

Молекулярно-генетические детерминанты рефрактерной гиперхолестеринемии

А.Г. Шестак¹, О.Д. Дорофеева², Н.С. Широкова³, Д.Е. Иванощук^{3, 4}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»
Россия, 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ 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

⁴ 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

Цель обзора — анализ современных данных о молекулярно-генетических механизмах формирования устойчивости (рефрактерности) к липидснижающей терапии с акцентом на роль редких функционально значимых генетических вариантов в формировании индивидуального ответа на лечение. **Материал и методы.** Проведен анализ публикаций, представленных в базах данных PubMed и eLibrary.ru, за период с 2019 по 2024 г. Поиск выполнен по ключевым словам: «рефрактерность к гиполипидемической терапии», «резистентность к гиполипидемической терапии», «резистентность к статинам», «непереносимость статинов». Отобрано и проанализировано 68 источников, соответствующих критериям поиска. **Результаты.** В обзоре рассмотрена роль генетических вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *NPC1L1*, *HMGCR*, *SLCO1B1*, *CYP3A4*, *ABCB1* и *LPL* в формировании вариативности эффективности и переносимости гиполипидемической терапии. Показано, что редкие и функционально значимые патогенные варианты, особенно в генах *LDLR*-зависимого клиренса, являются ключевым фактором развития рефрактерной гиперхолестеринемии и ограничивают достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности даже при использовании комбинированных схем лечения. **Заключение.** Генетическая гетерогенность гиперхолестеринемии определяет необходимость персонализированного подхода к диагностике и выбору липидснижающей терапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение спектра молекулярных маркеров резистентности и внедрение новых фармакогенетических стратегий в клиническую практику.

Ключевые слова: рефрактерная гиперхолестеринемия, генетика человека, устойчивость к статинам, гиполипидемическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы Государственного задания FWNR-2024-0004.

Вклад авторов. Шестак А.Г. — анализ литературных данных, написание обзора, утверждение,

Дорофеева О.Д. – подбор материала для обзора, анализ литературных данных, Широкова Н.С. – подбор материала для обзора, анализ литературных данных, написание обзора, Иваношук Д.Е. – анализ литературных данных, написание обзора, коррекция статьи, утверждение окончательной версии для публикации.

Автор для переписки. Иваношук Д.Е., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

Для цитирования. Шестак А.Г., Дорофеева О.Д., Широкова Н.С., Иваношук Д.Е. Молекулярно-генетические детерминанты рефрактерной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2026; 22 (1): 84–98. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-84-98

Molecular genetic determinants of refractory hypercholesterolemia

A.G. Shestak¹, O.D. Dorofeeva², N.S. Shirokova³, D.E. Ivanoshchuk^{3, 4}

¹ Petrovsky National Research Center of Surgery
2, Abrikosovsky per., Moscow, 119435, Russia

² Novosibirsk State University
1, Pirogov st., Novosibirsk, 630090, Russia

³ Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
10, Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia

⁴ Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Institute of Cytology and Genetics
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

Objective. This review aims to synthesize and analyse available evidence on molecular genetic mechanisms associated with inadequate response (refractoriness) to lipid-lowering therapy, with a particular emphasis on rare, functionally relevant genetic variants contributing to interindividual variability in treatment efficacy and tolerability. **Material and methods.** A narrative literature review was conducted using PubMed and elibrary.ru, covering publications from 2019 to 2024. The search strategy included the following terms (and related keywords): «refractory to lipid-lowering therapy», «resistance to lipid-lowering therapy», «statin resistance», «intolerance to statins». In total, 68 sources were included in the qualitative synthesis. **Results.** The review summarizes reported associations between genetic variation in *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *NPC1L1*, *HMGCR*, *SLCO1B1*, *CYP3A4*, *ABCB1*, and *LPL* and variability in lipid-lowering response and tolerability. Evidence across clinical and mechanistic studies suggests that rare pathogenic variants affecting *LDLR*-mediated LDL clearance are frequently linked to attenuated LDL-C lowering and reduced likelihood of achieving guideline-recommended LDL-C targets, representing a key factor in the development of refractory hypercholesterolemia even with combination treatment regimens. **Conclusions.** The genetic heterogeneity of hypercholesterolemia highlights the need for a personalized approach to diagnosis and selection of lipid-lowering therapy. Further studies should prioritize expanding and clinically validating molecular markers of insufficient response and integrating pharmacogenetic and rare-variant information into routine clinical decision-making.

Keywords: refractory hypercholesterolemia, human genetics, statin resistance, lipid-lowering therapy.

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

Funding. This research was conducted with the financial support of the State Budget Project FWNR-2024-0004.

Contribution of the authors. Shestak A.G. – selection of material for the review, writing of the review, approval, Dorofeeva O.D. – selection of material for the review, Shirokova N.S. – analysis of literature data, writing of the review, Ivanoshchuk D.E. – analysis of literature data, writing of the review, revision of the article, approval of the final version for publication.

Correspondence. Ivanoshchuk D.E., e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

Citations. Shestak A.G., Dorofeeva O.D., Shirokova N.S., Ivanoshchuk D.E. Molecular genetic determinants of refractory hypercholesterolemia. *Atherosclerоз*. 2026; 22 (1): 84–98. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-84-98

Введение

Одним из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина >5 ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $>3,0$ ммоль/л). В России, по данным за 2020–2022 гг., распространенность гиперхолестеринемии составляет 58,8 % [1]. Одной из наиболее тяжелых форм данного заболевания является семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственное, преимущественно, аутомно-доминантное заболевание, сопровождающееся стойким повышением уровня ХС ЛПНП с детского возраста и ранним развитием атеросклероза. Для пациентов с СГХС назначается пожизненная липидснижающая терапия с использованием таких групп препаратов, как статины, эзетимиб, моноклональные антитела и др. [2].

При лечении СГХС часто возникает проблема лекарственной устойчивости к терапии (снижение реакции или полное ее отсутствие при приеме липидснижающих препаратов). Такой фенотип называется рефрактерной гиперхолестеринемией (РГХС) [3]. Диагностика РГХС у пациентов необходима для оценки и коррекции эффективности назначенного лечения, а также своевременного определения показаний к дополнительным мерам, направленным на достижение целевого уровня ХС ЛПНП, например аферезу липопротеинов, который может быть назначен при неэффективности лечения после шести месяцев стандартной терапии [2].

Современные представления о молекулярных механизмах рефрактерности к липидснижающим препаратам включают участие генов, отвечающих как за фармакодинамику, так и за фармакокинетику данных препаратов. Наиболее изучены гены *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *LDLRAP1*, вклад других генов липидного обмена, включая *NPC1L1*, *HMGCR*, *LPL*, *PPARA*, *PPARG*, *SLCO1B1* и *CYP3A4*, в формировании устойчивости к терапии продолжает активно исследоваться (табл. 1). Накопленные данные указывают на генетическую гетерогенность фенотипа и необходимость комплексного анализа как распространенных, так и редких вариантов [4].

Материал и методы

Проведен поиск в базах данных PubMed и eLibrary.ru, охваченный период времени с 2019 по 2024 г., используя коды MESH «refractory to lipid-lowering therapy» – «рефрактерность к гиполлипидемической терапии» (35 статей), «resistance to lipid-lowering therapy» – «резистентность к гиполлипидемической терапии» (156), «statin resistance» – «резистентность к статинам» (18), «intolerance to statins» – «непереносимость статинов» (445). Поиск проводился тремя авторами (Шестак А.Г., Широкова Н.С., Дорофеева О.Д.) и был подтвержден консенсусом четырех авторов.

Первичный поиск выявил 654 публикации с данными ключевыми словами. Были исключены публикации из нерцензируемых источников и абстракты. Для подробного рассмотрения выбрано 112 полнотекстовых статей, из которых не вошли в обзор публикации с дублирующей информацией и исследования с данными, не относящимися к теме обзора. Включено в обзор 68 статей, соответствующих критериям поиска.

Результаты и их обсуждение

Нарушение липидного обмена (дислипидемия) – состояние, когда концентрации липидов и липопротеинов крови выходят за пределы нормальных (физиологических) значений. Дислипидемии могут быть вызваны как наследственными (первичными), так и приобретенными (вторичными) причинами [5].

Дислипидемия может развиваться из-за изменений в количественных показателях (изменение концентрации) и/или в качественных характеристиках (изменения структуры и свойств) липидов и липопротеинов [6]. Вследствие нарушения метаболизма липидов могут развиваться такие заболевания, как атеросклероз, инфаркт миокарда, инсульт, ожирение, метаболическая жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, сахарный диабет, панкреатит и др. [7–11].

Одной из самых распространенных патологий липидного обмена у человека является первичная гиперлипидемия. Первичные гиперлипидемии включают гетерогенный набор моногенных и полигенных состояний, характеризующихся значительной семейной агрегацией патологических

Гены, участвующие в регуляции фармакодинамики и фармакокинетики
липидснижающих препаратов

Table 1

Genes involved in the regulation of pharmacodynamics
and pharmacokinetics of lipid-lowering drugs

Официальный символ гена / Official symbol of the gene	Официальное HGNC* название гена / Official HGNC name of the gene
<i>LDLR</i>	Рецептор липопротеинов низкой плотности / Low density lipoprotein receptor
<i>APOB</i>	Аполипопротеин В / Apolipoprotein B
<i>PCSK9</i>	Пропотеиновая конвертаза субтилизин/кексинового типа 9 / Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
<i>LDLRAP1</i>	Адапторный белок 1 рецептора липопротеинов низкой плотности / Low density lipoprotein receptor adaptor protein-1
<i>NPC1L1</i>	NPC1-подобный внутриклеточный транспортер холестерина 1 / NPC1 like intracellular cholesterol transporter-1
<i>HMGCR</i>	3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза / 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase
<i>SLCO1B1</i>	Член 1B1 семейства транспортеров органических анионов растворенных веществ / Solute carrier organic anion transporter family member 1B1
<i>CYP3A4</i>	Цитохром P450 семейства 3 подсемейства А член 4 / Cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4
<i>ABCB1</i>	АТФ-связывающая кассета подсемейства В член 1 / ATP binding cassette subfamily B member 1
<i>LPL</i>	Липопротеинлипаза / Lipoprotein lipase

признаков, тяжелыми формами гиперхолестеринемии и/или гипертриглицеридемии, появлением в раннем возрасте и высоким риском сердечно-сосудистых событий и/или рецидивирующего панкреатита [12].

Вторичные гиперлипидемии обычно возникают вследствие других заболеваний (сахарного диабета, микседемы, хронической почечной недостаточности), из-за избыточного потребления жирной пищи или приема некоторых лекарств (глюкокортикостероидов, оральных контрацептивов и др.) [13, 14].

Липидный обмен

Различают два основных метаболических пути синтеза холестерина: экзогенный и эндогенный. Экзогенный путь связан с поступлением липидов с пищей и их обработкой в тонком кишечнике, тогда как эндогенный начинается с синтеза липидов в печени [15]. Поддержание уровня холестерина в клетках обеспечивается сочетанием собственного синтеза, ключевым ферментом которого является 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза, HMGCR), и всасыванием холестерина из кишеч-

ника с участием белка Ниманна–Пика типа С1 (NPC1L1). Основную роль в липогенезе и липолизе играют гепатоциты [16].

Экзогенный путь поступления липидов в организм описывает движение поступающих с пищей жиров от кишечника к печени и периферическим тканям. В просвете тонкой кишки триглицериды расщепляются липазой в присутствии желчных кислот. Свободные жирные кислоты поступают в энтероциты с участием транспортера жирных кислот CD36, а холестерин переносится через апикальную мембрану с помощью NPC1L1. Внутри энтероцита холестерин переходит в эфиры холестерина благодаря ферменту Ацил-КоА-холестерин-ацилтрансфераза (ACAT), после чего вместе с триглицеридами и фосфолипидами упаковывается в хиломикроны. Каркас этих частиц формирует ароВ48, каждая частица хиломикрона содержит одну молекулу ароВ48. Сформированные хиломикроны сначала попадают в лимфатическую систему, а затем в кровотоки [17].

В циркулирующей крови основная часть триглицеридов в составе хиломикронов гидролизуются липопротеинлипазой, расположенной

на поверхности эндотелиальных клеток капилляров жировой и мышечной ткани, в результате высвобождаются жирные кислоты. По мере расщепления триглицеридов состав частиц меняется: они обмениваются липидными компонентами с липопротеинами высокой плотности при участии белка-переносчика эфиров холестерина (СЕТР) и белка-переносчика фосфолипидов (PLTP), обогащаются аполипопротеином Е (apoE) и превращаются в остаточные хиломикроны. Эти ремнантные частицы быстро захватываются печенью через рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), рецепторы семейства LRP, а также поверхностные протеогликаны. Если работа перечисленных белков нарушена, очищение плазмы от хиломикронов и их ремнантов замедляется, что приводит к постпрандиальной гиперлипидемии [17].

Эндогенный путь синтеза липидов начинается в печени. В гепатоцитах из холестерина синтезируются желчные кислоты, часть холестерина депонируется во внутриклеточных жировых включениях, а оставшаяся его часть включается в состав липопротеинов. Каркас липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) формирует аполипопротеин В100 (apoВ100); сборка частиц, как и в случае хиломикронов, зависит от функции микросомального белка – переносчика триглицеридов (МТТР). ЛПОНП транспортируют триглицериды из печени к периферическим тканям, где триглицериды снова гидролизуются липопротеинлипазой, а высвобожденные жирные кислоты поглощаются адипоцитами и мышечной тканью [17].

По мере потери триглицеридов ЛПОНП постепенно изменяются, обмениваются липидами и аполипопротеинами с липопротеинами высокой плотности и превращаются в остаточные ЛПОНП и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), которые содержат больше холестерина. Часть этих частиц захватывается печенью через рецептор ЛПНП и родственные рецепторы к липопротеинам, богатым триглицеридами, а оставшаяся часть под действием липопротеинлипазы и печеночной липазы превращается в ЛПНП, в составе которых основным аполипопротеином остается apoВ100 [17].

ЛПНП обеспечивают основной поток холестерина к периферическим тканям: у лиц с нормальным липидным обменом на их долю приходится до двух третей плазменного холестерина. Около 70 % частиц ЛПНП удаляется печенью через рецептор ЛПНП, оставшаяся

часть захватывается периферическими клетками тем же механизмом рецептор-опосредованного эндоцитоза [18]. Экспрессия рецептора ЛПНП регулируется внутриклеточным содержанием холестерина через стероид-регулируемые факторы транскрипции семейства SREBP; при избытке холестерина синтез рецепторов снижается, что ограничивает дальнейший захват ЛПНП [19]. Внутриклеточная переработка комплекса «ЛПНП–рецептор» зависит от адаптерного белка LDLRAP1 и протеазы PCSK9, которая направляет часть рецепторов на деградацию в лизосомах. Липидный компонент частиц ЛПНП расщепляется кислой лизосомальной липазой [20].

При избытке ЛПНП и остаточных частиц ЛПОНП в крови и/или при дефектах указанных регуляторных белков эти частицы длительно циркулируют, проникают в сосудистую стенку и накапливаются в субэндотелиальном пространстве, где захватываются макрофагами и инициируют атеросклеротический процесс. С другой стороны, избыточный холестерин может удаляться из периферических тканей с помощью ЛПВП, которые обеспечивают обратный транспорт холестерина в печень и тем самым дополняют баланс между синтезом, всасыванием и выведением липидов [17].

Соответственно, патогенные варианты генов, связанных с метаболизмом липидов, таких как *HMGCR*, *NPC1L1*, *CETP*, *LDLR* и др., приводят к развитию гиперхолестеринемии. Аутосомно-доминантный тип семейной гиперхолестеринемии (СГХС) в значительной доле случаев (когда идентифицирована молекулярно-генетическая причина СГХС) определяется патогенными вариантами в следующих генах: *LDLR* (80–85 %), *APOB* (5–7 %), *PCSK9* (< 5 %). Аутосомно-рецессивный тип наследования встречается в <1 % случаев, основной причиной которых являются генетические варианты гена *LDLRAP1* [21].

Аполипопротеины – белковые компоненты липопротеинов, обеспечивающие их структурную стабильность, растворимость в плазме и взаимодействие с рецепторами и ферментами. Они функционируют как лиганды рецепторов и кофакторы ферментов липидного обмена, определяя транспорт и клиренс холестерина и триглицеридов. Ключевым апобелком является аполипопротеин В (apoВ), присутствующий во всех атерогенных липопротеинах. Каждая частица хиломикронов, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП и липопротеина(а) содержит одну молекулу

ароВ, поэтому его концентрация отражает общее число атерогенных частиц и коррелирует с сердечно-сосудистым риском. Ген *APOB* (2p24.1) кодирует изоформы ароВ48 и ароВ100. Мутации *APOB*, снижающие аффинность ароВ100 к *LDLR* (например rs144467873, мутация R3500W/Q, специфична для азиатского населения), приводят к замедлению клиренса ЛПНП и развитию аутосомно-доминантной гиперхолестеринемии [22]. Другие аполипопротеины выполняют преимущественно регуляторные функции. АроА1 – основной белок ЛПВП, обеспечивающий обратный транспорт холестерина и активацию лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Кластер генов *APOA1/C3/A4/A5* регулирует обмен триглицеридов и холестерина; его полиморфизмы ассоциированы с комбинированной гиперлипидемией [23].

Рецепторы регулируют захват, перераспределение и клиренс липопротеинов, а также активацию сигнальных каскадов, влияющих на экспрессию генов липидного обмена. Основным механизмом клиренса ЛПНП служит *LDLR*, распознающий частицы по ароВ и ароЕ. Белок *LDLRAP1* необходим для интернализации комплекса *LDLR*/ЛПНП; мутации в *LDLR* и *LDLRAP1* вызывают семейную гиперхолестеринемию и вариабельность ответа на гиполипидемическую терапию [21]. Дополнительный контроль осуществляет *PCSK9*, направляющий *LDLR* на лизосомальную деградацию и уменьшающий число функциональных рецепторов [20].

Ядерные рецепторы *PPAR α / γ / δ* регулируют окисление и депонирование жирных кислот, а также уровень триглицеридов и ЛПВП; активация *PPAR α* усиливает экспрессию липопротеинлипазы и ароА5 и снижает ароС3, ускоряя катаболизм триглицерид-богатых липопротеинов. Рецепторы *LXR α / β* функционируют как сенсоры холестерина, стимулируя синтез желчных кислот и экспрессию *ABCA1* и *ABCG1*; их дефицит сопровождается печеночной аккумуляцией холестерина и дислипидемией [24].

Транспортеры плазматической мембраны обеспечивают выведение холестерина и транспорт лекарственных средств. Суперсемейство *ABC*-транспортеров участвует в переносе холестерина и его перераспределении. *ABCA1* и *ABCG1* обеспечивают экспорт холестерина и формирование ЛПВП [16, 25].

Одельное значение имеет *OATP1B1*, кодируемый геном *SLCO1B1*, обеспечивающий печеночный захват желчных кислот, билиру-

бина и эйкозаноидов, а также влияющий на фармакокинетику статинов [26]. В совокупности транспортеры *ABC* и *SLCO1B1* формируют ключевой регуляторный уровень липидного обмена и индивидуальные особенности липидного профиля.

Основные классы липидснижающих препаратов

Статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы) являются препаратами первой линии для коррекции дислипидемии и снижения сердечно-сосудистого риска. Их назначение рекомендуется сразу после выявления дислипидемии или при наличии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска с подбором дозы, обеспечивающей достижение целевых значений ХС ЛПНП [3]. Основной молекулярной мишенью статинов является фермент ГМГ-КоА-редуктаза (*HMGCR*), ингибирование которого приводит к снижению внутрипеченочного синтеза холестерина, активации экспрессии рецепторов ЛПНП и усилению клиренса атерогенных липопротеинов [15]. В клинических исследованиях статины снижают концентрацию ХС ЛПНП на 20–60 %, триглицеридов — на 7–45 % и повышают уровень ХС ЛПВП на 2–15 % [27].

Фармакологические свойства статинов различаются в зависимости от липофильности, путей метаболизма и мощности гиполипидемического действия. Розувастатин относится к высокоэффективным гидрофильным статинам, характеризуется высокой гепатоселективностью и минимальной зависимостью от *CYP3A4*; в дозах 10–40 мг он снижает ХС ЛПНП на 46–55 % и ТГ до 28 % при одновременном повышении ХС ЛПВП до 14 % [28]. Аторвастатин и симвастатин являются липофильными статинами и метаболизируются преимущественно системой *CYP3A4*, что обуславливает их чувствительность к лекарственным взаимодействиям [29]. Флувастатин метаболизируется в основном *CYP2C9*, а правастатин характеризуется минимальной зависимостью от системы цитохрома P450, что делает его предпочтительным у пациентов с полипрагмазией [30, 31] (табл. 2).

Генетические факторы существенно влияют на фармакокинетику и фармакодинамику статинов. Полиморфизмы *CYP3A4* и регуляторные микроРНК (*miRNA-27b*, *miRNA-206*) ассоциированы с вариабельностью экспрессии фермента, концентрациями статинов в плазме и выраженностью гиполипидемического эффекта [32, 33]. Варианты *CYP2C9* влияют на скорость ме-

Таблица 2

Фармакологические свойства статинов [27]

Table 2

Pharmacological features of statins [27]

	Ловастатин / Lovastatin	Симвастатин / Simvastatin	Правастатин / Pravastatin	Флувастатин / Fluvastatin	Аторвастатин / Atorvastatin
Суточная доза, мг / Daily dose, mg	20–80	5–80	10–40	20–80	10–80
Абсорбция, % / Absorption, %	31	60–85	35	98	–
Связывание белка, % / Protein binding, %	95	98	40–50	99	98
Период полураспада, часы / Half-life, hours	2–3	2–3	1–3	0,5–1	13–15
Растворимость / Solubility	Липофильный	Липофильный	Гидрофильный	Гидрофильный	Липофильный
Снижение ЛПНП, % / LDL reduction, %	20–40	28–45	20–40	22–24	30–60
Снижение ТГ, % / TG reduction, %	10–19	4–19	7–12	7–12	26–45
Увеличение ЛПВП, (%) / HDL, increase (%)	7–10	5–12	2–4	2–4	5–15

таболизма флувастатина [30]. Полиморфизмы *SLCO1B1*, кодирующего транспортер OATP1B1, уменьшают захват статинов гепатоцитами, повышают их концентрацию в крови и ассоциированы с риском миопатии и вариabельным снижением ХС ЛПНП [26, 34]. Генетические варианты транспортеров *ABCC2*, *ABCG2* и *ABCB1* определяют интенсивность кишечной и билиарной элиминации статинов и ассоциированы как с различиями в липидснижающем эффекте, так и с риском нежелательных реакций. Полиморфизмы *ABCC2* (rs2002042, rs717620 и др.) ассоциированы как с более выраженным снижением ХС ЛПНП в ответ на статины, так и с необходимостью снижения дозы или смены препарата из-за побочных эффектов [35–37]. Наиболее изученный вариант гена *ABCG2* (rs2231142, частота минорного аллеля T = 9,293 %) снижает транспортную активность, повышает концентрации статинов в плазме и связан с более выраженным снижением ХС ЛПНП, но одновременно с повышенным риском миопатии и других побочных эффектов, хотя данные разных исследований остаются не полностью согласованными [38, 39].

Фармакодинамический ответ на статины определяется также вариациями в генах-мишенях и регуляторах липидного обмена. Полиморфизмы *HMGCR* изменяют чувствительность фермента к ингибированию, а некоторые варианты ассоциированы с повышенным риском статин-зависимой

миопатии [20, 40]. Варианты *LDLR*, *LDLRAP1* и *PCSK9* определяют плотность рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и эффективность клиренса атерогенных частиц [41–43]. Варианты *LPL* одновременно влияют на исходный липидный профиль и на фармакодинамический ответ на статины и фибраты. Описаны варианты *LPL*, связанные как с более выраженным снижением ХС ЛПНП и лучшим ответом на аторвастатин (rs320), так и, напротив, варианты (rs775728208) с резистентностью к фенофибрату и комбинации фибратов со статинами у пациентов с тяжелой гипертриглицеридемией [44–46]. *APOE* дополнительно модулирует липидснижающий ответ, аллельные варианты (ε2, ε3, ε4) ассоциированы с различиями в снижении ХС ЛПНП и триглицеридов на фоне статинов и других липидснижающих препаратов [47].

Эзетимиб применяется в качестве препарата второй линии при недостаточной эффективности статинов или их непереносимости. Его основная молекулярная мишень — транспортный белок NPC1L1, обеспечивающий абсорбцию холестерина в тонком кишечнике. Блокада *NPC1L1* снижает поступление холестерина в печень, что приводит к компенсаторному увеличению экспрессии *LDL*-рецепторов и усилению клиренса ЛПНП [48]. Монотерапия эзетимибом снижает уровень ХС ЛПНП на 15–20 %, а добавление к статинам обеспечивает дополнительное сниже-

ние еще на 20 % [2].

Генетические варианты *NPC1L1* влияют на степень кишечной абсорбции холестерина и определяют индивидуальную чувствительность к эзетимибу, что частично объясняет вариабельность ответа при комбинированной терапии статином и эзетимибом [49, 50].

Секвестранты желчных кислот (холестирамин, колестипол, колесевелам) связывают желчные кислоты в кишечнике, нарушают их энтерогепатическую циркуляцию и стимулируют синтез новых желчных кислот из холестерина, что сопровождается снижением уровня ХС ЛПНП [51]. Они относятся к препаратам третьей линии терапии, как и ингибиторы *PCSK9* — моноклональные антитела (алирокумаб, эволокумаб) и малые интерферирующие РНК (инклизиран). Ингибиторы *PCSK9* предотвращают деградацию рецепторов ЛПНП, увеличивая их плотность на поверхности гепатоцитов и усиливая клиренс атерогенных липопротеинов. Также препараты обеспечивают дополнительное снижение ХС ЛПНП на 50–70 %, а при комбинированной терапии — до 75–85 % [2, 48]. Генетические варианты *LDLR*, *LDLRAP1* и *PCSK9* определяют фармакодинамический ответ на терапию: потеря функции *LDLR* и *LDLRAP1*, а также гиперактивные формы *PCSK9* ограничивают эффективность как статинов, так и ингибиторов *PCSK9* [41–43].

Фибраты применяются преимущественно для лечения гипертриглицеридемии. Их основная мишень — ядерный рецептор *PPAR α* , активация которого усиливает экспрессию липопротеинлипазы и *ApoA5* и снижает экспрессию *ApoC3*, что приводит к ускоренному катаболизму триглицерид-богатых липопротеинов [25]. Фенофибрат снижает уровень ХС ЛПНП до 20 % [2]. Фибраты могут назначаться в качестве дополнительной терапии у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией, особенно при сочетании с метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2 типа, однако их влияние на конечные сердечно-сосудистые точки остается менее однозначным, чем у статинов, что отражено в ряде рандомизированных исследований [25, 52, 53].

Генетические варианты *LPL* существенно влияют на выраженность гиполипидемического эффекта фибратов и определяют вариабельность клинического ответа, включая резистентность при тяжелых формах гипертриглицеридемии [46].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в дозах 2–4 г/сут уменьшают синтез и секрецию триглицерид-богатых липопротеинов в печени,

что приводит к снижению уровня ТГ на 20–30 %. Влияние на ХС ЛПНП минимально, тогда как уровень ХС ЛПВП может умеренно повышаться. Клиническая вариабельность ответа, вероятно, связана с индивидуальными различиями регуляции липолиза и катаболизма ТГ-богатых частиц [54].

К перспективным направлениям фармакотерапии относятся ингибиторы АТФ-цитратлиазы (бемпедоевая кислота), моноклональные антитела и интерферирующие РНК, антитела к *ANGPTL3* (эвинакумаб), антисмысловые олигонуклеотиды к *ApoB*, *ApoC-III* и ЛП(a), а также ингибиторы микросомального белка переноса триглицеридов — ломитапид [3, 15, 48].

Ломитапид — ингибитор микросомального белка переноса триглицеридов (*MTPP*), блокирующий сборку и секрецию ЛПОНП в печени и хиломикрон в кишечнике. Ломитапид назначается преимущественно больным с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией и способен снижать уровень ЛПНП примерно на 40–50 % при соблюдении низкожировой диеты, однако его использование ограничено частыми желудочно-кишечными побочными эффектами, развитием жировой инфильтрации печени, необходимостью тщательного мониторинга функции печени, высокой стоимостью препарата [48, 55]. Клиническая эффективность ломитапида не зависит от оси *LDLR-PCSK9*, что делает его особенно значимым у пациентов с потерей функции *LDLR* и *LDLRAP1* [55].

Актуальность проблемы рефрактерности и роль редких генетических вариантов

Рефрактерная гиперхолестеринемия в клиническом контексте означает невозможность достижения целевых уровней ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз липидснижающих препаратов, в первую очередь статинов — терапии первой линии при семейной и полигенной гиперхолестеринемии. По данным клинических исследований и наблюдательных программ, значимая доля пациентов сохраняет уровни ХС ЛПНП выше рекомендованных даже при высокоинтенсивных режимах терапии, что трактуется как формирование статиновой резистентности [3, 56]. Отдельную проблему составляет непереносимость статинов, прежде всего статин-ассоциированные мышечные симптомы (порядка 10–15 %), приводящие к снижению дозы или отмене препарата и, соответственно, к утрате терапевтического потенциала [56]. Даже

при последовательном усилении терапии (эзетимиб, ингибиторы *PCSK9*) часть пациентов остается вне целевых значений, формируя устойчивую к стандартным схемам группу с высоким остаточным сердечно-сосудистым риском [3].

Ключевым биологическим ограничителем эффективности статинов и *PCSK9*-таргетной терапии является функциональная состоятельность оси *LDLR*-опосредованного клиренса. При тяжелых формах семейной гиперхолестеринемии с крайне низкой или отсутствующей остаточной функцией *LDLR*, особенно у гомозигот, снижение ХС ЛПНП на фоне даже высокоинтенсивной терапии может быть минимальным. В клинических наблюдениях описаны пациенты с СГХС и уровнями ХС ЛПНП до 500 мг/дл, рефрактерные к максимально переносимым дозам статинов и добавлению эзетимиба и ингибиторов *PCSK9* [57–59]. На уровне молекулярной этиологии СГХС доминируют редкие патогенные варианты: по данным молекулярной верификации, редкие варианты *LDLR* выявляются примерно в 75–85 % случаев, тогда как изменения в других генах (*APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *ABCG5/ABCG8* и др.) встречаются суммарно менее чем у 15 % больных; при этом у 20–40 % пациентов с типичным клиническим фенотипом патогенные варианты в известных генах не обнаруживаются, что подчеркивает гетерогенность заболевания и необходимость расширения исследуемых мишеней [60]. Эти данные прямо связывают проблему резистентности с редкими и/или функционально значимыми генетическими дефектами, ограничивающими эффект терапии, основанной на повышении числа *LDL*-рецепторов.

Даже регуляторные и синонимичные изменения *LDLR* способны модифицировать эффективность статинов. Для гена *LDLR* описан гаплотип L5 в 3'-нетранслируемой области – комбинация аллелей G rs14158, T rs1433099, C rs7254521, A rs5742911, C rs2738467, ассоциированный с более высоким уровнем ХС ЛПНП и менее выраженным ответом на симвастатин [40]. Дополнительно у мужчин с СГХС и генотипом TT rs1433099 отмечено более слабое снижение ЛПНП при терапии правастатином [40, 61]. Распространенный синонимичный вариант rs688 в *LDLR* также связан с меньшим снижением ХС ЛПНП на фоне статинов, а носители генотипа CC rs5925 характеризуются более высоким исходным уровнем ХС ЛПНП и более медленным снижением общего холестерина при приеме правастатина [62–64]. Таким образом, варибель-

ность ответа может формироваться не только грубыми дефектами рецептора, но и сочетаниями «мягких» изменений *LDLR*, влияющих на липидный профиль и чувствительность к терапии.

Наиболее выраженная лекарственная резистентность характерна для редких функционально значимых вариантов *LDLR*, нарушающих ключевые домены рецептора. Вариант сдвига рамки считывания rs875989937 (с.2027del, p.Gly676fs) разрушает критические элементы *LDLR*, необходимые для связывания и рециркуляции частиц ЛПНП; у носителей описана резистентность сразу к нескольким классам препаратов – статинам, эзетимибу и ингибиторам *PCSK9* [65]. Для варианта rs879255000 (с.1729T > C, p.Trp577Arg) показано, что у гомозигот отсутствует эффект статинов, но сохраняется значимое снижение ХС ЛПНП при назначении эзетимиба, тогда как у гетерозигот комбинация симвастатина и эзетимиба остается эффективной [66]. Эти наблюдения демонстрируют, что редкие варианты *LDLR* могут по-разному влиять на ответ на препараты, действующие через один и тот же метаболический путь, и требуют индивидуального подбора схемы лечения.

На эффективность и безопасность статинов заметно влияют вариации генов транспортеров и ферментов биотрансформации. Миссенс-вариант *SLCO1B1* rs4149056 (гаплотип *SLCO1B1**5, p.Val174Ala, с.521T > C, частота минорного аллеля около 12 % в gnomAD 3.1.2) снижает активность *OATP1B1*, повышает АУС аторвастатина (препарат дольше и в более высокой концентрации циркулирует в крови) и ассоциирован с повышенным риском статин-ассоциированной миопатии, особенно при приеме симвастатина [67–69]. Другие варианты *SLCO1B1* (rs2306283, rs11045819) также связаны с изменением экспозиции статинов, хотя их вклад оценивается как менее выраженный [26, 70, 71]. Гаплотип *ABCB1* GCG/GCG по полиморфизмам rs1128503, rs2032582, rs1045642 ассоциирован со сниженной функциональной активностью симвастатина, аторвастатина и розувастатина и более высокими уровнями ХС ЛПНП на фоне лечения [72, 73]. Для *CYP3A4* описаны полиморфизмы rs2740574 (промоторная область) и rs35599367 (*CYP3A4**22), изменяющие скорость метаболизма аторвастатина и связанные соответственно с ослабленным или усиленным ответом на терапию [34, 49, 74]. Совокупно эти варианты отражают два механизма «резистентности» — истинное фармакодинамическое ограничение (недостаточная функция *LDLR*) и функционально вынужденное ограничение до-

зы из-за повышенного риска токсичности при высокой экспозиции.

Эффективность ингибиторов *PCSK9* также зависит от генетического фона системы клиренса ЛПНП. Повышающие активность (Gain of function variant, GoF – вариант усиления функции) варианты *PCSK9* rs28942111 (p.Ser127Arg) и rs137852912 (p.Asp374Tyr) ведут к аутосомно-доминантной семейной гиперхолестеринемии, тогда как понижающие активность (Loss of function, LoF – вариант потери функции) варианты rs67608943 (p.Tyr142Ter), rs28362286 (p.Cys679Ter) и rs11591147 (p.Arg46Leu) ассоциированы с низким уровнем ХС ЛПНП и сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний [16, 75–77]. GoF-варианты ухудшают чувствительность к статинам, тогда как LOF-мутации связаны с более выраженным ответом на статиновую терапию. Для ингибиторов *PCSK9* предполагается, что повышенная экспрессия *PCSK9* может усиливать ответ на антитела, а LOF-мутации – уменьшать величину эффекта, однако крупных исследований, прямо связывающих конкретные варианты *PCSK9* с отсутствием ответа на ингибиторы, пока недостаточно [42, 58, 78, 79]. Важным фактором эффективности липидснижающей терапии является *LDLRAP1*: варианты rs1019504966 (c.1A>G) и rs1201229554 (c.71del, p.Gly24fs) ассоциированы с ослабленным ответом на эволокумаб, тогда как нонсенс-вариант rs121908325 (c.406C>T, p.Gln136Ter) сопровождался более выраженным снижением ХС ЛПНП [43, 80, 81]. Эти данные показывают, что резистентность при использовании *PCSK9*-ингибиторов может быть обусловлена не только *PCSK9*-вариантами, но и нарушениями рецептор-опосредованного эндоцитоза.

Для пациентов с крайне низкой остаточной функцией *LDLR* и резистентностью к статинам, эзетимибу и ингибиторам *PCSK9* требуются *LDLR*-независимые подходы, например использование таких препаратов, как ломитапид и эвинакумаб. Учитывая ограниченную доступность таких средств, генетически обусловленная резистентность к *LDLR*-зависимым стратегиям сохраняет высокую клиническую значимость.

Таким образом, актуальность проблемы резистентности определяется сочетанием трех факторов:

1) клинической распространенностью недостижения целевых уровней ХС ЛПНП и непереносимости статинов;

2) высокой долей редких и функционально значимых вариантов генов *LDLR*-зависимого

клиренса, ограничивающих эффективность *LDLR*-зависимых стратегий;

3) фармакокинетической вариабельностью, влияющей на экспозицию, безопасность и возможность применения эффективных доз.

Поиск и внедрение генетических маркеров, ассоциированных с недостаточной эффективностью и/или непереносимостью липидснижающей терапии, остается практической задачей персонализированной профилактической кардиологии и молекулярной медицины.

Заключение

Рефрактерная гиперхолестеринемия остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов липидного обмена и внедрение новых классов липидснижающих препаратов. Современные терапевтические стратегии, включающие высокоинтенсивную терапию статинами, эзетимибом, ингибиторами *PCSK9*, и разработка новых препаратов позволяют существенно снизить уровень ХС ЛПНП у большинства пациентов. Ключевую роль в формировании рефрактерности играет генетическая гетерогенность, обусловленная редкими и функционально значимыми вариантами в генах липидного обмена (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *NPC1L1*, *ABCB1* и *LPL*) и генах, влияющих на фармакокинетику липидснижающих препаратов (*HMGCR*, *SLCO1B1*, *CYP3A4*), что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению. Современные клинические рекомендации ориентированы на раннюю идентификацию пациентов с высоким риском рефрактерности и использование комбинированных схем терапии. Дальнейшие исследования должны быть направлены на расширение спектра молекулярно-генетических маркеров, совершенствование алгоритмов минимизации риска и внедрение генетически обоснованных стратегий персонализированной липидснижающей терапии в клиническую практику.

Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Литинская О.А., Покровская М.С., Имаева Н.А., Филичкина Е.М., Ивлев О.Е.,

- Свинин Г.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.И., Шагров Л.Л., Самотруева М.А., Ясеньевская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова И.З., Боровкова Н.Ю., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Шрамко В.С., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева А.В., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Концевая А.В., Шальнова С.А. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2023; 22(8S): 3791. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791 [Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Litinskaya O.A., Pokrovskaya M.S., Imaeva N.A., Filichkina E.M., Ivlev O.E., Svinin G.E., Gomanova L.I., Doludin Yu.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Yarovaya E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudryavtsev A.V., Belova N.I., Shagrov L.L., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Chernysheva E.N., Glukhovskaya S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova N.Yu., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Yu.I., Simonova G.I., Shramko V.S., Nikulin V.N., Aslyamov O.R., Khokhlova G.V., Solovyova A.V., Rodionov A.A., Kryachkova O.V., Shamurova Yu.Yu., Tantsyreva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radjabov M.O., Isakhanova M.M., Umetov M.A., Elgarova L.V., Khakuasheva I.A., Yamashkina E.I., Esina M.V., Kunyaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Yu.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Yudin V.S., Yudin S.M., Kontsevaya A.V., Shalnova S.A. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*. 2023; 22(8S): 3791. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791]
- Bouhairie V.E., Goldberg A.C. Familial Hypercholesterolemia. *Cardiol. Clin.* 2015; 33(2): 169–179. doi: 10.1016/j.ccl.2015.01.001
 - Pawlos A., Houry E., Gaudet D. Emerging therapies for refractory hypercholesterolemia: a narrative review. *Future Cardiol.* 2024; 20 (5-6): 317–334. doi: 10.1080/14796678.2024.2367860
 - Dron J.S., Hegele R.A. Genetics of Lipid and Lipoprotein Disorders and Traits. *Curr. Gen. Med. Rep.* 2016; 4: 130–141. doi: 10.1007/s40142-016-0097-y
 - Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутонов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галевич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртыга 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., Kukharчук 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., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Eregin S.Ya., Ershova A.I., Irtyuga O.B., Karpov R.S., 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., Nebierize D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov E., Halimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russ. J. Cardiol.* 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471]
 - Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?. *Diabetologia*. 2015; 58: 886–899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8
 - Pei K., Gui T., Kan D., Feng H., Jin Y., Yang Y., Zhang Q., Du Z., Gai Z., Wu J., Li Y. An Overview of Lipid Metabolism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomed. Res. International*. 2020; 4020249. doi: 10.1155/2020/4020249
 - Kane J.P., Pullinger C.R., Goldfine I.D., Malloy M.J. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021; 61: 21–27. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.013
 - Yang A.L., McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2020; 20 (5): 795–800. doi: 10.1016/j.pan.2020.06.005
 - Dias S., Paredes S., Ribeiro L. Drugs Involved in Dyslipidemia and Obesity Treatment: Focus on Adipose Tissue. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 2637418. doi: 10.1155/2018/2637418
 - Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 292: 160. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014

12. Aguilar-Salinas C.A., Gómez-Díaz R.A., Corral P. New Therapies for Primary Hyperlipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2022; 107 (5): 1216, doi:1224. doi: 10.1210/clinem/dgab876
13. Vodnala D., Rubenfire M., Brook R.D. Secondary causes of dyslipidemia. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (6): 823–825. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062
14. Bułdak L., Marek B., Kajdaniuk D., Urbanek A., Janyga S., Bołdys A., Basiak M., Maligłowska M., Okopień B. Endocrine diseases as causes of secondary hyperlipidemia. *Endokrynologia Polska.* 2019; 70 (6): 511–519. doi: 10.5603/EP.a2019.0041
15. Abdul-Rahman T., Bukhari S.M.A., Herrera E.C., Awuah W.A., Lawrence J., de Andrade H., Patel N., Shah R., Shaikh R., Capriles C.A.A., Ulsan S., Ahmad S., Corriero A.C., Mares A.C., Goel A., Hajra A., Bandyopadhyay D., Gupta R. Lipid Lowering Therapy: An Era Beyond Statins. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (12): 101342. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101342
16. Luo J., Yang H., Song B.L. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2020; 21: 225–245. doi: 10.1038/s41580-019-0190-7
17. Feingold K.R. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol. and Metab. Clin. North Am.* 2022; 51 (3): 437–458. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.008
18. Alves-Bezerra M., Cohen D.E. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Comprehensive Psychology.* 2017; 8 (1): 1–8. doi: 10.1002/j.2040-4603.2018.tb00008.x
19. Cheng C., Geng F., Cheng X., Guo D. Lipid metabolism reprogramming and its potential targets in cancer. *Cancer Communicat.* 2018; 38 (1): 27. doi: 10.1186/s40880-018-0301-4
20. Chemello K., García-Nafria J., Gallo A., Martín C., Lambert G., Blom D. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.* 2021; 62: 10062. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100062
21. Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Мед. генетика.* 2020; 19 (12): 4–17. doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17 [Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu. Molecular bases of primary monogenic dyslipidemia. *Med. Genet.* 2020; 19 (12): 4–17. (In Rus.). doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17]
22. Jang S.J., Tuan W.L., Hsu L.A., Er L.K., Teng M.S., Wu S., Ko Y.L. Pleiotropic Effects of APOB Variants on Lipid Profiles, Metabolic Syndrome, and the Risk of Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (23): 14963. doi: 10.3390/ijms232314963
23. Eichenbaum-Voline S., Olivier M., Jones E.L., Naoumova R.P., Jones B., Gau B., Patel H.N., Seed M., Betteridge D.J., Galton D.J., Rubin E.M., Scott J., Shoulders C.C., Pennacchio L.A. Linkage and association between distinct variants of the APOA1/C3/A4/A5 gene cluster and familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler. Thrombosis and Vascular Biol.* 2004; 24 (1): 167–174. doi: 10.1161/01.ATV.0000099881.83261.D4
24. Frambach S.J.C.M., de Haas R., Smeitink J.A.M., Rongen G.A., Russel F.G.M., Schirris T.J.J. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment. *Pharmacol. Rev.* 2020; 72 (1): 152–190. doi: 10.1124/pr.119.017897
25. Yamashita S., Masuda D., Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR α modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020; 22 (1): 5. doi: 10.1007/s11883-020-0823-5
26. Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol. Rev.* 2011; 63 (1): 157–181. doi: 10.1124/pr.110.002857
27. Niazi M., Galehdar N., Jamshidi M., Mohammadi R., Moayyedkazemi A. A Review of the Role of Statins in Heart Failure Treatment. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2020; 15 (1): 30–37. doi: 10.2174/1574884714666190802125627
28. Rosenson R.S. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-CoA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Exp. Rev. Cardiovascular Ther.* 2003; 1 (4): 495–505. doi: 10.1586/14779072.1.4.495
29. Ming E.E., Davidson M.H., Gandhi S.K., Marotti M., Miles C.G., Ke X., McKenney J.M. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J. Clin. Lipidol.* 2008; 2 (6): 453–463. doi: 10.1016/j.jacl.2008.10.007
30. Kirchheiner J., Kudlicz D., Meisel C., Bauer S., Meineke I., Roots I., Brockmöller J. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 74(2): 186–194. doi: 10.1016/S0009-9236(03)00121-8
31. el Sol A.I., Nanayakkara P.W. Pravastatin: an evidence-based statin? Expert opinion on drug. *Metab. Toxicol.* 2008; 4(6): 821–825. doi: 10.1517/17425255.4.6.821.
32. Liu J.E., Ren B., Tang L., Tang Q.J., Liu X.Y., Li X., Bai X., Zhong W.P., Meng J.X., Lin H.M., Wu H., Chen J.Y., Zhong S.L. The independent contribution of miRNAs to the missing heritability in CYP3A4/5 functionality and the metabolism of atorvastatin. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26544. doi: 10.1038/srep26544
33. Pan Y.Z., Gao W., Yu A.M. MicroRNAs regulate CYP3A4 expression via direct and indirect targeting. *Drug Metabol. Disposit.* 2009; 37 (10): 2112–2117. doi: 10.1124/dmd.109.027680
34. Luzum J.A., Theusch E., Taylor K.D., Wang A., Sadee W., Binkley P.F., Krauss R.M., Medina M.W., Kitzmiller J.P. Individual and Combined Associations of Genetic Variants in CYP3A4, CYP3A5, and SLCO1B1 With Simvastatin and Simvastatin Acid Plasma Concentrations. *J. Cardiovascular Pharmacol.* 2015; 66 (1): 80–85. doi: 10.1097/FJC.0000000000000246
35. Ito K., Oleschuk C.J., Westlake C., Vasa M.Z., Deeley R.G., Cole S.P. Mutation of Trp1254 in the multispecific organic anion transporter, multidrug resistance protein 2 (MRP2) (ABCC2), alters substrate specificity and results in loss of

- methotrexate transport activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (41): 38108–38114. doi: 10.1074/jbc.M105160200
36. Liu N., Yang G., Hu M., Cai Y., Hu Z., Jia C., Zhang M. Association of ABCC2 polymorphism and gender with high-density lipoprotein cholesterol re-sponse to simvastatin. *Pharmacogenomics.* 2018; 19 (14): 1125–1132. doi: 10.2217/pgs-2018-0084
 37. Ciuculete D.M., Bandstein M., Benedict C., Waeber G., Vollenweider P., Lind L., Schiöth H.B., Mwinyi J. A genetic risk score is significantly associated with statin therapy response in the elderly population. *Clin. Genet.* 2017; 91 (3): 379–385. doi: 10.1111/cge.12890
 38. Alrajeh K., Roman Y.M. The frequency of rs2231142 in ABCG2 among Asian subgroups: implications for personalized rosuvastatin dosing. *Pharmacogenomics.* 2023; 24 (1): 15–26. doi: 10.2217/pgs-2022-0155
 39. Song Y., Lim H.H., Yee J., Yoon H.Y., Gwak H.S. The Association between ABCG2 421C>A (rs2231142) polymorphism and rosuvastatin pharmacokinetics: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceutics.* 2022; 14 (3): 501. doi: 10.3390/pharmaceutics14030501
 40. Mangravite L.M., Medina M.W., Cui J., Pressman S., Smith J.D., Rieder M.J., Guo X., Nickerson D.A., Rotter J.I., Krauss R.M. Combined influence of LDLR and HMGCR sequence variation on lipid-lowering response to simvastatin. *Arterioscler. Thrombosis, and Vascular. Biol.* 2010; 30 (7): 1485–1492. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.20327
 41. Sotnikova E., Petukhova A., Zharikova A., Malyshev P., Rozhkova T., Blokhina A., Limonova A., Ramensky V., Divashuk M., Khasanova Z., Bukaeva A., Kurilova O., Skirko O., Pokrovskaya M., Mikhova 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.* 2021; 12 (1): 66. doi: 10.3390/genes12010066
 42. Berge K.E., Ose L., Leren T.P. Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypocholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. *Arterioscler. Thrombosis and Vascular. Biol.* 2006; 26 (5): 1094–1100. doi: 10.1161/01.ATV.0000204337.81286.1c
 43. Rodríguez-Jiménez C., Gómez-Coronado D., Frías M.V., Cerrato F., Lahoz C., Saban-Ruiz J., González-Nieto D., Lasunción M.A., Mostaza J.M., Rodríguez-Nóvoa S. A new variant (c.1A>G) in LDLRAP1 causing autosomal recessive hypercholesterolemia: Characterization of the defect and response to PCSK9 inhibition. *Atherosclerosis.* 2019; 284: 223–229. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.010
 44. Yue Y.H., Bai X.D., Zhang H.J., Li Y.M., Hu L., Liu L.Y., Mao J.P., Yang X.Y., Dila N.M. Gene Polymorphisms Affect the Effectiveness of Atorvastatin in Treating Ischemic Stroke Patients. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016; 39 (2): 630–638. doi: 10.1159/000445654
 45. Brahm A., Hegele R. Chylomicronaemia – current diagnosis and future therapies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11: 352–362. doi: 10.1038/nrendo.2015.26
 46. Zhang X., Chen Y., Tong N., Shao Q., Zhou Y., Mu T., Yang X., Zhang Y. Maternally inherited diabetes and deafness coexists with lipoprotein lipase gene mutation-associated severe hyperlipidemia that was resistant to fenofibrate and atorvastatin, but sensitive to bezafibrate: A case report. *J. Diabet. Investigat.* 2022; 13 (2): 397–401. doi: 10.1111/jdi.13651
 47. Dayar E., Pechanova O. Targeted Strategy in Lipid-Lowering Therapy. *Biomedicines.* 2022; 10 (5):1090. doi: 10.3390/biomedicines10051090
 48. 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. Cardiovascular. Drugs.* 2023; 23 (5): 477–495. doi: 10.1007/s40256-023-00594-5
 49. Wang D., Guo Y., Wrighton S.A., Cooke G.E., Sadee W. Intronic poly-morphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenom. J.* 2011; 11 (4): 274–286. doi: 10.1038/tpj.2010.28
 50. Huang C.S., Yu X., Fordstrom P., Choi K., Chung B.C., Roh S.H., Chiu W., Zhou M., Min X., Wang Z. Cryo-EM structures of NPC1L1 reveal mechanisms of cholesterol transport and ezetimibe inhibition. *Sci. Advances.* 2020; 6 (25): eabb1989. doi: 10.1126/sciadv.abb1989
 51. Feng Y., Li Q., Ou G., Yang M., Du L. Bile acid sequestrants: a review of mechanism and design. *J. Pharm. Pharmacol.* 2021; 73 (7): 855–861. doi: 10.1093/jpp/rgab002
 52. Elam M.B., Ginsberg H.N., Lovato L.C., Corson M., Largay J., Leiter L.A., Lopez C., O'Connor P.J., Sweeney M.E., Weiss D., Friedewald W.T., Buse J.B., Gerstein H.C., Probstfield J., Grimm R., Ismail-Beigi F., Goff D.C. Jr, Fleg J.L., Rosenberg Y., Byington R.P.; ACCORDION Study Investigators. Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol.* 2017; 2 (4): 370–380. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4828
 53. Keech A., Simes R.J., Barter P., Best J., Scott R., Taskinen M.R., Forder P., Pillai A., Davis T., Glasziou P., Drury P., Kesäniemi Y.A., Sullivan D., Hunt D., Colman P., d'Emden M., Whiting M., Ehnholm C., Laakso M.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9500): 1849–1861. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67667-2
 54. Kastelein J.J., Maki K.C., Susekov A., Ezhov M., Nordestgaard B.G., Machielse B.N., Kling D., Davidson M.H. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8 (1): 94–106. doi: 10.1016/j.jacl.2013.10.003
 55. Lomitapide. *Am. J. Cardiovascular. Drugs.* 2011; 11 (5): 347–352. doi: 10.2165/11533560-000000000-00000
 56. Danilov A., Frishman W.H., Aronow W.S. Antihyperlipidemic treatment options in statin resistance and intolerance. *Cardiol. Rev.* 2024; 32 (1): 51–56. doi: 10.1097/CRD.0000000000000498

57. Rosenson R.S., Burgess L.J., Ebenbichler C.F., Baum S.J., Stroes E.S.G., Ali S., Khilla N., Hamlin R., Pordy R., Dong Y., Son V., Gaudet D. Evi-nacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine Homepage*, 2020; 383 (24): 2307–2319. doi: 10.1056/NEJMoa2031049
58. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutrition, Metabol. and Cardiovascular. Diseases*. 2014; 24 (10): 1057–1066. doi: 10.1016/j.numecd.2014.05.009
59. Gidding S.S., Champagne M.A., deFerranti S.D., Defesche J., Ito M.K., Knowles J.W., McCrindle B., Raal F., Rader D., Santos R.D., Lopes-Virella M., Watts G.F., Wierzbicki A.S.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132 (22): 2167–2192. doi: 10.1161/CIR.0000000000000297
60. Иванощук Д.Е., Колкер А.Б., Тимошенко О.В., Семаев С.Е., Шахтшнейдер Е.В. Поиск новых генов, ассоциированных с фенотипом семейной гиперхолестеринемии, методами полногеномного секвенирования и машинного обучения. *Вавиловский журн. генетики и селекции*, 2023; 27 (5): 522–529. doi: 10.18699/VJGB-23-63 [Ivanoshchuk D.E., Kolker A.B., Timoshchenko O.V., Semaev S.E., Shakhshneider E.V. Searching for new genes associated with the familial hypercholesterolemia phenotype using whole-genome sequencing and machine learning. *Vavilov J. Genet. Breeding*. 2023; 27 (5): 522–529. (In Russ.) doi: 10.18699/VJGB-23-63]
61. Polisecki E., Muallem H., Maeda N., Peter I., Robertson M., McMahon A.D., Ford I., Packard C., Shepherd J., Jukema J.W., Westendorp R.G., de Craen A.J., Buckley B.M., Ordovas J.M., Schaefer E.J.; Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigators. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. *Atherosclerosis*. 2008; 200 (1): 109–114. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004
62. Rodrigues A.C., Sobrino B., Genvigir F.D., Willrich M.A., Arazi S.S., Dorea E.L, Bernik M.M., Bertolami M., Faludi A.A., Brion M.J., Carracedo A., Hirata M.H., Hirata R.D. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response. *Clin. Chim. Acta*. 2013; 417: 8–11. doi: 10.1016/j.cca.2012.11.028
63. Chasman D.I., Giulianini F., MacFadyen J., Barratt B.J., Nyberg F., Ridker P.M. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circulation: Genom. and Precision Med*. 2012; 5 (2): 257–264. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
64. Lahoz C., Peña R., Mostaza J.M., Laguna F., García-Iglesias M.F., Taboada M., Pintó X. Baseline levels of low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a) and the AvaII polymorphism of the low-density lipoprotein receptor gene influence the response of low-density lipoprotein cholesterol to pravastatin treatment. *Metabolism*. 2005; 54 (6): 741–747. doi: 10.1016/j.metabol.2004.12.020
65. Awan Z.A., Rashidi O.M., Al-Shehri B.A., Jamil K., Elango R., Al-Aama J.Y., Hegele R.A., Banaganapalli B., Shaik N.A. Saudi Familial Hypercholesterolemia Patients With Rare LDLR Stop Gain Variant Showed Variable Clinical Phenotype and Resistance to Multiple Drug Regimen. *Front. Med*. 2021; 8: 694668. doi: 10.3389/fmed.2021.694668
66. Schaefer J.R., Kurt B., Sattler A., Klaus G., Soufi M. Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clin. Res. Cardiol. Suppl*. 2012; 7 (1): 2–6. doi: 10.1007/s11789-012-0041-y
67. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy – A Genomewide Study. *New England J. Med*. 2008; 359 (8): 789–799. doi: 10.1056/NEJMoa0801936
68. Tornio A., Vakkilainen J., Neuvonen M., Backman J.T., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of lovastatin acid. *Pharmacogenet. and Genom*. 2015; 25 (8): 382–387. doi: 10.1097/FPC.0000000000000148
69. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J. Biol. Chem*. 2001; 276(38): 35669–35675. doi: 10.1074/jbc.M103792200
70. Mykkänen A.J.H., Taskinen S., Neuvonen M., Paile-Hyvärinen M., Tarkiainen E.K., Lilius T., Tapaninen T., Backman J.T., Tornio A., Niemi M. Genomewide association study of simvastatin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2022; 112 (3): 676–686. doi: 10.1002/cpt.2674
71. Farooq T., Naem U., Siddique A., Kausar S., Waheed A., Mumal S. Impact of SLCO1B1 (rs2306283) polymorphism on personalized atorvastatin dosing in a genetically distinct South Asian cohort. *BMC Pharmacol. Toxicol*. 2025; 26 (189). doi: 10.1186/s40360-025-01022-x
72. Zhou Q., Ruan Z.R., Yuan H., Xu D.H., Zeng S. ABCB1 gene polymorphisms, ABCB1 haplotypes and ABCG2 c.421c > A are determinants of inter-subject variability in rosuvastatin pharmacokinetics. *Pharmazie*. 2013; 68 (2): 129–134. doi: 10.1691/ph.2013.2693
73. Keskitalo J.E., Kurkinen K.J., Neuvonen P.J., Niemi M. ABCB1 haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone forms of simvastatin and atorvastatin. *Clin. Pharm. Ther*. 2008; 84 (4): 457–461. doi: 10.1038/clpt.2008.25
74. Kadam P., Ashavaid T.F., Ponde C.K., Rajani R.M. Genetic determinants of lipid-lowering response to atorvastatin therapy in an Indian population. *J. Clin. Pharm. Ther*. 2016; 41 (3): 329–333. doi: 10.1111/jcpt.12369
75. Leren T.P., Bogsrud M.P. Molecular genetic testing for autosomal dominant hypercholesterolemia in 29,449 Norwegian index patients and 14,230 relatives during the

- years 1993–2020. *Atherosclerosis*. 2021; 322: 61–66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.02.022
76. Huijgen R., Blom D.J., Hartgers M.L., Chemello K., Benito-Vicente A., Uribe K.B., Behardien Z., Blackhurst D.M., Brice B.C., Defesche J.C., de Jong A.G., Jooste R.J., Solomon G.A.E., Wolmarans K.H., Hovingh G.K., Martin C., Lambert G., Marais A.D. Novel PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9) Variants in patients with familial hypercholesterolemia from cape town. *Arterioscler. Thrombosis and Vascular. Biol.* 2021; 41 (2): 934–943. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314482
77. Krittanawong C., Khawaja M., Rosenson R.S., Amos C.I., Nambi V., Lavie C.J., Virani S.S. Association of PCSK9 Variants With the Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Variable Responses to PCSK9 Inhibitor Therapy. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (7): 101043. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101043
78. Thompson J.F., Hyde C.L., Wood L.S., Paciga S.A., Hinds D.A., Cox D.R., Hovingh G.K., Kastelein J.J. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circulat.: Cardiovascular. Genetics*. 2009; 2 (2): 173–781. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.108.818062
79. Dong B., Wu M., Li H., Kraemer F.B., Adeli K., Seidah N.G., Park S.W., Liu J. Strong induction of PCSK9 gene expression through HNF1alpha and SREBP2: mechanism for the resistance to LDL-cholesterol lowering effect of statins in dyslipidemic hamsters. *J. Lipid Res.* 2010; 51 (6): 1486–1495. doi: 10.1194/jlr.M003566
80. Maurer M.E., Cooper J.A. The adaptor protein Dab2 sorts LDL receptors into coated pits independently of AP-2 and ARH. *J. Cell Sci.* 2006; 119 (Pt 20): 4235–4246. doi: 10.1242/jcs.03217
81. Fahy E.F., McCarthy E., Steinhagen-Thiessen E., Vaughan C.J. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia responsive to proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition. *J. Clin. Lipidol.* 2017; 11 (1): 287–288. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.002

Сведения об авторах:

Анна Геннадьевна Шеста́к, канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической и предиктивной генетики Центра предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4596-8950, e-mail: anna.shestak87@gmail.com

Ольга Дмитриевна Дорофеева, студентка, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0003-5979-0094, e-mail: olia.dorofeeva@gmail.com

Нина Сергеевна Широкова, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-8828-0259, e-mail: shirokovans97@mail.ru

Динара Евгеньевна Иваношук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

Information about the authors:

Anna G. Shestak, senior researcher at the department of clinical and predictive genetics, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-4596-8950, e-mail: anna.shestak87@gmail.com

Olga D. Dorofeeva, student, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0003-5979-0094, e-mail: olia.dorofeeva@gmail.com

Nina S. Shirokova, junior researcher at the laboratory of human molecular genetics, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-8828-0259, e-mail: shirokovans97@mail.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

Статья поступила 20.02.2026
После доработки 12.03.2026
Принята к печати 16.03.2026

Received 20.02.2026
Revision received 12.03.2026
Accepted 16.03.2026

