

УДК 577.21

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ630505>

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В РОССИИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Ф.М. Захарова, М.Ю. Мандельштам, Т.Ю. Богословская, В.Б. Васильев

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Захарова Ф.М., Мандельштам М.Ю., Богословская Т.Ю., Васильев В.Б. Молекулярная диагностика семейной гиперхолестеринемии в России: вчера, сегодня, завтра // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 1. С. 23–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ630505>

Рукопись получена: 19.04.2024

Рукопись одобрена: 06.05.2024

Опубликована online: 27.05.2024

Семейная гиперхолестеринемия — тяжелое наследственное заболевание, ведущее к развитию атеросклероза и его осложнений в виде стенокардии, инфарктов миокарда, мозговых инсультов или даже приводящее к внезапной смерти. С момента описания заболевания представление о нем претерпели существенную эволюцию. Во-первых, стало очевидно, что распространенность этого заболевания заметно выше, чем исходно предполагалось (1 : 300 для гетерозиготной формы, а не 1 : 500, как оценивалось ранее). Во-вторых, установлено, что в его основе лежит не патология одного лишь гена рецептора липопротеинов низкой плотности, оно включает, по крайней мере, четыре моногенные формы (дефекты генов *APOB*, *PCSK9*, *ARH*) и также может иметь мультигенную природу. В-третьих, с развитием методов анализа ДНК от доступной исходно гибридизации по Саузерну до методов секвенирования ДНК нового поколения стала очевидна исключительная молекулярная гетерогенность семейной гиперхолестеринемии и, соответственно, определена необходимость установления национальных спектров мутаций, ведущих к ее развитию. От характеристики отдельных мутаций исследователи перешли к созданию национальных регистров и баз данных. Наконец, исследование генетики семейной гиперхолестеринемии привело к появлению новых классов гиполипидемических препаратов. В России молекулярная диагностика также претерпела существенные изменения с момента начала изучения семейной гиперхолестеринемии в 1987 г. и по настоящее время; рассмотрение этих изменений легло в основу настоящего обзора.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия; молекулярная диагностика; рецептор липопротеинов низкой плотности; заболевания сердечно-сосудистой системы.

MOLECULAR DIAGNOSTICS OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA IN RUSSIA: YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW

Faina M. Zakharova, Michail Yu. Mandelshtam, Tatiana Yu. Bogoslovskaya, Vadim B. Vasilyev

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zakharova FM, Mandelshtam MYu, Bogoslovskaya TYu, Vasilyev VB. Molecular diagnostics of familial hypercholesterolemia in Russia: yesterday, today and tomorrow. *Medical Academic Journal*. 2024;24(1):23–36. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ630505>

Received: 19.04.2024

Accepted: 06.05.2024

Published online: 27.05.2024

Familial hypercholesterolemia is a severe hereditary disease leading to the development of atherosclerosis and its complications in the form of angina pectoris, myocardial infarction, cerebral stroke, or even leading to sudden death. Since the description of the disease, the concept of it has undergone significant evolution. First, it became clear that the prevalence of this disease was significantly higher than originally thought (1:300 for heterozygous familial hypercholesterolemia and not as 1:500 as estimated earlier). Secondly, it has been established that it is not based on the pathology of the low-density lipoprotein receptor gene alone, but includes at least four monogenic forms (defects of the *APOB*, *PCSK9*, *ARH* genes) and may also have a multigenic nature. Thirdly, with the development of DNA analysis methods from the initially available Southern hybridization to next generation DNA sequencing, the exceptional molecular heterogeneity of familial hypercholesterolemia became obvious and, accordingly, the need to establish national spectra of mutations leading to the development of familial hypercholesterolemia was established. Researchers have moved from characterizing individual mutations to creating national registries and databases. Finally, research into the genetics of familial hypercholesterolemia has led to the emergence of new classes of cholesterol-lowering drugs. In Russia, molecular diagnostics of familial hypercholesterolemia has also undergone significant changes since the beginning of the study of familial hypercholesterolemia in 1987 and to the present, consideration of these changes formed the basis of this review.

Keywords: hypercholesterolemia; molecular diagnostics; low density lipoprotein receptor; coronary heart disease.

Список сокращений

СГ — семейная гиперхолестеринемия; ЛНП — липопротеины низкой плотности.

Какова встречаемость семейной гиперхолестеринемии в России?

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — самое частое наследственное заболевание человека, как правило, с аутосомно-доминантным типом наследования, классическая форма которого связана с нарушением катаболизма липопротеинов низкой плотности (ЛНП) из-за дисфункции или количественного дефицита рецептора ЛНП [1]. Это заболевание имеет две формы — гетерозиготную и гомозиготную, отличающиеся по степени выраженности симптомов. Ранее частота гетерозиготной формы СГ в большинстве популяций мира оценивалась как 1 : 500, а гомозиготной — как 1 случай на миллион обследованных [1]. Однако исследования, проведенные в отдельных странах с использованием стандартизированных диагностических критериев, показали, что частота СГ в аутбредных популяциях значительно выше: 1 : 219–300 для гетерозиготной формы и 1 : 300 000 для гомозиготной формы [2–4]. Встречаемость СГ может быть еще больше в популяциях, где выражен эффект основателя, как в случае евреев Иоханнесбурга (1 : 67) [5], африканеров ЮАР (1 : 76) [6–8], франкоговорящих канадцев (1 : 270) [9], христиан Ливана (1 : 90) [10]. Реальная частота СГ в России неизвестна. Количество больных гетерозиготной формой СГ в России по разным оценкам варьирует от 287 000 [11] до 1 300 000 человек [12], гомозиготной формой СГ в стране страдает 150–300 человек [11]. В рамках крупнейшего в новейшей истории России популяционного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) была оценена частота СГ в Тюменской и Кемеровской областях [12]. В группе, включавшей 1630 человек из Тюменской области и 1622 человека из Кемеровской области в возрасте 25–64 лет, была определена частота надежно установленной СГ (definite FH по критериям Голландской сети липидных клиник, Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) [3, 13] (табл. 1), которая составила 0,24 % (1 из 407 обследованных), а предполагаемой СГ (probable FH) — 0,68 % (1 из 148 обследованных), суммарная частота пациентов с этими двумя диагнозами составила 0,92 % (1 из 108 обследованных). В этом исследовании у 40 % пациентов с диагнозом СГ была установлена ишемическая болезнь сердца в результате атеросклероза, и 23 % пациентов получали терапию статинами. Шансы развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в объединенной группе пациентов с диагнозом вероятной или определенной формы СГ составили 3,71 (95 % доверительный интервал 1,58–8,72)

($p = 0,003$) и 4,06 (95 % доверительный интервал 0,89–18,55) ($p = 0,070$) соответственно по сравнению с пациентами, у которых СГ была маловероятна. На основании этих результатов был сделан вывод, что частота СГ в России может быть существенно выше, чем считалось раньше, и что лишь малая доля пациентов с СГ диагностируется и получает адекватное лечение. Таким образом, встречаемость СГ в России может быть даже выше, чем в среднем среди людей белой расы, а высокий риск развития коронарного атеросклероза среди пациентов с СГ, как и возможность превентивного врачебного вмешательства, определяют необходимость развития в России генетических исследований молекулярной природы СГ.

Молекулярная природа семейной гиперхолестеринемии

Впервые СГ была описана в 1938 г. Мюллером как «врожденная ошибка метаболизма», результатом которой у больных являлся высокий уровень холестерина в крови и ранние инфаркты миокарда. Мюллер предположил, что СГ — это моногенное аутосомно-доминантное заболевание [14]. Позднее, в середине 1960-х и начале 1970-х годов было показано, что клинически СГ существует в виде двух форм: менее тяжелой гетерозиготной и более тяжелой гомозиготной [15].

Работы М. Брауна и Дж. Гольдштейна [16] позволили установить, что основной причиной СГ является дисфункция рецептора, захватывающего ЛНП из кровотока. Был клонирован ген рецептора ЛНП [17], описаны первые мутации в нем и установлен клеточный цикл рецептора ЛНП. После клонирования в 1985 г. гена апо-липопротеина В (APOB) [18] и идентификации в 1989 г. варианта, известного как дефектный по связыванию аполипопротеин В (ApoB; familial defective apolipoprotein B, FDB) [19–21], стало понятно, что СГ не исчерпывается мутациями гена рецептора, а требует анализа гена APOB. Впоследствии было установлено, что вариантов, ведущих к дефекту по связыванию ApoB с рецептором, много, и они локализируются в разных частях гена [22], но 95 % всех случаев FDB связано с одной мутацией p.(Arg3527Gln), ранее цитировавшейся как R3500Q.

В 2001 г. был идентифицирован ген аутосомно-рецессивной гиперхолестеринемии (ARH) [23] — адаптерный белок для рецептора ЛНП, способствующий интернализации рецептора ЛНП, связавшего липопротеины. В 2003 г. был клонирован ген PCSK9 пропротеинконвертазы субтилизин-кексинового типа [24], который участвует в качестве шаперона во внутриклеточном

Таблица 1 / Table 1

Диагностические критерии семейной гиперхолестеринемии по голландской сети липидных клиник (Dutch Lipid Clinic Network, DLCN) [3, 13]

Diagnostic criteria of familial hypercholesterolemia according to Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) [3, 13]

Группа критериев	Симптомы гиперхолестеринемии	Баллы
Анамнестические	Наличие родственников первой степени с ишемической болезнью сердца до 55 лет у мужчин, до 60 — у женщин или с уровнем холестерина ЛНП выше 95-го перцентиля в популяции	1
	Наличие родственников первой степени с ксантомами сухожилий и/или липоидной дугой роговицы или детей в возрасте до 18 лет с уровнем холестерина ЛНП выше 95-го перцентиля для данной популяции и данного возраста	2
Клинические	У пациента ранняя ишемическая болезнь сердца (до 55 лет у мужчин, до 60 — у женщин)	2
	У пациента ранние нарушения церебральных или периферических сосудов (до 55 лет у мужчин, до 60 — у женщин)	1
Данные осмотра	Присутствие сухожильных ксантом	6
	Присутствие липоидной дуги роговицы в возрасте до 45 лет	4
Биохимические	Уровень холестерина ЛНП $\geq 8,5$ ммоль (328 мг/дл)	8
	Уровень холестерина ЛНП 6,5–8,4 ммоль (251–327 мг/дл)	5
	Уровень холестерина ЛНП 5,0–6,4 ммоль (193–250 мг/дл)	3
	Уровень холестерина ЛНП 4,0–4,9 ммоль (155–192 мг/дл)	1
Генетические	Патогенная мутация в одном из генов <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> или <i>PCSK9</i>	8

Примечание. ЛНП — липопротеины низкой плотности. Диагноз семейной гиперхолестеринемии считается определенным, если число баллов 8 и более; вероятным, если число баллов от 6 до 8; возможным, если число баллов от 3 до 5; маловероятным, если число баллов не более 2. Для подсчета берется только один балл из каждой категории. Например, если пациент в возрасте менее 45 лет имеет и сухожильные ксантомы, и липоидную дугу роговицы, число баллов за данные осмотра принимается равным 6.

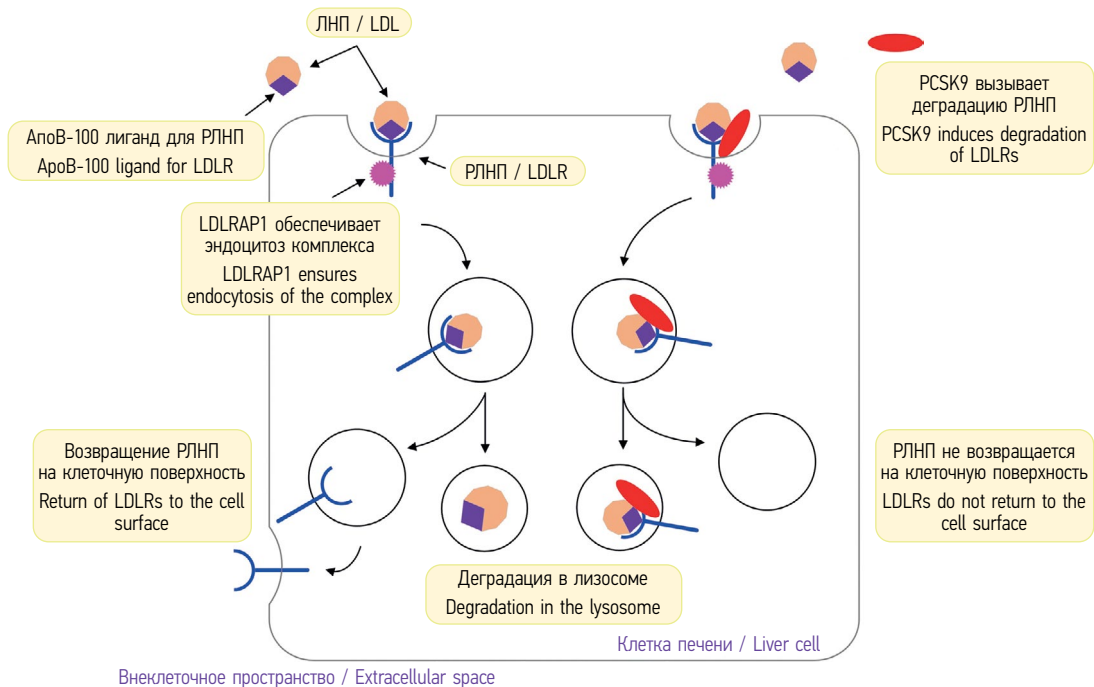


Рис. 1. Взаимодействия белков, участвующих в захвате липопротеинов низкой плотности из кровотока. ЛНП — липопротеины низкой плотности; РЛНП — рецептор липопротеинов низкой плотности

Fig. 1. Interactions of proteins involved in LDL uptake from bloodstream. LDL — low-density lipoprotein; LDLR — low-density lipoprotein receptor

транспорте рецептора, и показано, что мутации в нем могут приводить как к гиперхолестеринемии из-за усиленной деградации рецептора, так и к гипохолестеринемии в результате сниженной деградации рецептора [25, 26]. Схема взаимодействия белков, участвующих в захвате ЛНП из кровотока, показана на рис. 1. В 2013 г. были идентифицированы редкие варианты гена аполипопротеина Е (*APOE*) при СГ.

Рецептор ЛНП, продукт гена *LDLR*, взаимодействует с единственным белком ЛНП — аполипопротеином В-100 (АпоВ-100), продуктом гена *APOB*, что приводит к поглощению комплекса липопротеинов с рецептором при участии вспомогательного белка *LDLRAP1* — продукта одноименного гена, известного также как *ARH*. Белок *PCSK9* служит молекулярным шапероном для этого комплекса. Дисфункция рецептора в результате мутаций в его гене или нарушение связывания с лигандом из-за мутаций в гене *APOB* приводят к аутосомно-доминантной форме гиперхолестеринемии. Доминантные мутации в гене *PCSK9*, приводящие к увеличению сродства к рецептору, вызывают деградацию рецептора ЛНП в лизосомах и препятствуют его возвращению на клеточную поверхность и также приводят к развитию СГ. Мутации в гене *LDLRAP1* (*ARH*) связаны с развитием аутосомно-рецессивной формы гиперхолестеринемии.

Для гена *LDLR* в базе данных ClinVar к настоящему моменту представлено 4127 клинически значимых вариантов, ассоциированных с заболеванием СГ, из которых 1422 варианта были классифицированы как патогенные мутации, а 875 — как вероятно патогенные, остальные рассматривались как доброкачественные варианты или варианты неопределенного клинического значения. В гене *PCSK9* по тем же материалам — 25 патогенных и 10 вероятно патогенных вариантов, в гене *LDLRAP1* — 40 патогенных и 15 условно патогенных вариантов. Эти цифры приведены для того, чтобы показать очень высокую степень гетерогенности СГ.

Особого обсуждения заслуживают варианты гена *APOE*, недавно открытые при изучении СГ. Количество вариантов гена *APOE*, связанных с развитием СГ, невелико: это вариант с.500_502delTCC/[p.(Leu167del)], ассоциированный с СГ в большой французской семье [27], и найденный в Канаде в семье итальянского происхождения [28] вариант [p.(Arg163Cys)] в гомозиготном состоянии у 9-летнего мальчика и его гетерозиготной матери [29]. Еще 7 вариантов *APOE* [p.(Glu21Lys), p.(Leu46Pro), p.(Gln99Lys), p.(Pro102Arg), p.(Arg269Gly) и p.(Leu270Glu)] были идентифицированы у пробандов с СГ без изменений в других генах, связанных с СГ,

но надежных доказательств их роли в генезе заболевания на основе функциональных тестов или семейного анализа не получено [30]. Таким образом, ген *APOE*, несомненно, связан с возникновением СГ, но вносит небольшой вклад в разнообразие ее форм. Редкие мутации при СГ могут локализоваться в генах *ABCG5/ABCG8*, *LIPA* [3]. Однако стало понятно, что большинство случаев СГ, при которых не удается найти мутации в названных генах, связаны с полигенной наследственностью, имитирующей моногенные формы заболевания [31].

Так сложилось современное представление о генетике СГ, под которой чаще всего понимают одно из моногенных заболеваний в генах *LDLR*, *APOB*, *LDLRAP1*, *PCSK9*, и тогда для диагностики заболевания требуется анализ не одного, а как минимум четырех, что стало возможным с внедрением в диагностическую практику в 2010–2012 гг. методов секвенирования нового поколения, позволяющих осуществлять полноэкзомное или полногеномное секвенирование. Эти методы позволяют выявить и многочисленные интронные мутации, которые могут вести к нарушению сплайсинга и тяжелому клиническому фенотипу. При этом 80–85 % случаев СГ обусловлены мутациями в гене рецептора ЛНП. Мутации в гене *APOB* ответственны за 5–10 % случаев СГ, а самыми редкими являются мутации в гене *PCSK9* и в гене адапторного белка для рецептора ЛНП *LDLRAP1*, встречающиеся не более чем у 1 % пациентов с заболеванием [3]. Методы секвенирования нового поколения пришли в Россию с большим опозданием, и диагностика СГ с их применением началась в 2019 г. [32–35].

Следует также отметить, что фенотипически и клинически по тяжести СГ мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *LDLRAP1*, *PCSK9* отличаются. Так, гомозиготы по мутации p.(Arg3527Gln) в гене *APOB* имеют общий холестерин плазмы крови 330–420 мг/дл, холестерин ЛНП 260–350 мг/дл [36], то есть по фенотипу много мягче, чем гомозиготы по мутациям гена рецептора ЛНП с холестерином 600–1200 мг/дл. У гетерозигот по этой мутации гена *APOB* холестерин ЛНП повышен на 60–70 мг/дл, и они не всегда диагностируются как имеющие СГ. Соответственно, и степень риска развития сердечно-сосудистых заболеваний самая высокая при СГ, вызванной патогенными вариантами в гене *LDLR*, и заметно ниже при дефектах в гене *APOB* [37]. При этом уровень холестерина ЛНП при *PCSK9*-ассоциированной гиперхолестеринемии может быть таким же высоким, как и при *LDLR*-ассоциированной гиперхолестеринемии [38].

История изучения семейной гиперхолестеринемии в России

В России исследования генетики СГ начали проводить в 1987 г. (табл. 2), они прошли три этапа. Первоначально использовали только один доступный метод — гибридизацию по Саузерну для поиска делеций в гене *LDLR* и анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов для диагностики заболевания, и была показана молекулярная гетерогенность заболевания [39]. На этом этапе установлено, что крупномасштабные перестройки гена рецептора ЛНП в Российской популяции редки, делеция была найдена лишь у одного из 50 пробандов в Санкт-Петербурге [40]. Много позже систематический поиск делеций в гене *LDLR* у 42 пациентов с СГ в Новосибирске [35], которым было выполнено таргетное секвенирование генов липидного обмена, и не были выявлены функционально значимые замены в генах *LDLR*, *APOB* и *PCSK9* с использованием метода мультиплексной амплификации лигазно-связанных проб, определил делеции гена *LDLR* у 2 пациентов, что хорошо согласуется с ранней оценкой частоты делеций при СГ в Санкт-Петербурге в 2 %. Делеции в гене *LDLR* при СГ составляют в аутбредных популяциях мира около 8–10 % всех вариантов этого гена [3].

На втором этапе использовали метод полимеразной цепной реакции и секвенирования ДНК по Сэнджеру после проведения ручного или автоматического анализа конформационного полиморфизма однонитевых фрагментов ДНК. Обследование 74 пробандов с диагнозом СГ

в Санкт-Петербурге, у которых были изучены все экзоны и промоторная область гена *LDLR*, позволило выявить 33 вида мутационных изменений в гене *LDLR* суммарно у 59 % (44 из 74) пробандов, в том числе 30 мутаций, по нашему мнению, вызывающих заболевание, в 55 % (41 из 74) семей с СГ. Мутации гена *APOB* в этой коллекции найдены не были [41]. Аналогичные исследования были осуществлены в отношении популяций в Петрозаводске и Москве. В петрозаводской когорте из 52 подвергнутых генетическому анализу пациентов мутации гена *LDLR* были выявлены у 22 пробандов (42 %), в том числе 14 видов мутаций, предположительно вызывающих заболевание, в 14 семьях (27 %) [42, 43]. К настоящему времени у пациентов с СГ в Петрозаводске найдено 18 мутаций [44]. В наиболее объемной работе этого периода [45], проведенной в Москве, 21 мутация гена *LDLR* была выявлена у 23 из 50 пробандов с СГ (46 %). В той же работе были проанализированы часто встречающиеся мутации в гене *APOB*, которые в большой выборке из 730 пациентов с СГ в Москве составили суммарно 2,6 % [45], но из найденных вариантов лишь мутация p.Arg3527Gln (R3500Q) безусловно ассоциирована с гиперхолестеринемией и приводит к дефектному варианту по связыванию с рецептором ApoB-100 (FDB). Она была обнаружена у 14 (1,9 %) пациентов с СГ [45]. Менее масштабное исследование [46], охватившее 111 пациентов с гетерозиготной формой СГ, показало носительство мутации в гетерозиготном состоянии у 5 человек (4,5 %). В Новосибирске на втором этапе секвенировали кодирующую область гена *LDLR* у 20 пациентов в возрасте 45–49 лет с наиболее

Таблица 2 / Table 2

Основные вехи изучения генетики семейной гиперхолестеринемии в России The main milestones in the study of familial hypercholesterolemia genetics in Russia

Год	Событие
1987	Начало генетических исследований семейной гиперхолестеринемии в Институте экспериментальной медицины
1989	Первое сообщение о делеции гена <i>LDLR</i> в России [40]
1998	Первые точковые мутации гена <i>LDLR</i> в Санкт-Петербурге [51]
1998	Первое сообщение о мутации <i>APOB</i> в России [73]
2001	Первое сообщение о мутациях гена <i>LDLR</i> в Москве [74]
2005	Спектр мутаций гена <i>LDLR</i> в Петербурге [41]
2008	Спектр мутаций гена <i>LDLR</i> в популяционной выборке в Новосибирске [47]
2009	Спектр мутаций гена <i>LDLR</i> и <i>APOB</i> в Москве [45]
2013	Спектр мутаций гена <i>LDLR</i> в Петрозаводске [42]
2017	Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации) [72]
2017	Начало применения секвенирования нового поколения для диагностики семейной гиперхолестеринемии с изучением многих генов, включая <i>PCSK9</i> [75]
2020	Сводка по вариантам гена <i>LDLR</i> в России [49]
2021	Результаты исследования семейной гиперхолестеринемии в регионах России ЭСЦЕ-РФ [50]

высоким уровнем общего холестерина сыворотки в данной возрастной группе безотносительно семейной истории заболевания [47]. В результате было выявлено 7 ранее не описанных мутаций и 12 известных мутаций в гене *LDLR*. Это исследование показало существенное отличие в спектре мутаций гена *LDLR* в популяционной выборке пациентов с гиперхолестеринемией от спектра мутаций у пациентов с СГ из клинических выборок [47].

Третий этап связан с использованием методов секвенирования нового поколения. Выполнено таргетное высокопроизводительное секвенирование и изучен спектр редких вариантов 43 генов, включая *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, у 80 лиц (60 пробандов) с гетерозиготной СГ в Западной Сибири [35]. Таргетная панель генов включала кодирующие области и прилегающие сайты сплайсинга 43 генов: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *CETP*, *LPL*, *HMGCR*, *NPC1L1*, *PPARA*, *MTTP*, *LMF1*, *SAR1B*, *ABCA1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *STAP1*, *LIPA*, *PNPLA5*, *APOA1*, *APOA5*, *APOC2*, *APOE*, *LCAT*, *ANGPTL3*, *LIPC*, *APOA4*, *APOC3*, *SREBF1*, *LMNA*, *PPARG*, *PLIN1*, *POLD1*, *LPA*, *SMAD1*, *SMAD2*, *SMAD3*, *SMAD4*, *SMAD5*, *SMAD6*, *SMAD7*, *SMAD9*, *LIPG*. Патогенетически значимые варианты в генах, ассоциированных с СГ, определены у 47,5 % обследованных лиц. Клинически значимые варианты в гене *LDLR* были установлены у 19 пробандов (73,1 % от всех вариантов, идентифицированных у пробандов); у трех пробандов (11,5 %) патогенные варианты были найдены в гене *APOB*; у четырех пробандов (15,4 %) редкие клинически значимые варианты были идентифицированы в генах *LPL*, *SREBF1*, *APOC3* и *ABCG5*. Масштабные исследования были проведены в Москве и включали изучение 63 генов у 52 пациентов [48]; патогенные варианты были найдены у 48 % паци-

ентов, у 24 в гене *LDLR* и у двух в гене *APOB*. В большой группе из 595 пациентов был осуществлен поиск мутаций в *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* с помощью таргетного и полногеномного секвенирования, но при этом все равно у 301 пациента из 595 (50,6 %) потенциально патогенных вариантов найдено не было [34]. Подобное исследование в Санкт-Петербурге, включавшее 31 взрослого пациента и 28 детей и подростков с определенной или возможной СГ по критериям DLCN, определило патогенные варианты в этих группах у 58 и 89 % соответственно [33]. Таким образом, даже полногеномное секвенирование в России примерно у 50 % взрослых пациентов с СГ не обнаруживает мутаций в генах аутосомно-доминантной СГ, а следовательно, заболевание связано с полигенной наследственностью. На третьем этапе были опубликованы сводки, обобщающие результаты поиска мутаций в генах СГ в России [34, 44, 49]. На этом этапе также была расширена география генетики СГ в России и охарактеризованы отдельные мутации гена *LDLR* во многих городах [50, 44].

Успех дальнейшего изучения генетики СГ в России будет определяться несколькими факторами, один из которых — создание полного регистра пациентов с СГ в стране, а второй — внедрение таргетного секвенирования в широкую практику лабораторий [44].

Спектр мутаций в гене рецептора липопротеинов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России

К настоящему моменту очевидно, что в России при СГ эффект основателя в отношении мутаций в гене *LDLR* не выражен. Большинство патогенных вариантов (142 из 203, или 70 %) в России найдены в единичных семьях, и только 61 вид вариантов встречался в двух или более семьях [44].

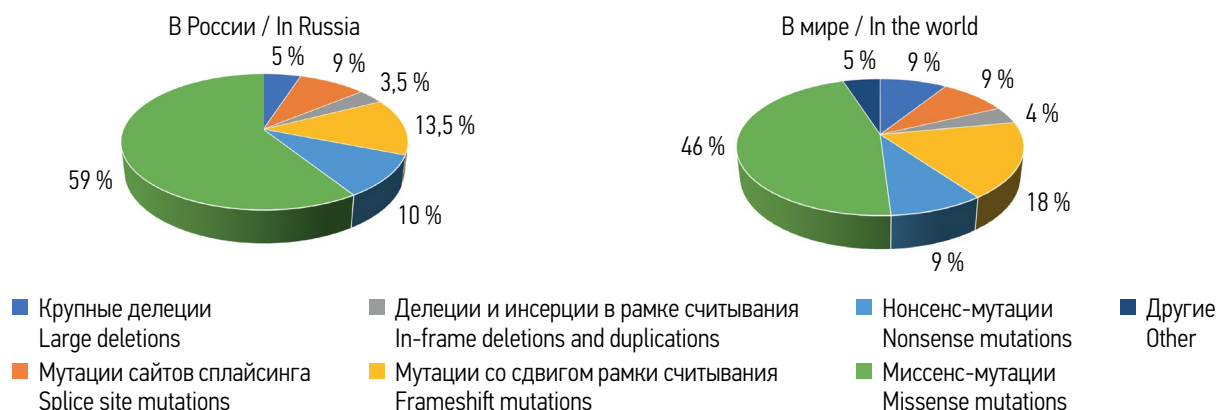


Рис. 2. Сравнение распределения мутаций в гене *LDLR* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России и в мире по типам

Fig. 2. Comparison of the distribution of mutations in the *LDLR* gene in patients with familial hypercholesterolemia in Russia and worldwide by type

Лишь 5 мутаций найдены в 10 и более семьях. Вариант с.478T>G [p.(Cys160Gly)] (rs879254540), описанный в Санкт-Петербурге [51] и найденный в Москве и Новосибирске, суммарно обнаружен в 10 семьях, специфичен для России и рассматривается как славянская мутация. Делеция с.654_656delTGG [p.(Gly219del)] (rs121908027) (14 семей) является вариантом, обуславливающим до 30 % случаев СГ у евреев-ашкенази в Санкт-Петербурге [52], как и во всем мире. Варианты с.986G>A p.[Cys329Tyr] (rs761954844) (13 семей), с.1202T>A [p.(Leu401His)] (rs121908038) (33 семьи), с.1775G>A p.[Gly592Glu] (rs137929307) (43 семьи) распространены в мире среди людей белой расы, а не только в России [44]. При этом следует учитывать, что встречаемость СГ изучалась только в 11 регионах Российской Федерации в рамках исследования ЭСЦЕ-РФ и там же у пациентов с верифицированной и вероятной СГ искали мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. Были охвачены следующие города: Красноярск, Вологда, Иваново, Санкт-Петербург, Оренбург, Томск, Омск, Петрозаводск, Владивосток, Тюмень, Кемерово [50]. В Санкт-Петербурге, Москве, Новосибирске и Петрозаводске исследования проводили много дольше и также в рамках других программ, что объясняет тот факт, что большинство вариантов гена *LDLR* найдено именно в этих городах. Следует также отметить, что распределение мутаций в гене рецептора ЛНП по типам у пациентов с СГ в России похоже на таковое в мире (рис. 2).

Важным моментом в изучении спектра мутаций в гене *LDLR* является создание национальных баз данных по генетическим вариантам, ведущим к заболеванию, и по генетическим полиморфизмам гена *LDLR*, распространенным в России [53, 54].

Новые гипохолестеринемические препараты, появившиеся при изучении генетики семейной гиперхолестеринемии

С развитием знаний о генетике СГ появились новые классы гипохолестеринемических средств в дополнение к классическому лечению с помощью статинов, эзетимиба и секвестрантов желчных кислот в кишечнике. К этим лекарствам в первую очередь относятся моноклональные антитела против *PCSK9* — алирокумаб и эволокумаб [55]. Алирокумаб — это человеческие антитела класса IgG1, которые используются для подкожного введения в дозировке 75–150 мг один раз в две недели или 300 мг один раз в четыре недели, эволокумаб — человеческие антитела класса IgG2, применяемые в дозировке 140 мг один раз в две недели или 420 мг один раз в четыре недели. Они позволяют снизить

уровень холестерина ЛНП при совместном применении со статинами при гетерозиготной СГ на 40–64 % [56] и при наличии ненулевого аллеля гена рецептора ЛНП при гомозиготной СГ добиться снижения холестерина ЛНП на 20–30 % [56, 57]. Лечебным средством служит также препарат инклисиран — малая интерферирующая РНК, ингибирующая *PCSK9*, которая при подкожном введении в дозировке 300 мг один раз в четыре месяца позволила добиться снижения уровня холестерина ЛНП при гомозиготной СГ на 12–37 % [58]. Еще одно новое гипохолестеринемическое лекарство — бемпедовая кислота, активированная форма которой ингибирует АТФ цитрат лиазу, участвующую в биосинтезе холестерина печени на более ранних этапах, нежели гидроксиметил-КоА редуктаза, ингибируемая статинами [59, 60]. Применение бемпедовой кислоты рекомендовано для лечения гиперхолестеринемии наряду с диетологическими мерами и наивысшей переносимой дозой статинов у пациентов с гетерозиготной СГ или в виде монотерапии. К числу новых лекарств для лечения СГ относятся также мипомерсен — антисмысловый олигонуклеотид к мРНК гена *APOB* и ломитапид — ингибитор микросомального триглицерид-переносящего белка (microsomal triglycerid transfer protein, MTP), участвующего в сборке и секреции липопротеинов очень низкой плотности в печени и хиломикрон в кишечнике [30]. Ангиопэтин-подобный белок 3 (*ANGPTL3*) модулирует метаболизм триглицерид богатых липопротеинов преимущественно путем ингибирования липопротеинлипазы [61]. Показано, что мутации в гене *ANGPTL3*, ведущие к потере его функции, вызывают развитие семейной комбинированной гиполипидемии, характеризующейся снижением уровня ЛНП и липопротеинов высокой плотности [62]. Установлено, что человеческое антитело против *ANGPTL3* — эвинакумаб (evinacumab) [63] — оказалось эффективным для снижения уровня холестерина ЛНП на 23 % у лиц с повышенным уровнем холестерина ЛНП и, соответственно, перспективным для лечения гиперхолестеринемии [64, 65]. Весь этот набор гиполипидемических препаратов может быть применен для лечения СГ в зависимости от степени повышения холестерина при мутациях в разных генах, вызывающих заболевание [66].

Заключение

Проведение генетической диагностики СГ является оправданной задачей, так как в арсенале медиков имеется значительное количество медикаментозных средств для ее эффективного

лечения. К сожалению, при понимании молекулярной природы это заболевание в России диагностируется далеко не всегда, а требуемое лечение получают не все пациенты [67]. Примером служит последнее исследование [50] в рамках уже упоминавшейся программы ЭССЕ-РФ, в котором частота гетерозиготной СГ была определена среди 18 142 участников. Распространенность определенной или вероятной СГ по критериям DLCN суммарно составила 0,58 % (1 человек из 173). Лишь 16,1 % имели сухожильные ксантомы, у 36,2 % были найдены мутации в одном из трех генов доминантных гиперхолестеринемий, у 45,6 % пациентов были заболевания сердечно-сосудистой системы, 63 % получали статины, лишь один пациент получал дополнительно ингибитор PCSK9, и ни один из пациентов не получал эзетимиб. Только 3 % пациентов при лечении достигали рекомендованного уровня холестерина.

Важной проблемой, связанной с СГ, является диагностика заболевания среди детей, которая остается на крайне низком уровне [68, 69]. Исходя из распространенности в популяции, предположительное количество пациентов с гетерозиготной формой СГ может составлять в нашей стране более 840 тыс. человек [37], в числе которых около 200 тыс. детей в возрасте до 18 лет [70]. Для диагностики СГ у детей наиболее эффективен и экономически выгоден каскадный скрининг, заключающийся в определении заболевания среди родственников индексного пациента [69, 70]. Проведение подобного скрининга существенно облегчается при определении генетического дефекта в семье. В настоящее время в общероссийском регистре РЕНЕССАНС (регистр пациентов с СГ и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии) [71], зарегистрированы более 1700 человек, страдающих СГ, что составляет менее 2 % от возможного количества больных [70].

Слабая диагностика и неэффективное лечение СГ в России подчеркивает необходимость проведения более интенсивной диагностики заболевания с ранней и агрессивной холестерин-снижающей терапией. В этом мы видим завтрашний день в изучении СГ в России. Российские рекомендации по диагностике и лечению СГ [72] отмечают очевидную пользу генетического скрининга, поскольку выявление конкретной генной мутации существенно облегчает постановку диагноза СГ и проведение каскадного скрининга. Развитие технологий анализа ДНК и снижение его стоимости позволяет надеяться, что эти методы будут широко применяться в российской медицинской практике по диагностике СГ в будущем.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственных заданий Министерства науки и высшего образования РФ: НИР № FGWG-2022-0009 (рег. № НИОКТР 122020300191-9).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Ф.М. Захарова* — изготовление рисунков и диаграмм; *М.Ю. Мандельштам* — подготовка основного текста и таблиц; *Т.Ю. Богословская* — подготовка библиографии; *В.Б. Васильев* — подготовка раздела о лечении семейной гиперхолестеринемии и редактирование финальной версии текста.

Additional information

Source of financing. The work was carried out within the framework of state tasks of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: NIR No. FGWG-2022-0009 (NIOKTR reg. No. 122020300191-9).

Competing interests. The authors declare no competing of interest.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *F.M. Zakharova* — making drawings and diagrams; *M.Yu. Mandelshtam* — preparing the main text and tables; *T.Yu. Bogoslovskaya* — preparing a bibliography; *V.B. Vasilyev* — preparing a section on the treatment of familial hypercholesterolemia and editing the final version of the text.

Список литературы

1. Goldstein J.L., Hobbs H.H., Brown M.S. Familial hypercholesterolemia. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. New York: McGraw-Hill, 2001. P. 2863–2913.
2. Sjouke B., Kusters D.M., Kindt I., et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome // Eur Heart J. 2015. Vol. 36, N 9. P. 560–565. doi: 10.1016/S0735-1097(14)62053-2
3. Defesche J.C., Gidding S.S., Harada-Shiba M., et al. Familial hypercholesterolaemia // Nat Rev Dis Primers. 2017. Vol. 3. P. 17093. doi: 10.1038/nrdp.2017.93

4. Sarraju A., Knowles J.W. Genetic testing and risk scores: impact on familial hypercholesterolemia // *Front Cardiovasc Med*. 2019. Vol. 6. P. 5. doi: 10.3389/fcvm.2019.00005
5. Seftel H.C., Baker S.G., Jenkins T., Mendelsohn D. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Johannesburg Jews // *Am J Med Genet*. 1989. Vol. 34, N 4. P. 545–547. doi: 10.1002/ajmg.1320340418
6. Marks D., Thorogood M., Neil H.A., Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia // *Atherosclerosis*. 2003. Vol. 168, N 1. P. 1–14. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00330-1
7. Steyn K., Goldberg Y.P., Kotze M.J., et al. Estimation of the prevalence of familial hypercholesterolaemia in a rural Afrikaner community by direct screening for three Afrikaner founder low density lipoprotein receptor gene mutations // *Hum Genet*. 1996. Vol. 98, N 4. P. 479–484. doi: 10.1007/s004390050243
8. Marais A.D., Firth J.C., Blom D.J. Familial hypercholesterolemia in South Africa // *Semin Vasc Med*. 2004. Vol. 4, N 1. P. 93–95. doi: 10.1055/s-2004-822991
9. Moorjani S., Roy M., Gagné C., et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Québec Province // *Arteriosclerosis*. 1989. Vol. 9, N 2. P. 211–216. doi: 10.1161/01.atv.9.2.211
10. Der Kaloustian V.M., Naffah J., Loiselet J. Genetic diseases in Lebanon // *Am J Med Genet*. 1980. Vol. 7, N 2. P. 187–203. doi: 10.1002/ajmg.1320070212
11. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. и др. Заключение совета экспертов Национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015. № 2(19). С. 5–16. EDN: UAPQET
12. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: a substudy of the ESSE-RF // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 7. P. e0181148. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.592
13. Umans-Eckenhausen M.A., Defesche J.C., Sijbrands E.J., et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands // *Lancet*. 2001. Vol. 357, N 9251. P. 165–168. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03587-x
14. Muller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis // *Nutr Rev*. 1987. Vol. 45, N 4. P. 113–115. doi: 10.1111/j.1753-4887.1987.tb02723.x
15. Khachadurian A.K. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia // *Am J Med*. 1964. Vol. 37. P. 402–407. doi: 10.1016/0002-9343(64)90196-2
16. Brown M.S., Goldstein J.L. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974. Vol. 71, N 3. P. 788–792. doi: 10.1073/pnas.71.3.788
17. Südhof T.C., Goldstein J.L., Brown M.S., Russell D.W. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins // *Science*. 1985. Vol. 228, N 4701. P. 815–822. doi: 10.1126/science.2988123
18. Law S.W., Lackner K.J., Hospattankar A.V., et al. Human apolipoprotein B-100: cloning, analysis of liver mRNA, and assignment of the gene to chromosome 2 // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985. Vol. 82, N 24. P. 8340–8344. doi: 10.1073/pnas.82.24.8340
19. Vega G.L., Grundy S.M. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia // *J Clin Invest*. 1986. Vol. 78, N 5. P. 1410–1414. doi: 10.1172/jci112729
20. Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Arnold K.S., et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987. Vol. 84, N 19. P. 6919–6923. doi: 10.1073/pnas.84.19.6919
21. Soria L.F., Ludwig E.H., Clarke H.R., et al. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100 // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989. Vol. 86, N 2. P. 587–591. doi: 10.1073/pnas.86.2.587
22. Alves A.C., Etxebarria A., Soutar A.K., et al. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia // *Hum Mol Genet*. 2014. Vol. 23, No. 7. P. 1817–1828. doi: 10.1093/hmg/ddt573
23. Garcia C.K., Wilund K., Arca M., et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein // *Science*. 2001. Vol. 292, N 5520. P. 1394–1398. doi: 10.1126/science.1060458
24. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L., et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003. Vol. 100, N 3. P. 928–933. doi: 10.1073/pnas.0335507100
25. Abifadel M., Varret M., Rabès J.P., et al. Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat Genet*. 2003. Vol. 34, N 2. P. 154–156. doi: 10.1038/ng1161
26. Мандельштам М.Ю., Васильев В.Б. Моногенные гиперхолестеринемии: новые гены, новые мишени для лечения // *Генетика*. 2008. Т. 44, № 10. С. 1309–1316. EDN: LLCFZZ doi: 10.1134/s1022795408100025
27. Marduel M., Ouguerram K., Serre V., et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the *APOE* p.Leu167del mutation // *Hum Mutat*. 2013. Vol. 34, N 1. P. 83–87. doi: 10.1002/humu.22215
28. Awan Z., Choi H.Y., Stitzel N., et al. *APOE* p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 231, N 2. P. 218–222. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.007
29. Wintjens R., Bozon D., Belabbas K., et al. Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France // *J Lipid Res*. 2016. Vol. 57, N 3. P. 482–491. doi: 10.1194/jlr.055699
30. Abifadel M., Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia // *J Intern Med*. 2023. Vol. 293. P. 144–165. doi: 10.1111/joim.13577
31. Talmud P.J., Shah S., Whittall R., et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study // *Lancet*. 2013. Vol. 381, N 9874. P. 1293–1301. doi: 10.1016/s0140-6736(12)62127-8
32. Shakhtshneider E., Ivanoshchuk D., Orlov P., et al. Analysis of the *Ldlr*, *ApoB*, *Pcsk9* and *Ldlrap1* genes variability in patients with familial hypercholesterolemia in West Siberia using targeted high throughput resequencing // *Atherosclerosis*. 2019. Vol. 287, P. e285. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.883
33. Miroshnikova V.V., Romanova O.V., Ivanova O.N., et al. Identification of novel variants in the *LDLR* gene in Rus-

- sian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing // Biomed Rep. 2021. Vol. 14, N 1. P. 15. doi: 10.3892/br.2020.1391
34. Meshkov A., Ershova A., Kiseleva A., et al. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia // Genes (Basel). 2021. Vol. 12, N 1. P. 66. doi: 10.3390/genes12010066
 35. Shakhshneider E., Ivanoshchuk D., Timoshchenko O., et al. Analysis of rare variants in genes related to lipid metabolism in patients with familial hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia) // J Pers Med. 2021. Vol. 11, N 11. P. 1232. doi: 10.3390/jpm11111232
 36. Andersen L.H., Miserez A.R., Ahmad Z., Andersen R.L. Familial defective apolipoprotein B-100: a review // J Clin Lipidol. 2016. Vol. 10, N 6. P. 1297–1302. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.009
 37. Ежов М.В., Барбараш О.Л., Воевода М.И. и др. Организация работы липидных центров в Российской Федерации — новые возможности // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 6. С. 16–23. EDN: UGKJTQ doi: 10.15829/1560-4071-2021-4489
 38. Hamasaki M., Sakane N., Hara K., Kotani K. LDL-cholesterol and PCSK9 in patients with familial hypercholesterolemia: influence of PCSK9 variants under lipid-lowering therapy // J Clin Lab Anal. 2021. Vol. 35, N 11. P. e24056. doi: 10.1002/jcla.24056
 39. Мандельштам М.Ю., Липовецкий Б.М., Шварцман А.Л., Гайцхоки В.С. Молекулярная гетерогенность семейной гиперхолестеринемии в популяции жителей Санкт-Петербурга // Генетика. 1995. Т. 31, № 4. С. 521–527.
 40. Mandelshtam M.J., Lipovetskyi B.M., Schwartzman A.L., Gaitskhoki V.S. A novel deletion in the low-density lipoprotein receptor gene in a patient with familial hypercholesterolemia from Petersburg // Hum Mutat. 1993. Vol. 2, N 4. P. 256–260. doi: 10.1002/humu.1380020404
 41. Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelshtam M.Y., et al. Familial hypercholesterolemia in St-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia // BMC Med Genet. 2005. Vol. 6. P. 6. doi: 10.1186/1471-2350-6-6
 42. Komarova T.Yu., Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., et al. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum // BMC Med Genet. 2013. Vol. 14. P. 128. doi: 10.1186/1471-2350-14-128
 43. Korneva V.A., Kuznetsova T.Yu., Bogoslovskaya T.Yu., et al. Cholesterol levels in genetically determined familial hypercholesterolemia in Russian Karelia // Cholesterol. 2017. Vol. 2017. P. 9375818. doi: 10.1155/2017/9375818
 44. Васильев В.Б., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю., Мандельштам М.Ю. Анализ спектра мутаций гена рецептора низкой плотности (LDLR) при семейной гиперхолестеринемии в России // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2022. № 26(3). С. 319–326. EDN: HPHVJV doi: 10.18699/vjgb-22-38
 45. Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика // Терапевтический архив. 2009. Т. 81, № 9. С. 23–28. EDN: KZRAHZ
 46. Малышев П.П., Мешков А.Н., Котова Л.А., Кухарчук В.В. Семейный дефект аполипопротеина В-100: молекулярная основа заболевания и клинико-биохимические особенности пациентов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6, № 6. С. 40–45. EDN: IJWXGL
 47. Воевода М.И., Куликов И.В., Шахтштейнер Е.В. и др. Спектр мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности в Российской популяции // Генетика. 2008. Т. 44, № 10. С. 1374–1378. EDN: JSJRHJ
 48. Semenova A.E., Sergienko I.V., García-Giustiniani D., et al. Verification of underlying genetic cause in a cohort of Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted next generation sequencing // J Cardiovasc Dev Dis. 2020. Vol. 7, N 2. P. 16. doi: 10.3390/jcdd7020016
 49. Vasilyev V., Zakharova F., Bogoslovskaya T., Mandelshtam M. Familial hypercholesterolemia in Russia: Three decades of genetic studies // Front Genet. 2020. Vol. 11. P. 550591. doi: 10.3389/fgene.2020.550591
 50. Meshkov A.N., Ershova A.I., Kiseleva A.V., et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF study // J Pers Med. 2021. Vol. 11, N 6. P. 464. doi: 10.3390/jpm11060464
 51. Chakir Kh., Skobeleva N.A., Shevtsov S.P., et al. Two novel slavic point mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia from St. Petersburg, Russia // Mol Genet Metab. 1998. Vol. 63, N 1. P. 31–34. doi: 10.1006/mgme.1997.2614
 52. Mandelshtam M., Chakir K., Shevtsov S., et al. Prevalence of Lithuanian mutation among St. Petersburg Jews with familial hypercholesterolemia // Hum Mutat. 1998. Vol. 12, N 4. P. 255–258. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1998)12:4<255::aid-humu6>3.0.co;2-e
 53. Патент RU 2022621118/18.05.2022. Бюл. № 5. Мандельштам М.Ю., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю., Васильев В.Б. Перечень мутации в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, обнаруженных у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России. EDN: FFCVVP
 54. Патент RU 2022620667/29.03.2022. Бюл. № 4. Мандельштам М.Ю., Захарова Ф.М., Богословская Т.Ю., Васильев В.Б. Перечень полиморфизмов в гене рецептора липопротеинов низкой плотности, обнаруженных у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России. EDN: FULLHN
 55. El Khoury P., Elbitar S., Ghaleb Y., et al. PCSK9 Mutations in familial hypercholesterolemia: from a groundbreaking discovery to anti-PCSK9 therapies // Curr Atheroscler Rep. 2017. Vol. 19, N 12. P. 49. doi: 10.1007/s11883-017-0684-8
 56. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J., et al. Inhibition of PCSK9 with evolcumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 385, N 9965. P. 341–350. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61374-x
 57. Blom D.J., Harada-Shiba M., Rubba P., et al. Efficacy and safety of Alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 76, N 2. P. 131–142. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.027
 58. Hovingh G.K., Lepor N.E., Kallend D., et al. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: The ORION-2 pilot study // Circulation. 2020. Vol. 141, N 22. P. 1829–1831. doi: 10.1161/circulationaha.119.044431
 59. Ray K.K., Bays H.E., Catapano A.L., et al. Safety and efficacy of Bempedoic acid to reduce LDL cholesterol // N Engl J Med. 2019. Vol. 380, N 11. P. 1022–1032. doi: 10.1056/nejmoa1803917

60. Tibuakuu M., Blumenthal R.S., Martin S.S. Bempedoic Acid for LDL-C lowering: what do we know? [Электронный ресурс] // American College of Cardiology. Aug 10, 2020. Режим доступа: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/10/08/21/bempedoic-acid-for-ldl-c-lowering>. Дата обращения: 29.02.2024.
61. Arca M., Minicocci I., Maranghi M. The angiopoietin-like protein 3: a hepatokine with expanding role in metabolism // *Curr Opin Lipidol*. 2013. Vol. 24, N 4. P. 313–320. doi: 10.1097/mol.0b013e3283630cf0
62. Musunuru K., Pirruccello J.P., Do R., et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363, N 23. P. 2220–2227. doi: 10.1056/nejmoa1002926
63. Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L., et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, N 3. P. 211–221. doi: 10.1056/nejmoa1612790
64. Stitzel N.O., Khera A.V., Wang X., et al. ANGPTL3 Deficiency and protection against coronary artery disease // *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 69, N 16. P. 2054–2063. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030
65. Chilazi M., Sharma G., Blumenthal R.S., Martin S.S. Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) — a novel therapeutic target for treatment of hyperlipidemia [Электронный ресурс] // American College of Cardiology. Jan 06, 2021. Режим доступа: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/01/06/13/01/angiopoietin-like-3-angptl3>. Дата обращения: 29.02.2024.
66. Raal F.J., Hovingh G.K., Catapano A.L. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies // *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 277. P. 483–492. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859
67. Konstantinov V.O. Familial hypercholesterolemia: Three “under” (understood, underdiagnosed, and undertreated) disease. In: *Cardiovascular Risk Factors in Pathology*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.93042
68. Садыкова Д.И., Галимова Л.Ф. Семейная гиперхолестеринемия у детей: клинические проявления, диагностика, лечение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т. 62, № 5. С. 119–123. EDN: XCWDXR doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123
69. Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Сланикова Е.С., Усова Н.Э. Диагностика семейной гиперхолестеринемии у детей: каскадный скрининг от теории к практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020. Т. 19, № 3. С. 191–196. EDN: VYMTKN doi: 10.15829/1728-8800-2020-2348
70. Захарова И.Н., Османов И.М., Пшеничникова И.И. и др. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант // *Медицинский совет*. 2021. № 17. С. 294–299. EDN: AGKVPC doi: 10.21518/2079-701X-2021-17-294-299
71. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ПЕНЕСАНС) // *Российский кардиологический журнал*. 2019. Т. 24, № 5. С. 7–13. EDN: ZGREKR doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
72. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Рожкова Т.А. и др. Диагностика и лечение семейной гиперхолестеринемии (российские рекомендации) // *Вестник современной клинической медицины*. 2017. Т. 10, № 2. С. 72–79. EDN: YKOSDZ doi: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79
73. Pogoda T., Metelskaya V., Perova N., Limborska S. Detection of the apoB-3500 mutation in a Russian family with coronary heart disease // *Hum Hered*. 1998. Vol. 48, N 5. P. 291–292. doi: 10.1159/000022819
74. Крапивнер С.Р., Малышев П.П., Полтараус А.Б. и др. Случай семейной гиперхолестеринемии, вызванный новой мутацией D461Y в гене рецептора липопротеинов низкой плотности // *Кардиология*. 2001. Т. 41, № 1. С. 92–94. EDN: MOTAFT
75. Шахтштейнер Е.В., Макаренкова К.В., Астракова К.С. и др. Таргетное секвенирование гена PCSK9 пациентов с семейной гиперхолестеринемией в России // *Кардиология*. 2017. Т. 57, № 6. С. 46–51. EDN: YUEIUX doi: 10.18565/cardio.2017.6.46-51

References

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, editors. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 2863–2913.
2. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015;36(9):560–565. doi: 10.1016/S0735-1097(14)62053-2
3. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, et al. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17093. doi: 10.1038/nrdp.2017.93
4. Sarraju A, Knowles JW. Genetic testing and risk scores: impact on familial hypercholesterolemia. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:5. doi: 10.3389/fcvm.2019.00005
5. Seftel HC, Baker SG, Jenkins T, Mendelsohn D. Prevalence of familial hypercholesterolemia in Johannesburg Jews. *Am J Med Genet*. 1989;34(4):545–547. doi: 10.1002/ajmg.1320340418
6. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168(1):1–14. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00330-1
7. Steyn K, Goldberg YP, Kotze MJ, et al. Estimation of the prevalence of familial hypercholesterolaemia in a rural Afrikaner community by direct screening for three Afrikaner founder low density lipoprotein receptor gene mutations. *Hum Genet*. 1996;98(4):479–484. doi: 10.1007/s004390050243
8. Marais AD, Firth JC, Blom DJ. Familial hypercholesterolemia in South Africa. *Semin Vasc Med*. 2004;4(1):93–95. doi: 10.1055/s-2004-822991
9. Moorjani S, Roy M, Gagné C, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Québec Province. *Arteriosclerosis*. 1989;9(2):211–216. doi: 10.1161/01.atv.9.2.211
10. DerKaloustian VM, Naffah J, Loiselet J. Genetic diseases in Lebanon. *Am J Med Genet*. 1980;7(2):187–203. doi: 10.1002/ajmg.1320070212
11. Karpov YuA, Kukharchuk VV, Boytsov SA, et al. Consensus statement of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS). Familial hypercholesterolemia in Russia: outstanding issues in diagnosis and management. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2015;(2(19)):5–16. EDN: UAPQET
12. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: a substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181148. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.592

13. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2001;357(9251):165–168. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03587-x
14. Muller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Nutr Rev*. 1987;45(4):113–115. doi: 10.1111/j.1753-4887.1987.tb02723.x
15. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med*. 1964;37:402–407. doi: 10.1016/0002-9343(64)90196-2
16. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71(3):788–792. doi: 10.1073/pnas.71.3.788
17. Südhof TC, Goldstein JL, Brown MS, Russell DW. The LDL receptor gene: a mosaic of exons shared with different proteins. *Science*. 1985;228(4701):815–822. doi: 10.1126/science.2988123
18. Law SW, Lackner KJ, Hospattankar AV, et al. Human apolipoprotein B-100: cloning, analysis of liver mRNA, and assignment of the gene to chromosome 2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985;82(24):8340–8344. doi: 10.1073/pnas.82.24.8340
19. Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. *J Clin Invest*. 1986;78(5):1410–1414. doi: 10.1172/jci112729
20. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(19):6919–6923. doi: 10.1073/pnas.84.19.6919
21. Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, et al. 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
22. Alves AC, Etxebarria A, Soutar AK, et al. Novel functional APOB mutations outside LDL-binding region causing familial hypercholesterolaemia. *Hum Mol Genet*. 2014;23(7):1817–1828. doi: 10.1093/hmg/ddt573
23. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001;292(5520):1394–1398. doi: 10.1126/science.1060458
24. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):928–933. doi: 10.1073/pnas.0335507100
25. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154–156. doi: 10.1038/ng1161
26. Mandelshtam MYu, Vasilyev VB. Monogenic hypercholesterolemias: new genes, new drug targets. *Russian Journal of Genetics*. 2008;44(10):1134–1140. EDN:LLCFZZ doi: 10.1134/s1022795408100025
27. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat*. 2013;34(1):83–87. doi: 10.1002/humu.22215
28. Awan Z, Choi HY, Stitzel N, et al. APOE p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):218–222. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.007
29. Wintjens R, Bozon D, Belabbas K, et al. Global molecular analysis and APOE mutations in a cohort of autosomal dominant hypercholesterolemia patients in France. *J Lipid Res*. 2016;57(3):482–491. doi: 10.1194/jlr.p055699
30. Abifadel M, Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. *J Intern Med*. 2023;293:144–165. doi: 10.1111/joim.13577
31. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013;381(9874):1293–1301. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62127-8
32. Shakhtshneider E, Ivanoshchuk D, Orlov P, et al. Analysis of the *Ldlr*, *Apob*, *Pcsk9* and *Ldlrap1* genes variability in patients with familial hypercholesterolemia in West Siberia using targeted high throughput resequencing. *Atherosclerosis*. 2019;287:e285. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.883
33. Miroshnikova VV, Romanova OV, Ivanova ON, et al. Identification of novel variants in the *LDLR* gene in Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted sequencing. *Biomed Rep*. 2021;14(1):15. doi: 10.3892/br.2020.1391
34. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):66. doi: 10.3390/genes12010066
35. Shakhtshneider E, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, et al. 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/jpm11111232
36. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL. Familial defective apolipoprotein B-100: a review. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1297–1302. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.009
37. Ezhov MV, Barbarash OL, Voevoda MI, et al. Organization of lipid centers operation in the Russian Federation — new opportunities. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):16–23. EDN: UGKJTQ doi: 10.15829/1560-4071-2021-4489
38. Hamasaki M, Sakane N, Hara K, Kotani K. LDL-cholesterol and PCSK9 in patients with familial hypercholesterolemia: influence of PCSK9 variants under lipid-lowering therapy. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(11):e24056. doi: 10.1002/jcla.24056
39. Mandelshtam MYu, Lipovetskii BM, Schwartsman AL, Gaitskhoki VS. Molecular heterogeneity of familial hypercholesterolemia in the St. Petersburg population. *Russian Journal of Genetics*. 1995;31(4):447–452. (In Russ.)
40. Mandelshtam MJ, Lipovetskyi BM, Schwartzman AL, Gaitskhoki VS. A novel deletion in the low-density lipoprotein receptor gene in a patient with familial hypercholesterolemia from Petersburg. *Hum Mutat*. 1993;2(4):256–260. doi: 10.1002/humu.1380020404
41. Zakharova FM, Damgaard D, Mandelshtam MY, et al. 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
42. Komarova TYu, Korneva VA, Kuznetsova TYu, et al. Familial hypercholesterolemia mutations in Petrozavodsk: no similarity to St. Petersburg mutation spectrum. *BMC Med Genet*. 2013;14:128. doi: 10.1186/1471-2350-14-128
43. Korneva VA, Kuznetsova TYu, Bogoslovskaya TYu, et al. Cholesterol levels in genetically determined familial hypercholes-

- terolaemia in Russian Karelia. *Cholesterol*. 2017;2017:9375818. doi: 10.1155/2017/9375818
44. Vasilyev VB, Zakharova FM, Bogoslovskaya TYu, Mandelshtam MYu. Analysis of the low density lipoprotein receptor gene (*LDLR*) mutation spectrum in Russian familial hypercholesterolemia. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2022;26(3):319–326. EDN: HPHVJV doi: 10.18699/vjgb-22-38
 45. Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2009;81(9):23–28. EDN: KZRAHZ
 46. Malyshev PP, Meshkov AN, Kotova LA, Kukharchuk VV. Familial defect of apolipoprotein B-100: molecular disease basis and clinico-biochemical characteristics of the patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2007;6(6):40–45. EDN: IJWXGL
 47. Voevoda MI, Kulikov IV, Shakhtshneider EV, et al. The spectrum of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in the Russian population. *Russian Journal of Genetics*. 2008;44(10):1191–1194. EDN: LLCFYB doi: 10.1134/s1022795408100074
 48. Semenova AE, Sergienko IV, García-Giustiniani D, et al. Verification of underlying genetic cause in a cohort of Russian patients with familial hypercholesterolemia using targeted next generation sequencing. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020;7(2):16. doi: 10.3390/jcdd7020016
 49. Vasilyev V, Zakharova F, Bogoslovskaya T, Mandelshtam M. Familial hypercholesterolemia in Russia: Three decades of genetic studies. *Front Genet*. 2020;11:550591. doi: 10.3389/fgene.2020.550591
 50. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF study. *J Pers Med*. 2021;11(6):464. doi: 10.3390/jpm11060464
 51. Chakir Kh, Skobeleva NA, Shevtsov SP, et al. Two novel slavic point mutations in the low-density lipoprotein receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia from St. Petersburg, Russia. *Mol Genet Metab*. 1998;63(1):31–34. doi: 10.1006/mgme.1997.2614
 52. Mandelshtam M, Chakir K, Shevtsov S, et al. Prevalence of Lithuanian mutation among St. Petersburg Jews with familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat*. 1998;12(4):255–258. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1998)12:4<255::aid-humu6>3.0.co;2-e
 53. Patent RU 2022621118/18.05.2022. Bull. No. 5. Mandelstam MYu, Zakharova FM, Bogoslovskaya TYu, Vasilyev VB. List of mutations in the low-density lipoprotein receptor gene found in patients with familial hypercholesterolemia in Russia. (In Russ.) EDN: FFCVVP
 54. Patent RU 2022620667/29.03.2022. Bull. No. 4. Mandelshtam MYu, Zakharova FM, Bogoslovskaya TYu, Vasilyev VB. List of polymorphisms in the low-density lipoprotein receptor gene found in patients with familial hypercholesterolemia in Russia. (In Russ.) EDN: FULUHN
 55. El Khoury P, Elbitar S, Ghaleb Y, et al. PCSK9 Mutations in familial hypercholesterolemia: from a groundbreaking discovery to anti-PCSK9 therapies. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(12):49. doi: 10.1007/s11883-017-0684-8
 56. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9965):341–350. doi: 10.1016/s0140-6736(14)61374-x
 57. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of Alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(2):131–142. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.027
 58. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, et al. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: The ORION-2 pilot study. *Circulation*. 2020;141(22):1829–1831. doi: 10.1161/circulationaha.119.044431
 59. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of Bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022–1032. doi: 10.1056/nejmoa1803917
 60. Tibuakuu M, Blumenthal RS, Martin SS. *Bempedoic Acid for LDL-C lowering: what do we know?* [Internet]. American College of Cardiology; Aug 10, 2020. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/08/10/08/21/bempedoic-acid-for-ldl-c-lowering>. Accessed: 29 Feb 2024.
 61. Arca M, Minicocci I, Maranghi M. The angiopoietin-like protein 3: a hepatokine with expanding role in metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(4):313–320. doi: 10.1097/mol.0b013e3283630cf0
 62. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2220–2227. doi: 10.1056/nejmoa1002926
 63. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(3):211–221. doi: 10.1056/nejmoa1612790
 64. Stitzel NO, Khera AV, Wang X, et al. ANGPTL3 Deficiency and protection against coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(16):2054–2063. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.030
 65. Chilazi M, Sharma G, Blumenthal RS, Martin SS. Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) — a novel therapeutic target for treatment of hyperlipidemia [Internet]. *American College of Cardiology*; Jan 06, 2021. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/01/06/13/01/angiopoietin-like-3-angptl3>. Accessed: 29 Feb 2024.
 66. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483–492. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.859
 67. Konstantinov VO. *Familial hypercholesterolemia: Three “under” (understood, underdiagnosed, and undertreated) disease*. In: Cardiovascular Risk Factors in Pathology. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.93042
 68. Sadykova DI, Galimova LF. Familial hypercholesterolemia in children: clinic, diagnostics, treatment. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2017;62(5):119–123. EDN: XCWDXR doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-119-123
 69. Galimova LF, Sadykova DI, Slastnikova E., Usova NE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in children: cascade screening from theory to practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):191–196. EDN: VYMTKN doi: 10.15829/1728-8800-2020-2348
 70. Zakharova IN, Osmanov IM, Pshenichnikova II, et al. Hypercholesterolemia in children and adolescents: focus on the familial variant. *Medical council*. 2021;(17):294–299. EDN: AGKVPC doi: 10.21518/2079-701X-2021-17-294-299
 71. Yezhov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance

- (RENESSANS). *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(5):7–13. EDN: ZGREKR doi: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
72. Ezhov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, et al. Diagnosis and treatment of family hypercholesterolemia (russian guidelines). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(2):72–79. EDN: YKOSDZ doi: 10.20969/VSKM.2017.10(2).72-79
73. Pogoda T, Metelskaya V, Perova N, Limborska S. Detection of the apoB-3500 mutation in a Russian family with coronary heart disease. *Hum Hered*. 1998;48(5):291–292. doi: 10.1159/000022819
74. Krapivner SR, Malyshev PP, Poltaraus AB, et al. A case of familial hypercholesterolemia caused by a novel mutation D461Y in the low density lipoprotein receptor gene. *Kardiologiya*. 2001;41(1):92–94. EDN: MOTAFT
75. Shakhshneider EV, Makarenkova KV, Astrakova KS, et al. Targeted next-generation sequencing of PCSK9 gene in patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Kardiologiya*. 2017;57(6):46–51. EDN: YUEIUX doi: 10.18565/cardio.2017.6.46-51

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Фаина Михайловна Захарова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики.
ORCID: 0000-0002-9558-3979;
eLibrary SPIN: 9699-5744;
e-mail: fzakharova@mail.ru

Михаил Юрьевич Мандельштам — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной генетики.
ORCID: 0000-0002-7135-3239;
eLibrary SPIN: 1893-9417;
e-mail: amitinus@mail.ru

Татьяна Юрьевна Богословская — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела молекулярной генетики.
ORCID: 0000-0002-9480-1073;
eLibrary SPIN: 8406-6162;
e-mail: ktul7@yandex.ru

Вадим Борисович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом молекулярной генетики.
ORCID: 0000-0002-9707-262X;
eLibrary SPIN: 8298-1469;
e-mail: vadim@biokemis.ru

Faina M. Zakharova — Cand. Sci. (Biology), Senior Research Associate of Department of Molecular Genetics.
ORCID: 0000-0002-9558-3979;
eLibrary SPIN: 9699-5744;
e-mail: fzakharova@mail.ru

Michail Yu. Mandelshtam — Dr. Sci. (Biology), Leading Research Associate of Department of Molecular Genetics.
ORCID: 0000-0002-7135-3239;
eLibrary SPIN: 1893-9417;
e-mail: amitinus@mail.ru

Tatiana Yu. Bogoslovskaya — Cand. Sci. (Biology), Research Associate of Department of Molecular Genetics.
ORCID: 0000-0002-9480-1073;
eLibrary SPIN: 8406-6162;
e-mail: ktul7@yandex.ru

Vadim B. Vasilyev — MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Molecular Genetics.
ORCID: 0000-0002-9707-262X;
eLibrary SPIN: 8298-1469;
e-mail: vadim@biokemis.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Фаина Михайловна Захарова / Faina M. Zakharova

Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
E-mail: fzakharova@mail.ru