



Генетическая архитектура семейной гиперхолестеринемии на примере когорты жителей Санкт-Петербурга

Мирошникова В. В.^{1,2}, Изюмченко А. Д.^{1,2}, Музалевская М. В.^{3,4}, Легостаева К. В.², Грунина М. Н.^{1,2}, Драчева К. В.¹, Уразгильдеева С. А.^{3,4,5}, Беркович О. А.², Баранова Е. И.², Глотов О. С.⁶, Куликов А. Н.², Гуревич В. С.^{3,4,7}, Пчелина С. Н.^{1,2}

Цель. Определение частоты патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), с оценкой доли полигенной СГХС согласно шкале генетического риска (ШГР) 6-SNP среди пациентов с диагнозом возможная/вероятная/определенная СГХС в Санкт-Петербурге.

Материал и методы. В рамках исследования была проведена апробация гибридной таргетной панели для генодиагностики наследственных дислипидемий, включающей расширенный список генов, ассоциированных с моногенными дислипидемиями, и ряд однонуклеотидных вариантов, связанных с полигенной гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистым риском. Генетическое тестирование было выполнено для 125 пациентов.

Результаты. Всего выявлено 26 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *LDLR* у 38 пациентов, 6 вариантов неопределенного клинического значения в гене *LDLR* у 7 пациентов, патогенный вариант в гене *APOB* c.10580G>A p.Arg3527Gln выявлен у 6 пациентов. Наибольшая выявляемость причинных генетических вариантов (66,7%) была отмечена, как и ожидалось, в подгруппе пациентов с определенной СГХС. В подгруппах с диагнозом возможная и вероятная СГХС преобладали пациенты с высоким полигенным риском развития гиперхолестеринемии.

Заключение. Использование расширенной NGS панели, включающей гены наследственных дислипидемий, а также локусы для расчета ШГР, может быть критически важным для проведения дифференциальной диагностики, определения этиологии гиперхолестеринемии и для персонализации подходов к лечению.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, полигенная гиперхолестеринемия, дислипидемия, таргетное секвенирование, шкала генетического риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", Гатчина; ²ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ "Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства", Санкт-Петербург; ⁴Научно-клинический и образовательный центр "Кардиология" Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург; ⁵Курортная кардиологическая клиника "Чёрная речка", Санкт-Петербург; ⁶ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург; ⁷ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Мирошникова В. В. * — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека отделения молекулярной и радиационной биофизики; зав. лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0003-3160-2314, Изюмченко А. Д. — аспирант отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики человека отделения молекулярной и радиационной биофизики, ORCID: 0000-0003-2919-1878, Музалевская М. В. — врач-кардиолог; аспирант, ORCID: 0000-0002-7954-8567, Легостаева К. В. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, врач-терапевт терапевтического отделения № 3, ORCID: 0000-0002-7006-0215, Грунина М. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики; м.н.с. отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0002-1186-1303, Драчева К. В. — к.б.н., м.н.с. отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0002-6972-7924, Уразгильдеева С. А. — д.м.н., в.н.с. Научно-клинического отдела атеросклероза (Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена); консультант-кардиолог Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена; руководитель центра липидологии клиники, ORCID: 0000-0003-3046-372X, Беркович О. А. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, зав. лабораторией ишемической болезни сердца института сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5358-5968, Баранова Е. И. — д.м.н.; профессор кафедры терапии факультетской с курсом кардиологии, эндокринологии и функциональной диагностики с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-8788-0076, Глотов О. С. — д.б.н., зав. отделом экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга, ORCID: 0000-0002-0091-2224, Куликов А. Н. — д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с клиникой им. акад. М. Д. Тушинского, зав. кафедрой функциональной диагностики, директор научно-клинического исследовательского центра, ORCID: 0000-0002-4544-2967, Гуревич В. С. — д.м.н., профессор, руководитель Научно-клинического отдела атеросклероза; профессор кафедры госпитальной терапии, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, вице-президент Национального Общества по изучению Атеросклероза, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Пчелина С. Н. — д.б.н., зав. лабораторией молекулярной генетики человека Отделения молекулярной и радиационной биофизики; руководитель отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий, ORCID: 0000-0001-7431-6014.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mutantropol@mail.ru

СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска, GWAS — полно-геномный анализ ассоциаций, NGS — секвенирование нового поколения.

Рукопись получена 18.06.2025

Рецензия получена 22.08.2025

Принята к публикации 29.08.2025



Для цитирования: Мирошникова В. В., Изюмченко А. Д., Музалевская М. В., Легостаева К. В., Грунина М. Н., Драчева К. В., Уразгильдеева С. А., Беркович О. А., Баранова Е. И., Глотов О. С., Куликов А. Н., Гуревич В. С., Пчелина С. Н. Генетическая архитектура семейной гиперхолестеринемии на примере когорты жителей Санкт-Петербурга. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(10):6432. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6432. EDN: MCOSAZ

Genetic architecture of familial hypercholesterolemia: a cohort of St. Petersburg residents

Miroshnikova V. V.^{1,2}, Izyumchenko A. D.^{1,2}, Muzalevskaya M. V.^{3,4}, Legostaeva K. V.², Grunina M. N.^{1,2}, Dracheva K. V.¹, Urazgildeeva S. A.^{3,4,5}, Berkovich O. A.², Baranova E. I.², Glotov O. S.⁶, Kulikov A. N.², Gurevich V. S.^{3,4,7}, Pchelina S. N.^{1,2}

Aim. To determine the frequency of pathogenic and likely pathogenic variants associated with familial hypercholesterolemia (FH) with assessment of the proportion of polygenic FH according to the 6-SNP genetic risk score (GRS) among patients diagnosed with possible/probable/definite FH in St. Petersburg.

Material and methods. This study tested a hybrid targeted panel for gene diagnostics of hereditary dyslipidemias, including an expanded list of genes associated with monogenic dyslipidemias and a number of single-nucleotide variants associated with polygenic hypercholesterolemia and cardiovascular risk. Genetic testing was performed on 125 patients.

Results. A total of 26 pathogenic and likely pathogenic variants in the *LDLR* gene were identified in 38 patients, while 6 variants of uncertain clinical significance in the *LDLR* gene — in 7 patients, and a pathogenic variant 10580G>A (p.Arg3527G) in the *APOB* gene — in 6 patients. The highest detection rate of causal genetic variants (66,7%) was observed, as expected, in the subgroup of patients with definite FH. Patients with a high polygenic risk of hypercholesterolemia predominated in the subgroups diagnosed with possible and probable FH.

Conclusion. The use of an expanded next-generation sequencing (NGS) panel, including genes for hereditary dyslipidemias, as well as loci for calculating the GRS, may be critical for differential diagnosis, determining the etiology of hypercholesterolemia, and personalizing treatment approaches.

Keywords: familial hypercholesterolemia, polygenic hypercholesterolemia, dyslipidemia, targeted sequencing, genetic risk score.

Relationships and Activities: none.

¹National Research Center "Kurchatov Institute", Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, Gatchina; ²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; ³Sokolov North-West District Research and Clinical Center, Saint Petersburg; ⁴Cardiology Research Clinical and Educational Center, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; ⁵Chernaya Rechka Resort Cardiology Clinic, Saint Petersburg; ⁶Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg; ⁷Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

Miroshnikova V. V.* ORCID: 0000-0003-3160-2314, Izyumchenko A. D. ORCID: 0000-0003-2919-1878, Muzalevskaya M. V. ORCID: 0000-0002-7954-8567, Legostaeva K. V. ORCID: 0000-0002-7006-0215, Grunina M. N. ORCID: 0000-0002-1186-1303, Dracheva K. V. ORCID: 0000-0002-6972-7924, Urazgildeeva S. A. ORCID: 0000-0003-3046-372X, Berkovich O. A. ORCID: 0000-0002-5358-5968, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Glotov O. S. ORCID: 0000-0002-0091-2224, Kulikov A. N. ORCID: 0000-0002-4544-2967, Gurevich V. S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Pchelina S. N. ORCID: 0000-0001-7431-6014.

*Corresponding author: mutantropol@mail.ru

Received: 18.06.2025 **Revision Received:** 22.08.2025 **Accepted:** 29.08.2025

For citation: Miroshnikova V. V., Izyumchenko A. D., Muzalevskaya M. V., Legostaeva K. V., Grunina M. N., Dracheva K. V., Urazgildeeva S. A., Berkovich O. A., Baranova E. I., Glotov O. S., Kulikov A. N., Gurevich V. S., Pchelina S. N. Genetic architecture of familial hypercholesterolemia: a cohort of St. Petersburg residents. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(10):6432. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6432. EDN: MCOSAZ

Ключевые моменты

- У пациентов с возможной и вероятной семейной гиперхолестеринемией существенный вклад вносит полигенная гиперхолестеринемия (до 35,1% для примененной шкалы генетического риска (ШГР)).
- Расширенная NGS панель, включающая гены наследственных дислипидемий, а также локусы для расчета ШГР, может эффективно применяться для проведения дифференциальной диагностики, определения этиологии гиперхолестеринемии и для персонализации подходов к лечению.

Key messages

- In patients with possible and probable familial hypercholesterolemia, polygenic hypercholesterolemia makes a significant contribution (up to 35,1% for the applied genetic risk score (GRS)).
- The expanded NGS panel, which includes the genes of hereditary dyslipidemia, as well as loci for calculating GRS, can be effectively used for differential diagnosis, determining the etiology of hypercholesterolemia, and for personalizing treatment approaches.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространенное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) плазмы крови и высоким риском раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Распространенность гетерозиготной СГХС в разных регионах России составляет от 1:108 до 1:173 [1]. В то же время 90% случаев СГХС как в мире, так и в России остаются недиагностированными,

что подчеркивает необходимость внедрения эффективных программ скрининга СГХС [2].

Моногенные формы СГХС, как правило, обусловлены мутациями в генах рецептора ЛНП — *LDLR* (90%), аполипопротеина В — *APOB* (5-10%), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 — *PCSK9* (<1%) [3, 4]. Генетическое тестирование СГХС дает возможность провести уточненную стратификацию сердечно-сосудистого риска: наличие патогенных вариантов увеличивает риск ишемической болезни сердца в 22 раза в популяции, а среди лиц с одинаковыми значениями ХС-ЛНП при выявлении

Таблица 1

Характеристики группы пациентов с СГХС

	Общая выборка (N=125)	Подгруппа с возможной СГХС (N=37)	Подгруппа с вероятной СГХС (N=28)	Подгруппа с определенной СГХС (N=60)
Средний возраст, лет	51±14	51±12	55±13	49±15
Пол (М/Ж)	54/71	23/14	13/15	18/42
Максимальная концентрация ОХС плазмы крови, ммоль/л	10,5±2,6	9,7±2,5	9,9±2,9	10,9±2,5
Концентрация ОХС плазмы крови, ммоль/л	7,7±2,8	7,0±2,4	7,4±2,4	8,5±3,1
Концентрация ХС-ЛНП, ммоль/л	5,3±2,4	4,4±1,6	5,1±2,2	6,2±2,8
Ксантомы, n (%)	59 (47%)	2 (5%)	9 (32%)	48 (86%)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	72 (58%)	19 (51%)	15 (54%)	39 (65%)

Сокращения: ОХС — общий холестерин плазмы крови, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

патогенных вариантов риск повышается в 3 раза [2]. При этом тип патогенного генетического варианта является независимым предиктором недостижения целевых значений ХС-ЛНП [2]. Вероятность выявления генетической причины заболевания тем выше, чем более выражена клиническая картина (повышение уровня ХС-ЛНП, ксантоматоз, семейный анамнез), и у лиц с диагнозом "определенная СГХС" (>8 баллов по голландским диагностическим критериям) составляет 50-80% [5, 6]. Так, в нашем предыдущем исследовании у пациентов с СГХС выявляемость составила 58% [7]. Секвенирование нового поколения (NGS) является основным подходом генетической диагностики СГХС, поскольку позволяет включить в анализ кодирующие области всех генов, при этом кроме канонических генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, международным консорциумом в настоящее время рекомендовано исследовать гены фенкопий СГХС (*APOE* (аполипопротеин Е), *LDLRAP1* (адапторный белок для рецептора ЛНП), *LIPA* (лизосомальная кислая липаза), *ABCG5* и *ABCG8* (транспортеры стеролов)), для которых существуют отдельные терапевтические подходы [2, 4, 5]. В частности, нами и другими авторами в России недавно было описано несколько случаев ситостеролемии, связанной с патогенными вариантами в генах *ABCG5*, *ABCG8* и имеющей клиническую картину схожую с СГХС [8].

Важно отметить, что у пациентов с предполагаемым диагнозом СГХС, у которых не удается обнаружить патогенные варианты в вышеперечисленных генах, заболевание может иметь полигенную природу [4]. Потому одним из востребованных подходов к увеличению предсказательной ценности генетического тестирования при СГХС является разработка шкал генетического риска (ШГР) на основе данных исследований по полно-геномному анализу ассоциаций (GWAS), которые могли бы учитывать суммарный вклад рискованных и протективных аллелей в генах, связанных с липидным обменом [9, 10]. Таким образом ШГР может использоваться для прогнози-

рования индивидуального риска развития заболевания [11]. Проведение такого генетического тестирования на текущий момент не входит в клинические рекомендации, однако для полигенной гиперхолестеринемии были предложены различные варианты ШГР [9]. Наиболее часто используемой на данный момент является ШГР 6-SNP, включающая 6 полиморфных генетических вариантов, ассоциированных с уровнем ХС-ЛНП (rs629301 (*CELSR2/SORT1*), rs1367117 (*APOB*), rs4299376 (*ABCG5/8*), rs6511720 (*LDLR*), rs7412 и rs429358 (*APOE*)), продемонстрировавшая свою эффективность на нескольких европейских популяциях [12]. Как правило, ШГР помогает объяснить в среднем 20% всех случаев, когда не удастся выявить патогенные варианты в генах СГХС [4, 5]. В целом, опыт ведущих лабораторий, разрабатывающих решения для диагностики СГХС и других наследственных дислипидемий, показывает целесообразность учета маркеров полигенной СГХС в дизайне таргетной панели [4].

Нами была разработана таргетная панель, включающая расширенный список генов, ассоциированных с моногенными дислипидемиями, и ряд однонуклеотидных вариантов, связанных с полигенной гиперхолестеринемией и сердечно-сосудистым риском по данным GWAS. Цель настоящего исследования — определить частоту патогенных и вероятно патогенных вариантов, ассоциированных с СГХС, наряду с оценкой доли полигенной СГХС согласно ШГР 6-SNP среди пациентов с диагнозом возможная/вероятная/определенная СГХС в Санкт-Петербурге.

Материал и методы

В исследование было включено 125 пациентов с диагнозом возможная/вероятная/определенная СГХС, которые наблюдались в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова или Центре атеросклероза и нарушений липидного обмена на базе ФГБУ "СЗОНКЦ им. Л. Г. Соколова ФМБА" (табл. 1). Диагноз СГХС устанавливался на основании Голландских диагностических критериев [2]. Всем пациентам была проведена генетиче-

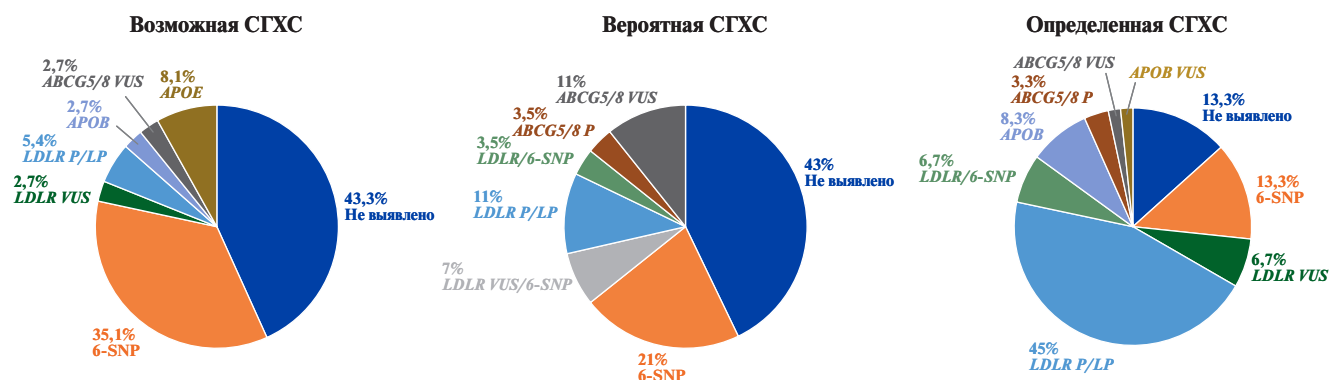


Рис. 1. Распределение генетических вариантов и доля пациентов с высоким полигенным риском в зависимости от клинического диагноза СГХС.

Сокращения: СГХС — семейная гиперхолестеринемия, P — патогенный, LP — вероятно патогенный, VUS — вариант неопределенного клинического значения, 6-SNP — высокий полигенный риск по ШГР 6-SNP.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ская диагностика СГХС. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Исследование было одобрено Локальными этическими комитетами ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова. До включения в исследование у участников было получено письменное информированное согласие.

Генетическая диагностика проводилась в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови фенол-хлороформным методом. Библиотеки готовили с использованием набора реагентов Prep&Seq (Parseq Lab Co, Россия) и панели "Дислипидемия и риск ССЗ", включающей кодирующие регионы следующих генов: *ABCA1*, *ABCG1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *ANGPTL3*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *APOE*, *CETP*, *CREB3L3*, *GCK*, *CYP27A1*, *CYP7A1*, *GPD1*, *GPIHBP1*, *HNFA1*, *LCAT*, *LDLR*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *LIPC*, *LIPG*, *LMF1*, *LPL*, *LRP6*, *MTTP*, *MYLIP*, *NPC1L1*, *PCSK9*, *PNPLA5*, *SAR1B*, *SCARB1*, *SORT1*, *STAP1*, *TTR*, а также полиморфные маркеры rs629301, rs1367117, rs4299376, rs6511720, rs7412, rs429358 (VariFind LM assay IL-v1.1.1, Parseq Lab Co, Россия). Контроль качества библиотек был проведен с помощью Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent, США) и Qubit (Thermo Fisher Scientific, США). Секвенирование проводили в режиме парных ридов 2*150 на секвенаторе MiSeq (Illumina, США). Данные секвенирования были обработаны автоматизированной программой Seq&Go Software (Parseq Lab Co, Россия). Выявленные генетические варианты были проаннотированы и описаны согласно рекомендациям the Human Genome Variation Society (HGVS) (www.hgvs.org). Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов нуклеотидных последовательностей использованы базы данных OMIM, gnomAD, ClinVar, HGMD, LOVD и литературные данные. Оценка клинической значимости (патогенности) выявленных ва-

риантов проводилась на основании российских рекомендаций для интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования, а также рекомендаций ACMG2015. Верификация всех выявленных вариантов проводилась методом Сэнгера на секвенаторе Нанофор-05 (Синтол, Россия) с использованием набора реагентов BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США), результаты анализировали с помощью программного обеспечения Mutation Surveyor (Soft Genetics, США). Значение ШГР 6-SNP рассчитывалось по взвешенной сумме рисков аллелей, как описано ранее [12].

Результаты

На рисунке 1 представлены результаты распределения выявленных генетических факторов в зависимости от клинического диагноза пациентов (возможная/вероятная/определенная СГХС). Наибольшая выявляемость причинных генетических вариантов (66,7%) была отмечена, как и ожидалось, в подгруппе пациентов с определенной СГХС. В подгруппе с диагнозом возможная СГХС преобладали пациенты без патогенных генетических вариантов, но с высоким полигенным риском развития гиперхолестеринемии. В качестве критерия высокого полигенного риска принимали значения $\geq 0,79$, что соответствует 80% перцентилю, ранее рассчитанному для российской популяции [13]. Средние значения ШГР 6-SNP между исследуемыми группами не различались (0,73 (-0,22-0,93) для возможной, 0,73 (0,21-1,10) для вероятной, 0,73 (0,15-1,00) для определенной СГХС, $p > 0,05$).

Список всех выявленных патогенных/вероятно патогенных вариантов, а также вариантов неопределенного клинического значения, представлен в таблице 2. Чаще всего у пациентов с СГХС выявляли варианты в гене *LDLR* (82,6% от всех выявленных патогенных и вероятно патогенных вариантов), в т.ч. в настоящей работе были обнаружены новые не описанные ранее варианты (табл. 2).

Таблица 2

Список выявленных вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *ABCG5/8*

Количество пациентов	Геномная координата (GRCh38)	Замена в транскрипте и в белке	dbSNP ID	Clinvar ID	Патогенность
Варианты в гене <i>LDLR</i>					
1	chr19: 11100252	c.97C>T p.Gln33Ter	rs121908024	3683	патогенный
1	chr19: 11100255	c.100T>G p.Cys34Gly	rs879254405	251018	патогенный
1	chr19: 11100347	c.190+2T>C	новый	–	неопределенного значения
1	chr19: 11102732	c.259T>G p.Trp87Gly	rs121908025	3685	патогенный
1	chr19: 11102774	c.301G>A p.Glu101Lys	rs144172724	161266	патогенный
1	chr19: 11102787	c.313+1G>A	rs112029328	3736	патогенный
1	chr19: 11102788	c.313+2T>G	новый	–	неопределенного значения
1	chr19: 11105334	c.428G>T p.Cys143Phe	rs879254522	523723	вероятно патогенный
1	chr19: 11105337	c.433_434dupG (p.Val145Glyfs*35)	rs2077271255	870320	патогенный
1	chr19: 11105439	c.533A>C p.Asp178Ala	новый	–	вероятно патогенный
2	chr19: 11105557	c.651delTGG p.Gly219del	rs121908027	226329	патогенный
1	chr19: 11106638	c.768C>A p.Asp256Glu	rs879254671	438322	вероятно патогенный
1	chr19: 11106666	c.796G>A p.Asp266Asn	rs875989907	226334	патогенный
1	chr19: 11106668	c.798T>A p.Asp266Glu	rs139043155	161287	патогенный
1	chr19: 11106680	c.810C>A p.Cys270Ter	rs773328511	251465	патогенный
1	chr19: 11107461	c.887G>A p.Cys296Tyr	rs879254707	251502	вероятно патогенный
1	chr19: 11107462	c.888C>A p.Cys296Ter	rs879254708	251504	патогенный
4	chr19: 11110697	c.986G>A p.Cys329Tyr	rs761954844	226344	патогенный
3	chr19: 11110759	c.1048C>T p.Arg350Ter	rs769737896	226342	патогенный
1	chr19: 11111639	c.1186G>C p.Gly396Arg	rs879254820	870321	неопределенного значения
1	chr19: 11113268	c.1187-10G>A	rs765696008	588170	патогенный
4	chr19: 11113293	c.1202T>A p.Leu401His	rs121908038	3735	вероятно патогенный
1	chr19: 11113542	c.1366C>T p.Leu456Phe	rs761004553	926526	вероятно патогенный*
1	chr19: 11113652-11113653	c.1478_1479delCT p.(Ser493Cysfs*42)	rs869025453	222688	патогенный
1	chr19: 11116873	c.1720C>T p.Arg574Cys	rs185098634	183123	неопределенного значения
1	chr19: 11116886	c.1732G>T p.Val578Phe	rs1301458707	1321219	неопределенного значения
3	chr19: 11116928	c.1775G>A p.Gly592Glu	rs137929307	161271	вероятно патогенный
1	chr19: 11120412	c.2030G>A p.Cys677Tyr	rs875989938	252178	вероятно патогенный
1	chr19: 11120436	c.2054C>T p.Pro685Leu	rs28942084	3702	патогенный

Таблица 2. Продолжение

Количество пациентов	Геномная координата (GRCh38)	Замена в транскрипте и в белке	dbSNP ID	Clinvar ID	Патогенность
1	chr19: 11123263	c.2230C>T p.Arg744Ter	rs200793488	430795	патогенный
1	chr19: 11128085	c.2389G>A p.Val797Met	rs750518671	226393	вероятно патогенный
2	chr19: 11128090	c.2389+5G>C	rs879255191	661713	неопределенного значения
1	chr19: 11129518	c.2395del p.Leu799SerfsTer130	новый	–	патогенный
Варианты в гене <i>APOB</i>					
6	chr2: 21006288	c.10580G>A p.Arg3527Gln	rs5742904	17890	вероятно патогенный
1	chr2: 21001940- 21001942	c.13477delCAG p.Gln4494del	rs562574661	265896	неопределенного значения
Варианты в гене <i>ABCG5</i>					
1	chr2: 43822924	c.1336C>T p.Arg446Ter	rs199689137	30485	патогенный
1	chr2: 43828024	c.593G>A p.Arg198Gln	rs141828689	284636	неопределенного значения
Варианты в гене <i>ABCG8</i>					
3	chr2: 43872094	c.1083G>A p.Trp361Ter	rs137852987	4967	патогенный
1	chr2: 43852376	c.584T>A p.Leu195Gln	rs1167870780	2203056	неопределенного значения
1	chr2: 43875362	c.1705T>C p.Ser569Pro	rs776335488	2739113	неопределенного значения
1	chr2: 43877641	c.1837T>C p.Tyr613His	rs189249032	288712	неопределенного значения
1	chr2: 43877815	c.1924G>A p.Ala642Thr	rs113005049	288467	неопределенного значения

Примечание: * — данный вариант можно считать вероятно патогенным (PM1 PM5 PP1 PP3).

Наиболее частый патогенный вариант в гене *APOB* c.10580G>A p.Arg3527Gln был выявлен у 6 пациентов (5%). Дисбеталипопротеинемия выявлена у 3 пациентов. Также было выявлено 4 гетерозиготных носителя патогенных вариантов (один из них носитель генотипа e2e2 гена *APOE*) и 5 носителей вариантов неопределенного клинического значения в генах *ABCG5/ABCG8* (табл. 2). У одного из пациентов без патогенных вариантов в основных генах СГХС были выявлены 2 редких варианта в гене *LDLRAP1*: rs386629678 chr1:25563141_25563142delinsCA c.604_605delinsCA p.Ser202His, частота неизвестна; rs147242385 chr1:25566914C>T c.849C>T p.Tyr283=, частота 0,000055).

Обсуждение

Генетическая диагностика СГХС в настоящее время представляет определенные проблемы, т.к. не у всех пациентов с гиперхолестеринемией и ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний удастся установить причину заболевания. Увеличению ценности генетического тестирования должно способствовать использование расширенных панелей для дифференциальной диагностики других дислипидемий, сход-

ных по клиническим проявлениям с СГХС, развитие подходов к оценке полигенного риска заболевания, а также обследование семей и реклассификация вариантов неизвестного клинического значения.

В настоящей работе мы показываем эффективность применения новой диагностической NGS панели, которая позволяет проводить не только генодиагностику моногенной дислипидемии, включая рекомендованные гены, ассоциированные с СГХС и ее фенотипами [2, 4], но и вычислить значение наиболее используемой сегодня ШГР 6-SNP на основании носительства шести вариантов в генах липидного обмена *LDLR*, *APOB*, *APOE*, *ABCG5/8* и *SORT1* [5, 6, 11].

Ранее при использовании предложенной NGS панели для дифференциальной диагностики дислипидемий, нами был описан клинический случай сидостеролемии, обусловленной биаллельным носительством патогенных вариантов в гене *ABCG8* [8]. В настоящем исследовании мы выявили четырех носителей патогенных вариантов в генах *ABCG5* и *ABCG8*. Следует отметить, что вклад гетерозиготного носительства патогенных вариантов в генах *ABCG5* и *ABCG8* в развитие СГХС остается дискуссионным. Тем не менее варианты в этих генах могут предрасполагать к раз-

виту полигенной СГХС, и, основываясь на результатах GWAS исследований, полиморфный вариант rs4299376 *ABCG5/ABCG8* был включен в ШГР 6-SNP. Транспортёры стеролов *ABCG5* и *ABCG8* с тканеспецифичной экспрессией в печени и кишечнике участвуют в регуляции всасывания холестерина в кишечнике и выведении его через желчь. Среди атерогенных дислипидемий можно также выделить семейную дисбеталипопротеинемию, частота которой, вероятно, недооценена и по последним данным составляет 0,5–0,8% (1 на 118–184) в европейском регионе России [13]. В нашем исследовании выявлены 2 пациента с генотипом *e2e2* и один пациент с вариантом p.Arg154Cys в гене *APOE*. Выявление таких вариантов позволило своевременно инициировать патогенетическое лечение пациентов с использованием эзетимиба в случае ситостеролемии, комбинации статинов и фенофибрата — для пациентов с дисбеталипопротеинемией.

В нашем исследовании варианты в канонических сайтах сплайсинга составили 3,4%, в основном все они были ранее описаны у российских пациентов с СГХС [3, 14]. Выявленный нами новый вариант с.190+2T>C расположен в донорном сайте интрона 2, ранее описанные варианты в данном сайте с.190+1G>A, с.190+2T>G и 190+4A>T классифицированы как вероятно патогенные. Патогенные и вероятно патогенные варианты нарушения сплайсинга мРНК могут составлять по разным оценкам от 9% до 25% от всех мутаций, однако для доказательства их патогенности требуются дополнительные исследования [14].

В целом ~47% вариантов классифицируются как варианты неопределенного клинического значения, из-за отсутствия достаточных доказательств их связи с заболеванием/фенотипом, отсутствия функциональных исследований, а некоторые варианты были описаны только единожды [2]. Реклассификация вариантов неопределенного клинического значения имеет важное значение. Как показывает практика, в случае генов *APOB* и *PCSK9* такие варианты в большинстве случаев не влияют на функцию рецептора ЛНП и маловероятно вызывают заболевание. В то же время ~50% вариантов неопределенного клинического значения в гене *LDLR* впоследствии переклассифицируются в патогенные и вероятно патогенные при появлении новых данных [5]. В настоящее время для оценки патогенности также можно воспользоваться данными, полученными в результате моделирования молекулярной структуры белка рецептора ЛНП [15]. Так, например, нами выявлен семейный случай СГХС, ассоциированный с вариантом неопределенного клинического значения с.1366C>T p.Leu456Phe в гене *LDLR*. По данным моделирования *in silico* данная аминокислотная замена приводит к нарушению структуры и функции рецептора ЛНП [15].

В настоящем исследовании патогенные и вероятно патогенные варианты закономерно класте-

ризуются в подгруппе пациентов с определенной СГХС (рис. 1), для которых характерно более значимое повышение уровня ХС-ЛНП и более выраженная клиническая картина, а пациенты с высоким значением полигенного риска преобладают в подгруппе в возможной СГХС, предполагая больший вклад полигенного компонента. Аналогичные результаты были получены в работе Rieck L, et al., основным драйвером развития заболевания у пациентов с определенной СГХС являются патогенные и вероятно патогенные генетические варианты [6]. Несмотря на то, что полигенный фон может модулировать пенетрантность моногенных вариантов, в этой области требуются дальнейшие исследования [2, 12]. Следует отметить, что предложенные в настоящее время ШГР обладают ограниченной клинической эффективностью по следующим причинам: 1) небольшой размер первоначальных исследований GWAS, что повлияло на точность оценки влияния отдельных вариантов на риск заболевания; 2) ограниченные вычислительные методы для создания ШГР; 3) отсутствие больших наборов данных, необходимых для тестирования и валидации ШГР; 4) необходимость учитывать популяционные особенности [9, 10]. По результатам исследований, проведенных в последнее время, рядом авторов было высказано предположение, что редкие рисковые аллели кластеризуются внутри семей, однако в настоящее время такие данные немногочисленны ввиду сложности получения биоматериала в обширных родословных [6, 10]. Таким образом, будущие исследования должны оценить прогностическую значимость различных ШГР, учитывающих как частые полиморфные варианты, так и редкие варианты, для оценки риска развития дислипидемии и сердечно-сосудистых осложнений.

Ограничения исследования. Небольшой размер выборки и, поскольку пациенты набирались в специализированных центрах, превалирование в выборке пациентов с диагнозом "определенная СГХС", использование ШГР с небольшим набором вариантов нуклеотидной последовательности.

Заключение

Использование расширенной NGS панели, включающей гены наследственных дислипидемий, а также локусы для расчета ШГР, может быть критически важным как для проведения дифференциальной диагностики, так и для выявления групп с полигенной природой гиперхолестеринемии. Данный подход имеет ключевое значение для определения этиологии гиперхолестеринемии, а кроме того, может быть использован для персонализации подходов к лечению, т.е. для выбора препаратов и усиленного контроля дозирования, а также как основание для ранней профилактики.

Следует, однако, отметить, что в настоящее время полигенная оценка риска пока ещё не является надежным инструментом клинической практики. Дальнейшие исследования позволят предложить использование ШГР для скрининга общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и, возможно, пре-

доставят дополнительную информацию для пациентов с высоким риском с известной моногенной причиной.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- 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. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(6):662-80. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.044.
- Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The LDLR, APOB, and PCSK9 variants of index patients with familial hypercholesterolemia in Russia. *Genes*. 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
- Miroshnikova VV, Pchelina SN, Donnikov MYu, et al. The NGS panel for genetic testing in cardiology: from the evaluation of disease risk to pharmacogenetics. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2023;(1):7-19. (In Russ.) Мирошникова В.В., Пчелина С.Н., Донников М.Ю. и др. Генетическое тестирование в кардиологии с помощью NGS панели: от оценки риска заболевания до фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2023;(1):7-19. doi:10.37489/2588-0527-2023-1-7-19.
- Medeiros AM, Alves AC, Miranda B, et al. Unraveling the genetic background of individuals with a clinical familial hypercholesterolemia phenotype. *Journal of Lipid Research*. 2024;65(2):100490. doi:10.1016/j.jlr.2023.100490.
- Rieck L, Bardey F, Grenkowitz T, et al. Mutation spectrum and polygenic score in German patients with familial hypercholesterolemia. *Clinical genetics*. 2020;98(5):457-67. doi:10.1111/cge.13826.
- 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. *Biomedical Reports*. 2021;14(1):15. doi:10.3892/br.2020.1391.
- Miroshnikova VV, Vasiliev PA, Linkova SV, et al. Pediatric Patients with Sitosterolemia: Next-Generation Sequencing and Biochemical Examination in Clinical Practice. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(10):1492. doi:10.3390/jpm13101492.
- Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452. EDN: EUDWYG.
- Khera AV, Chaffin M, Aragamet KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nature genetics*. 2018;50(9):1219-24. doi:10.1038/s41588-018-0183-z.
- Meshkov AN, Kiseleva AV, Ershova AI, et al. ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. (In Russ.) Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И. и др. Варианты генов ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN: FAKGMM.
- Futema M, Shah S, Cooper JA, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clinical chemistry*. 2015;61(1):231-8. doi:10.1373/clinchem.2014.231365.
- Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Clinical and biochemical features of atherogenic hyperlipidemias with different genetic basis: A comprehensive comparative study. *Plos one*. 2024;19(12): e0315693. doi:10.1371/journal.pone.0315693.
- Vasilyev V, Zakharova F, Bogoslovskaya T, Mandelshtam M. Familial hypercholesterolemia in Russia: three decades of genetic studies. *Frontiers in genetics*. 2020;11:550591. doi:10.3389/fgene.2020.550591.
- Guo J, Gao Y, Li X, et al. Systematic prediction of familial hypercholesterolemia caused by low-density lipoprotein receptor missense mutations. *Atherosclerosis*. 2019;281:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.003.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский институт", мкр. Орлова роша, д. 1, Гатчина, 188300, Россия; ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ФГБУ "Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства", проспект Культуры, д. 4, Санкт-Петербург, Россия; Научно-клинический и образовательный центр "Кардиология" Санкт-Петербургского государственного университета, проспект Динамо, д. 3, Санкт-Петербург, 197110, Россия; Курортная кардиологическая клиника "Чёрная речка", Приморское шоссе, д. 648, пос. Молодежное, Санкт-Петербург, 197729, Россия; ФГБУ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, ул. Профессора Попова, д. 9, литера А, Санкт-Петербург, 197022, Россия; ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, г. Санкт-Петербург, 191015, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Research Center "Kurchatov Institute", Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute, Orlova Grove, 1, Gatchina, 188300, Russia; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Lva Tolstogo str., 6-8, Saint Petersburg, 197022, Russia; Sokolov North-West District Research and Clinical Center, Kultury Avenue, 4, Saint Petersburg, Russia; Cardiology Research, Clinical and Educational Center, Saint Petersburg State University, Dynamo Avenue, 3, Saint Petersburg, 197110, Russia; Chernaya Rechka Resort Cardiology Clinic, Primorskoe highway, 648, village Molodezhnoe, Saint Petersburg, 197729, Russia; Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Professora Popova str., 9, letter A, Saint Petersburg, 197022, Russia; Mechnikov North-West State Medical University, Kirochnaya str., 41, St. Petersburg, 191015, Russia.