данный вариант также описан у пациентов с фенотипом СГХС в других популяциях [24–26].

Вариант р.Leu401His локализован в 9-м экзоне гена *LDLR* и является результатом замены Т на А в нуклеотидной позиции 1202. Лейцин в кодоне 401 заменен гистидином, аминокислотой с

аналогичными свойствами. Этот вариант считается редким на основании популяционных когорт в базе данных по агрегации геномов gnomAD [17].

Вариант p.Val295Leu в гене *LDLR* классифицирован как вероятно патогенный. Ранее данный вариант был определен у пациентов с СГХС в России [10].

Анализ доброкачественных вариантов нуклеотидной последовательности и вариантов с неопределенной клинической значимостью гена *LDLR* необходим для определения вариабельности гена в различных популяциях, кроме этого ряд доброкачественных вариантов могут приводить к повышению уровня холестерина крови, не формируя фенотип СГХС.

По литературным данным, синонимичные варианты rs688 (Asn591Asn) и rs5925 (Val526Val) оказывают взаимное влияние на регулирование сплайсинга гена рецептора липопротеинов низкой плотности, что является причиной снижения функциональной активности рецептора ЛПНП, не приводящего к развитию фенотипа СГХС. С использованием системы минигенов оценено влияние на эффективность сплайсинга: изменение rs688 C > T снижает эффективность сплайсинга 12-го экзона, различия составили  $9,36 \pm 2,58\%$  между C и T аллелями. Для rs5925 также показаны различия в эффективности сплайсинга 13-го экзона гена *LDLR*, различия составили  $5,43 \pm 2,87\%$ . Эффективность сплайсинга для гаплотипов CC, CT, TC и TT rs688 и rs5925 составила  $79,60 \pm 1,38$ ,  $76,68 \pm 0,85$ ,  $69,02 \pm 1,79$  и  $68,54 \pm 1,38\%$  соответственно [27]. Популяционная частота аллеля T rs688 составляет 38 %, частота аллеля C rs5925 – 44 % [17], варианты классифицируются как доброкачественные [19].

Миссенс вариант с неопределенной клинической значимостью rs11669576 (p.Ala391Thr) идентифицирован в гене *LDLR* у пациентов с фенотипом СГХС Республики Саха (Якутия). Это изменение последовательности приводит к замене аланина, который является нейтральным и неполярным, на пролин, который также является нейтральным и неполярным, в кодоне 391 белка. Этот вариант наблюдался у индивидуумов с аутосомно-домinantной семейной гиперхолестеринемией, но не является редким в популяциях  $A = 0,043446$  [17]. Имеющихся в настоящее время данных недостаточно для определения роли этого варианта в развитии заболевания, поэтому он был классифицирован как вариант с неопределенной значимостью.

Патогенные варианты в гене *APOB* являются второй по частоте причиной семейной гиперхолестеринемии.

Ген *APOB* расположен на хромосоме 2p24.1, содержит 29 экзонов [28]. Аполипопротеин В служит лигандом для рецептора ЛПНП, обеспечивает связывание и перенос триглицеридов и эфиров холестерина, является основным аполипопротеином хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и их ремнантов [29].

Известен ряд функционально значимых патогенных вариантов в гене *APOB*, приводящих к развитию гиперхолестеринемии [30].

В результате вариабельности 26-го экзона гена *APOB*, кодирующего сайт связывания с рецептором ЛПНП, развивается гиперхолестеринемия [31, 32]. Один из вариантов данного участка – rs5742904 – приводит к развитию гиперхолестеринемии со сниженным клиренсом ЛПНП вследствие дефекта структуры ЛПНП, обеспечивающей средство с рецептором ЛПНП [33].

Для редкого аллеля варианта rs5742904 R3527Q (по версии GRCh37.p13 chr 2 – R3500Q) гена *APOB*, ассоциированного с развитием семейной гиперхолестеринемии, определена частота аллелей и генотипов в популяциях коренных жителей Чукотки (чукчи) и Аляски (канадские эскимосы) – частота редкого аллеля варианта rs5742904 не превышает 0,5 % [34]. Для других популяций Крайнего Севера России частота варианта rs5742904 гена *APOB* ранее не изучалась.

Среди обследованных пациентов Республики Саха (Якутия), направленных на молекулярно-генетическое исследование, определен ряд вариантов гетерозиготной формы СГХС, обусловленной, преимущественно, редкими вариантами в гене *LDLR*.

Ограничением исследования является небольшой размер выборки обследованных пациентов и тестирование только двух генов (*LDLR* и *APOB*) у пациентов с СГХС.

Все семьи индексных пациентов, в которых выявлены патогенные варианты, ассоциированные с семейной гиперхолестеринемией, должны быть целенаправленно обследованы для поиска СГХС. В исследовании А.Н. Мешкова и соавт. показано, что наличие у пациентов редких вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *APOC2*, *APOC3*, *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5* и *LPL*, с поправкой на другие факторы риска, влияет на риск ИБС [35]. Атеросклеротические бляшки

обладают способностью к регрессии даже при гомозиготной форме СГХС [36]. Повышенный с молодого возраста уровень ХС ЛПНП и накопительный эффект его действия на стенки сосудов у пациентов с СГХС играет существенную роль в раннем развитии осложнений атеросклеротического процесса [37–39].

Молекулярно-генетический диагноз СГХС в настоящее время является определяющим при назначении пациентам адекватной гиполипидемической терапии. Экспертная группа международного общества Familial Hypercholesterolemia Foundation рекомендовала генетическое тестирование семейной гиперхолестеринемии как стандарт оказания помощи пациентам с определенной или вероятной семейной гиперхолестеринемией, а также их родственникам из группы риска [40].

Своевременно поставленный диагноз позволяет не только снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у индексных пациентов, но и обследовать его родственников с целью диагностики и первичной профилактики ССЗ. Определение наследственной природы заболевания имеет большое значение не только для пациента, но и для членов его семьи, для которых возможна диагностика и профилактическое лечение гиперлипидемии на ранних стадиях развития патологического процесса.

### Заключение

Секвенирование гена рецептора липопротеинов низкой плотности и 26-го экзона гена аполипопroteина В у пациентов с фенотипом СГХС Республики Саха (Якутия) позволило диагностировать гетерозиготной форму СГХС у индексных пациентов и их родственников первой линии родства. Патогенные варианты определены в генах *LDLR* и *APOB*.

### Список литературы / References

1. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтшнейдер Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербакова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонова Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*, 2019; 15 (1): 58–98. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V., Gurevich V.S., Voevoda M.I., Sergienko I.V., Shakhtshneider E.V., Pokrovsky S.N., Konovalov G.A., Leontyeva I.V., Konstantinov V.O., Shcherbakova M.Yu., Zakharova I.N., Balakhonova T.V., Filippov A.E., Akhmedzhanov N.M., Aleksandrova O.Yu., Lipovetsky B.M. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerоз*, 2019; 15 (1): 58–98. (In Russ.).]
2. di Taranto M.D., Fortunato G. Genetic heterogeneity of Familial hypercholesterolemia: repercussions for molecular diagnosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (4): 3224. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24043224>
3. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017; 7 (9): e016461. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016461
4. Мешков А.Н., Ершова А.И., Шальнова С.А., Алиева А.С., Бажан С.С., Барбараши О.Л., Богданов Д.Ю., Викторова И.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Калачикова О.Н., Концевая А.В., Либис Р.А., Медведева И.В., Невзорова В.А., Прищепа Н.Н., Ротарь О.П., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А., Черных Т.М., Шутемова Е.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *РФК*, 2020; 16 (1): 24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17 [Meshkov A.N., Ershova A.I., Shalnova S.A., Alieva A.S., Bazhan S.S., Barbarash O.L., Bogdanov D.Yu., Viktorova I.A., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Kalachikova O.N., Kontsevaya A.V., Libis R.A., Medvedeva I.V., Nevzorova V.A., Prishchepa N.N., Rotar O.P., Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Chernykh T.M., Shutemova E.A., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Cross-sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2020; 16 (1): 24–32. doi: 10.20996/1819-6446-2020-02-17]
5. Santos R.D., Gidding S.S., Hegele R.A., Cuchel M.A., Barter P.J., Watts G.F., Baum S.J., Catapano A.L., Chapman M.J., Defesche J.C., Folco E., Freiberger T., Genest J., Hovingh G.K., Harada-Shiba M., Humphries S.E., Jackson A.S., Mata P., Moriarty P.M., Raal F.J., Al-Rasadi K., Ray K.K., Reiner Z., Sijbrands E.J., Yamashita S.; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining severe familial Hypercholesterolemia and the implications for clinical management: A consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016; 4 (10): 850–861. doi: 10.1016/S2213-858730041-9
6. 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., Nordestgaard B.G., Watts G.F., Bruckert E., Fazio S., Ference B.A., Graham I., Horton J.D., Landmesser U., Laufs U., Masana L., Pasterkamp G., Raal F.J., Ray K.K., Schunkert H., Taskinen M.R., van de Sluis B., Wiklund O., Tokgozoglu L., Catapano A.L., Ginsberg H.N. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovas-

- cular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart. J.*, 2020; 41 (24): 2313–2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
7. Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2018; 20 (9): 80. doi:10.1007/s11886-018-1014-7
  8. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Артюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараши О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ергин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов С.Р., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Рос. кардиол. журн., 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gorniyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov S.R., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skubitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Rus. J. Cardiol., 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471]
  9. Shaktshneider E., Ivanoshchuk D., Timoshchenko O., Orlov P., Semaev S., Valeev E., Goonko A., Ladygina N., Voedova M. Analysis of Rare Variants in Genes Related to Lipid Metabolism in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia). *J. Pers. Med.*, 2021; 11 (11): 1232. doi: 10.3390/jpm1111232
  10. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A., Zotova E., Sotnikova E., Petukhova A., Zharikova A., Malyshev P., Rozhkova T., Blokhina A., Limonova A., Ramensky V., Divashuk M., Khasanova Z., Bukaeva A., Kurilova O., Skirk O., Pokrovskaya M., Mikova V., Snigir E., Akinshina A., Mitrofanov S., Kashtanova D., Makarov V., Kukharchuk V., Boytsov S., Yudin S., Drapkina O. The LDLR, APOB, and PCSK9 Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*, 2021; 12 (1): 66. doi: org/10.3390/genes12010066
  11. Vasilyev V., Zakharova F., Bogoslovskay T., Mandelshtam M. Familial Hypercholesterolemia in Russia: Three Decades of Genetic Studies. *Front. Genet.*, 2020; 11: 550591. doi: 10.3389/fgene.2020.550591
  12. Зарипова Ю.Р., Иго О.Л., Михайловская Е.Г., Гусева Н.Б., Никитин С.С., Мушкинина М.А., Варламова Т.В., Корнева В.А. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике. Вопр. практ. педиатрии. 2023; 18 (3): 127–132. doi: 10.20953/1817-7646-2023-3-127-132 [Zaripova Yu.R., Igo O.L., Mikhaylovskaya E.G., Guseva N.B., Nikitin S.S., Mushkatina M.A., Varlamova T.V., Korneva V.A. Familial hypercholesterolemia in pediatric practice. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics*, 2023; 18 (3): 127–132. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2023-3-127-132]
  13. Tokgozoglu L., Kayikcioglu M. Familial Hypercholesterolemia: Global Burden and Approaches. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2021; 23 (10): 151. doi: 10.1007/s11886-021-01565-5
  14. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дупляков Д.В., Сальченко В.А., Качковский М.А., Шапошник И.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Трегубов А.В., Музалевская М.В., Бажан С.С., Тимошенко О.В., Урванцева И.А., Кожокарь К.Г., Соколов А.А., Тишко В.В., Боева О.И., Болотова Е.В., Намитоков А.М., Кушнарева Ю.Б., Кузнецова Т.Ю., Корнева В.А., Богданов Д.Ю., Чичина Е.Е., Соловьев В.М., Ершова А.И., Мешков А.Н., Макогоненко В.И., Галявич А.С., Садыкова Д.И., Помогайбо Б.В., Барбараши О.Л., Кащалап В.В., Шутемова Е.А., Исаева И.Г., Хохлов Р.А., Олейников В.Э., Авдеева И.В., Малахов В.В., Чубыкина У.В., Константинов В.О., Алиева А.С., Овсянникова В.В., Фурменко Г.И., Черных Т.М., Абашина О.Е., Джанибекова А.Р., Сластникова Е.С., Галимова Л.Ф., Дуплякова П.Д., Воевода М.И. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Рос. кардиол. журн., 2019; (5): 7–13. doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13 [Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A., Rozhkov T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A., Kachkovsky M.A., Shaposhnik I.I., Genkel V.V., Gurevich V.S., Urazgildeeva S.A., Tregubov A.V., Muzalevskaya M.V., Bazzan S.S., Timoshchenko O.V., Urvantseva I.A., Kozhokar K.G., Sokolov A.A., Tishko V.V., Boyeva O.I., Bolotova E.V., Namitokov A.M., Kushnaryova Yu.B., Kuznetsova T.Yu., Korneva V.A., Bogdanov D.Yu., Chichina E.E., Solovyov V.M., Ershova A.I., Meshkov A.N., Makogonenko V.I., Galyavich A.S., Sadykova D.I., Pomogaybo B.V.,

- Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Shutemova E.A., Isaeva I.G., Khokhlov R.A., Olynykiv V.E., Avdeeva I.V., Malaikho V.V., Chubykina U.V., Konstantinov V.O., Aliyeva A.S., Ovsyannikova V.V., Furmenko G.I., Chernykh T.M., Abashina O.E., Dzhanibekova A.R., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Duplyakova P.D., Voyevoda M.I. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *Rus. J. Cardiol.*, 2019; (5): 7–13. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13]
15. Sambrook J., Russell D.W. Purification of nucleic acids by extraction with phenol:chloroform. *CSH Protoc.*, 2006; 1: 4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
  16. Landrum M.J., Lee J.M., Benson M., Brown G.R., Chao C., Chitipiralla S., Gu B., Hart J., Hoffman D., Jang W., Karapetyan K., Katz K., Liu C., Maddipatla Z., Malheiro A., McDaniel K., Ovetsky M., Riley G., Zhou G., Holmes J.B., Kattman B.L., Maglott D.R. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Res.*, 2018; 46 (D1): D1062–D1067. doi: 10.1093/nar/gkx1153
  17. Gudmundsson S., Singer-Berk M., Watts N.A., Phu W., Goorich J.K., Solomonson M.; Genome Aggregation Database Consortium; Rehm H.L., MacArthur D.G., O'Donnell-Luria A. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Hum. Mutat.*, 2022; 43 (8): 1012–1030. doi: 10.1002/humu.24309
  18. Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., Kaimonov V.S., Polev D.E., Tsay V.V., Glotov A.S., Aseev M.V., Shcherbak S.G., Glotov O.S., Isaev A.A., Predeus A.V. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7452 exome samples. *Natl. Sci. Rev.*, 2024; 11 (10): nwae326. doi: 10.1093/nsr/nwae326
  19. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., Grody W.W., Hegde M., Lyon E., Spector 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. Schoch C.L., Ciuffo S., Domrachev M., Hotton C.L., Kannan S., Khovanskaya R., Leipe D., McVeigh R., O'Neill K., Robertse B., Sharma S., Soussov V., Sullivan J.P., Sun L., Turner S., Karsch-Mizrachi I. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford)*. 2020; 2020: baaa062. doi: 10.1093/database/baaa062
  21. di Taranto M.D., Giacobbe C., Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur. J. Med. Genet.*, 2020; 63 (4): 103831. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103831
  22. Berberich A.J., Hegele R.A. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolemia. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2019; 16 (1): 9–20. doi: 10.1038/s41569-018-0052-6
  23. Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelshtam M.Y., Golubkov V.I., Nissen P.H., Nilsen G.G., Stenderup A., Lipovetsky B.M., Konstantinov V.O., Denisenko A.D., Vasilyev V.B., Faergeman O. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia. *BMC Med. Genet.*, 2005; 6: 6. doi: 10.1186/1471-2350-6-6
  24. 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
  25. Fouchier S.W., Defesche J.C., Umans-Eckenhausen M.W., Kastelein J.P. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Hum. Genet.*, 2001; 109 (6): 602–615. doi: 10.1007/s00439-001-0628-8
  26. Koivisto U.M., Viikari J.S., Kontula K. Molecular characterization of minor gene rearrangements in Finnish patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: identification of two common missense mutations (Gly823-->Asp and Leu380-->His) and eight rare mutations of the LDL receptor gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57 (4): 789–797.
  27. Lee J.D., Hsiao K.M., Wang T.C., Lee T.H., Kuo Y.W., Huang Y.C., Hsu H.L., Lin Y.H., Wu C.Y., Huang Y.C., Lee M., Yang H.T., Hsu C.Y., Pan Y.T. Mutual effect of rs688 and rs5925 in regulating low-density lipoprotein receptor splicing. *DNA Cell Biol.*, 2014; 33 (12): 869–875. doi: 10.1089/dna.2014.2577
  28. Rauh G., Schuster H., Fischer J., Keller C., Wolfram G., Zöllner N. Familial defective apolipoprotein B-100: haplotype analysis of the arginine (3500)-glutamine mutation. *Atherosclerosis*, 1991; 88 (2–3): 219–226. doi: 10.1016/0021-9150(91)90084-g
  29. Sniderman A.D., Thanassoulis G., Glavinovic T., Navar A.M., Pencina M., Catapano A., Ference B.A. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.*, 2019; 4 (12): 1287–1295. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3780
  30. Benn M., Nordestgaard B.G., Jensen J.S., Grande P., Sillesen H., Tybjaerg-Hansen A. Polymorphism in APOB associated with increased low-density lipoprotein levels in both genders in the general population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005; 90 (10): 5797–5803. doi: 10.1210/jc.2005-0974
  31. Soria L.F., Ludwig E.H., Clarke H.R., Vega G.L., Grundy S.M., McCarthy B.J. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86 (2): 587–591. doi: 10.1073/pnas.86.2.587
  32. Pullinger C.R., Hennessy L.K., Chatterton J.E., Liu W., Love J.A., Mendel C.M., Frost P.H., Malloy M.J., Schumaker V.N., Kane J.P. Familial ligand-defective apolipoprotein B. Identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity. *J. Clin. Invest.*, 1995. Mar; 95 (3): 1225–1234. doi: 10.1172/JCI117772
  33. Vega G.L. In vivo evidence for reduced binding of low-density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J. Clin. Invest.*, 1986; 78: 1410–1414.

34. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В. Полиморфизм и связь с факторами риска некоторых генов предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям в Новосибирске и этнических группах Сибири. В кн.: Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). В 2 томах. Ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск: «Гео», 2016. С. 468–491. [Voevoda M.I., Shakhtshneider E.V. Association polymorphisms genes of cardiovascular disease and risk factors in Novosibirsk and ethnic groups of Siberia. In: Monitoring of cardiovascular morbidity, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project). Eds. Yu.P. Nikitin. Novosibirsk: Geo, 1980. P.168–178. (In Russ.).]
35. Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Сотникова Е.А., Сметнев С.А., Лимонова А.С., Жарикова А.А., Зайченока М., Раменский В.Е., Драпкина О.М. Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца. Рос. кардиол. журн., 2022; 27 (10): 5232. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5232 [Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Ershova A.I., Sotnikova E.A., Smetnev S.A., Limonova A.S., Zharikova A.A., Zaychenoka M., Ramenky V.E., Drapkina O.M. *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* gene variants and coronary artery disease risk. *Rus. J. Cardiol.*, 2022; 27 (10): 5232. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2022-5232]
36. Reeskamp L.F., Nurmohamed N.S., Bom M.J., Planken R.N., Driessen R.S., van Diemen P.A., Luijink I.K., Groothoff J.W., Kuipers I.M., Knaapen P., Stroes E.S.G., Wiegman A., Hovingh G.K. Marked plaque regression in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2021; 327: 13–17. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.04.014
37. de Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R., Meuwese M.C., Akdim F., Bots M.L., Kastelein J.J. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2008; 5 (5): 280–288. doi: 10.1038/ncpcardio1163
38. Gallo A., Charriere S., Vimont A., Chapman M.J., Angoulvant D., Boccara F., Cariou B., Carreau V., Carrié A., Bruckert E., Béliard S.; French REgistry of Familial hypERCHO-Lesterolemia (REFERCHOL) investigators. SAFEHEART risk-equation and cholesterol-year-score are powerful predictors of cardiovascular events in French patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2020; 306: 41–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.011
39. Gallo A., Giral P., Carrié A., Carreau V., Béliard S., Bittar R., Maranghi M., Arca M., Cluzel P., Redheuil A., Bruckert E., Rosenbaum D. Early coronary calcifications are related to cholesterol burden in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2017; 11 (3): 704–711. doi: 10.1016/j.jacl.2017.03.016
40. Sturm A.C., Knowles J.W., Gidding S.S., Ahmad Z.S., Ahmed C.D., Ballantyne C.M., Baum S.J., Bourbon M., Carrié A., Cuchel M., de Ferranti S.D., Defesche J.C., Freiburger T., Hershberger R.E., Hovingh G.K., Karayan L., Kastelein J.J.P., Kindt I., Lane S.R., Leigh S.E., Linton M.F., Mata P., Neal W.A., Nordestgaard B.G., Santos R.D., Harada-Shiba M., Sijbrands E.J., Stitzel N.O., Yamashita S., Wilemon K.A., Ledbetter D.H., Rader D.J.; Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (6): 662–680. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.044

**Сведения об авторах:**

**Анна Владимировна Павлова**, кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики, Якутск, Россия, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: pavlovaav11@mail.ru

**Сарылана Семеновна Местникова**, кардиолог Центра предиктивной медицины и биоинформатики, Якутск, Россия, ORCID: 0009-0005-8362-9748, e-mail: Sargysem30@mail.ru

**Селена Семеновна Эверстова**, ассистент кафедры «Госпитальная терапия, профессиональные заболевания и клиническая фармакология» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», врач-терапевт Центра предиктивной медицины и биоинформатики Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница №3», Якутск, Россия, ORCID: 0009-0004-7294-1747, e-mail: selenaverstova@mail.ru

**Александра Степановна Асекритова**, зав. Центром предиктивной медицины и биоинформатики Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская клиническая больница № 3», доцент кафедры «Внутренние болезни и общей врачебной подготовки (семейная медицина)» Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: my@asekritova-8.ru

**Ольга Викторовна Татаринова**, глав. врач, старший научный сотрудник, Якутск, Россия, ORCID: 0000-0001-5499-9524, e-mail: tov3568@mail.ru

**Елена Семеновна Кылбанова**, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой «Внутренние болезни и общей врачебной подготовки (семейная медицина)», Якутск, Россия, ORCID: 0000-0001-5474-891X, e-mail: kyles@list.ru

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

**Валентина Валентиновна Зорина**, младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-7846-7933, e-mail: valentina.zorina@bk.ru

**Сергей Евгеньевич Семаев**, младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: semaev@bionet.nsc.ru

**Елена Владимировна Шахтшнейдер**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, Новосибирск, Россия, ORCID 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

**Information about the authors:**

**Anna V. Pavlova**, chief cardiologist of center for predictive medicine and bioinformatics, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0002-0773-3744, e-mail: pavlovaav11@mail.ru

**Sargylana S. Mestnikova**, chief cardiologist of center for predictive medicine and bioinformatics, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0005-836297-48, e-mail: Sargysem30@mail.ru

**Selena S. Everstova**, assistant of department of hospital therapy, occupational diseases and clinical pharmacology of Medical institute of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “M.K. Ammosov Northeastern Federal University”, therapist of center for predictive medicine and bioinformatics of government autonomous institution of the republic of sakha (yakutia) “republican clinical hospital no.3”, Yakutsk, Russia, ORCID: 0009-0004-7294-1747, e-mail: selenaverstova@mail.ru

**Alexandra S. Asekritova**, head of center for predictive medicine and bioinformatics «Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) “Republican Clinical Hospital No.3”, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of therapy, Institute of Medicine, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5378-2128, e-mail: aleksaykt@mail.ru

**Olga V. Tatarinova**, PhD, MD, chief physician of Government Autonomous Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) “Republican Clinical Hospital No 3”, Leading researcher of Federal State Budgetary Scientific Institution “Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems”, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5499-9524, e-mail: tov3568@mail.ru

**Elena S. Kylbanova**, PhD, MD, head of the Department of therapy, Yakutsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5474-891X, e-mail: kyles@list.ru

**Dinara E. Ivanoshchuk**, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

**Valentina V. Zorina**, junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-7846-7933, e-mail: valentina.zorina@bk.ru

**Sergey S. Semaev**, junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID 0000-0003-3999-8501, e-mail: semaev@bionet.nsc.ru

**Elena V. Shakhshneider**, PhD, MD, leading researcher, head of the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

*Статья поступила 02.12.2025*

*Received 02.12.2025*

*После доработки 11.12.2025*

*Revision received 11.12.2025*

*Принята к печати 15.12.2025*

*Accepted 15.12.2025*

