

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.21:616.153.922-008.61



Варианты неопределенной клинической значимости в генетической диагностике гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

**В. В. Бакалейко, Е. И. Усова, О. В. Реутова,
М. И. Кривошеина, А. А. Костарева, А. С. Алиева**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Усова Елена Ивановна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
10.08.24 и принята к печати 27.11.24.*

Резюме

Актуальность. Изучение генетического профиля пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и их фенотипических характеристик способствует более глубокому пониманию патогенеза заболевания. **Цель исследования** — оценка генетического профиля пациентов с тяжелым фенотипом СГХС и изучение фенотипа пациентов с вариантами неопределенной клинической значимости. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты старше 18 лет с ≥ 7 баллами по шкале голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinical Network Criteria — DLCN) из регистра Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Проведен сбор клинико-анамнестических данных, выполнено молекулярно-генетическое тестирование на выявление вариантов в генах-кандидатах, ответственных за развитие СГХС. **Результаты.** В ходе молекулярно-генетического исследования 127 пациентов (средний возраст $45,2 \pm 12,8$ года, 61,6 % женщин) у 61,4 % выявлен положительный результат генотипирования по генам СГХС с преимущественным наличием патогенных вариантов в гене LDLR (90,6 %) и наиболее часто идентифицируемым вероятно патогенным вариантом с.1202T>A p.Leu401His. Среди носителей вариантов неопределенной клинической значимости, доля которых от общего числа пациентов равна 18,1 %, ксантомы сухожилий выявлены у 6,7 %, липоидная дуга роговицы — у 20,0 %. Средний уровень холестерина липопротеинов низкой плотности до начала лечения составил $7,7 \pm 1,7$ ммоль/л. Варианты неопределенной клинической значимости верифицированы преимущественно в генах LDLR (35,9 %) и APOB (28,2 %). 3 пациента из исследуемой выборки являлись носителями вариантов в двух генах СГХС: с.*653G>A в LDLR и с.11788+16C>T в APOB; с.1465T>A в LDLR и с.*25C>T в APOE; с.817+6C>T в LDLR и с.2068-4T>A в APOB. **Заключение.** Генетический профиль пациентов с СГХС представлен различными вариантами в ряде известных генов, наличие вариантов неопределенной клинической значимости в генах LDLR и APOB свидетельствует о сложной генетической природе заболевания, указывая на необходимость дальнейшего изучения их роли.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, молекулярно-генетический анализ, варианты неопределенной клинической значимости

Для цитирования: Бакалейко В. В., Усова Е. И., Реутова О. В., Кривошеина М. И., Костарева А. А., Алиева А. С. Варианты неопределенной клинической значимости в генетической диагностике гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):577–588. doi:10.18705/1607-419X-2024-2462. EDN: QBBBRQ

Variants of uncertain significance in the genetic diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia

V. V. Bakaleiko, E. I. Usova, O. V. Reutova,
M. I. Krivosheina, A. A. Kostareva, A. S. Alieva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elena I. Usova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

Received 10 August 2024;
accepted 27 November 2024.

Abstract

Background. Studying the genetic profile of patients with familial hypercholesterolemia (FH) and their phenotypic characteristics may contribute to a better understanding of the pathogenesis of the disease. **Objective.** Evaluation of the genetic profile of patients with severe FH phenotype and study of the phenotype of patients with variants of uncertain significance. **Design and methods.** The study included patients over 18 years of age with ≥ 7 points on the Dutch Lipid Clinical Network Criteria (DLCN) score from the register of the Centre for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders of the Almazov National Medical Research Centre. Clinical and anamnestic data were collected, and molecular genetic testing was performed to identify variants in candidate genes responsible for the development of FH. **Results.** Of 127 patients (mean age $45,2 \pm 12,8$ years, 61,6 % women), molecular genetic analysis identified a positive diagnosis of FH in 61,4 % with a predominant presence of pathogenic variants in the LDLR gene (90,6 %) and the most frequent type II c.1202T>A p.Leu401His. Among patients with variants of uncertain significance (18,1 %) tendon xanthomas and lipid arc of the cornea were detected in 6,7 % and 20,0 %, respectively. The mean LDL-C level before treatment was $7,7 \pm 1,7$ mmol/L. Variants of uncertain significance were verified mainly in low-density lipoprotein cholesterol (35,9 %) and APOB (28,2 %) genes. Three patients from the study sample are carriers of variants in two FH genes: c.*653G>A in LDLR with c.11788+16C>T in APOB; c.1465T>A in LDLR with c.*25C>T in APOE; c.817+6C>T in LDLR with c.2068–4T>A in APOB. **Conclusions.** The genetic profile of patients with FH is represented by various mutation variants in a number of known genes, the presence of variants of uncertain significance in LDLR and APOB genes indicates the complex genetic nature of the disease, indicating the need for further study of their role.

Key words: familial hypercholesterolemia, molecular genetic analysis, variants of uncertain significance

For citation: Bakaleiko VV, Usova EI, Reutova OV, Krivosheina MI, Kostareva AA, Alieva AS. Variants of uncertain significance in the genetic diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(6):577–588. doi:10.18705/1607-419X-2024-2462. EDN: QBBBRQ

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), являясь генетически детерминированным моногенным заболеванием преимущественно аутосомно-доминантного типа наследования, сопровождается значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза [1]. Ранняя диагностика СГХС крайне важна с точки зрения своевременной инициации оптимальной гиполипидемической терапии и предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний. Диагностика СГХС базируется на применении шкал клинической диагностики и данных генетического исследования [1–3]. Клинический диагноз СГХС основывается на данных персонального и семейного анамнеза, физикального осмотра и значении ХС ЛНП, являющихся компонентами шкалы голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinical Network Criteria — DLCN) [4] и критериев Саймона Брума [5]. Количество баллов, набранных по критериям клинической диагностики, позволяет определить наличие оснований для выполнения молекулярно-генетического исследования на предмет патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене LDLR (85–90% случаев СГХС) [6], гене аполипопротеина В (АПОВ) (5–10% случаев СГХС) [7] и гене PCSK9, кодирующем пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9 — сериновую протеазу, участвующую в разрушении рецептора к ХС ЛНП (менее чем 5% случаев СГХС) [7]. Эти «классические» гены являются одними из наиболее известных и кодируют белки, участвующие в метаболизме липопротеинов, поэтому мутации в них приводят к нарушению клеточного поглощения и повышению концентрации в плазме крови ХС ЛНП. Патогенные и вероятно патогенные варианты в редких, но не менее значимых генах, таких как LDLRAP1, LIPA, CYP7A1, ABCG5 и ABCG8, наследуются аутосомно-рецессивно и также проявляются клинически фенотипом СГХС [8].

Постановка диагноза СГХС допустима без результатов молекулярно-генетического исследования, однако выявление того или иного патогенного варианта может способствовать окончательной верификации диагноза СГХС, обеспечивая тем самым выбор персонализированного лечения и своевременную инициацию каскадного скрининга. Несмотря на высокий научный и клинический интерес к проблеме в течение нескольких десятилетий, по данным регистров различных стран сохраняется процент расхождений клинического и генетического диагноза СГХС. Известны случаи, когда у носителей патогенных вариантов не наблюдалось клини-

ческих проявлений СГХС, что продемонстрировано в исследовании L. Palacios и соавторов (2012) [9], где 28% респондентов с СГХС, являясь носителями патогенного варианта, не имели клинических проявлений. Встречается и обратная ситуация: около 10–40% пациентов с клинически подозреваемой СГХС не имеют причинных патогенных и вероятно патогенных вариантов в «классических» генах [1]. Это указывает на необходимость поиска новых генов, которые могут быть ответственны за развитие заболевания [1, 10], или вариантов неопределенной клинической значимости в уже известных генах [11, 12]. Более того, необходимо учитывать полигенное влияние на уровень ХС ЛНП [13].

В последние годы особое внимание уделяется выявлению вариантов неопределенной клинической значимости, ассоциированных с фенотипом СГХС, для которых причинно-следственная связь с заболеванием еще не установлена. Ряд исследований, изучающих популяционные различия в генетическом профиле пациентов с СГХС [14–16], продемонстрировали важность более прицельного изучения генетических особенностей и, в частности, переоценки выявляемых вариантов неопределенной клинической значимости. Данные поисковые работы способствуют более точной интерпретации результатов генетического тестирования и увеличению количества истинно положительных результатов в диагностике СГХС. Учитывая существующий фокус на активное внедрение принципов персонализированной медицины, генетическое тестирование играет ключевую роль в диагностике, стратификации сердечно-сосудистого риска, персонализированном подходе в лечении и оценке прогноза пациентов с СГХС.

Цель исследования — оценка генетического профиля пациентов с тяжелым фенотипом СГХС с акцентом на анализ новых вариантов неопределенной клинической значимости и их фенотипические проявления.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с тяжелым фенотипом гетерозиготной СГХС из регистра Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России — участника проекта сети LCN (Lipid Clinics Network), инициированного Европейским обществом по изучению атеросклероза [17]. Регистр представляет собой открытое обсервационное исследование, в которое включены пациенты с определенной и вероятной (согласно критериям DLCN и Саймона Брума) гетерозиготной

СГХС. Для осуществления генетической диагностики был проведен отбор пациентов обоего пола ≥ 18 лет с 7 и более баллами по критериям DLCN. Всем включенным в исследование пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование в специализированной генетической лаборатории GENinCode (Барселона, Испания) и на базе Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Во время первого визита для каждого пациента были собраны данные, представленные в таблице 1.

Интерпретация данных генетической диагностики

Алгоритм биоинформатического анализа генетических вариантов основывался на стандарте HGVS [19] с использованием изоформ REFSEQ [20]. Расчет функциональной значимости возник-

Таблица 1

СПЕКТР УЧИТЫВАЕМЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТР ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Параметр	Составляющие
Демографические данные	Пол и возраст
Антропометрические данные	Рост, масса тела, расчет ИМТ по формуле Кетле
Физикальный осмотр с акцентом на критерии DLCN	Типичные признаки СГХС, связанные с длительным воздействием высокого уровня ХС ЛНП, такие как ксантомы сухожилий и/или липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет
Семейный анамнез с акцентом на критерии DLCN	Преждевременная ИБС, ксантомы сухожилий и/или липоидная дуга роговицы до 45 лет или гиперхолестеринемия (ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л) у членов семьи первой степени родства и детей с ХС ЛНП $> 4,1$ ммоль/л
Персональный анамнез с акцентом на критерии DLCN	Преждевременная ИБС, преждевременное развитие атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки или периферического атеросклероза с атеросклеротическими бляшками $\geq 50\%$
Данные биохимического анализа крови	ХС ЛНП, триглицериды, ХС ЛВП
Особенности гиполипидемической терапии	Если пациент находился на гиполипидемической терапии, необходимо было сообщить значение ХС ЛНП до лечения, чтобы осуществить подсчет баллов по критериям DLCN
Генетическое тестирование	Результаты генетического тестирования генов-кандидатов: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 и APOE; интерпретация патогенности вариантов определялась в соответствии с правилами, опубликованными Американским колледжем медицинской генетики и геномики (ACMG) [18]. По результатам генетического тестирования, проведенного в одной и той же лаборатории, оценивали 12 наиболее распространенных однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на уровень ХС ЛНП [13] (rs2479409 [ген PCSK9], rs629301 [ген CELSR2], rs1367117 [ген APOB], rs4299376 [ген ABCG8], rs1564348 [ген SLC22A1], rs1800562 [ген HFE], rs3757354 [ген MYLIP], rs11220462 [ген ST3GAL4], rs8017377 [ген NYNRIN], rs6511720 [ген LDLR], rs4293 58 [ген APOE], rs7412 [ген APOE])

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) — шкала Голландских липидных клиник; LDLR (low-density lipoprotein receptor) — рецептор липопротеинов низкой плотности; APOB (apolipoprotein B) — аполипопротеин В; PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9; LDLRAP1 (low density lipoprotein receptor adaptor protein 1) — адаптерный белок рецептора липопротеинов низкой плотности 1; CELSR2 (cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2) — кадгерин EGF LAG семипроходный рецептор G-типа 2; ABCG8 (ATP binding cassette subfamily G member 8) — АТФ-связывающая кассета, член 8 подсемейства G; SLC22A1 (solute carrier family 22 member 1) — семейство переносчиков растворенных веществ 22 члена 1; HFE (human homeostatic iron regulator) — белок-регулятор гомеостаза железа человека; MYLIP (myosin regulatory light chain interacting protein) — белок, взаимодействующий с регуляторной легкой цепью миозина; ST3GAL4 (ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 4) — ST3 бета-галактозид альфа-2,3-сиалилтрансфераза 4; NYNRIN (NYN domain and retroviral integrase containing protein) — NYN-домен и ретровирусная интеграза, содержащая протеин; APOE (apolipoprotein E) — аполипопротеин E.

ших аминокислотных изменений осуществлялся с применением PolyPhen2, MutationTaster и Provean. Анализ по прогнозированию сплайсинга проводился с использованием программ MaxEntScan, NNSplice, FSPLICE и GeneSplicer. Определение патогенности/доброкачественности вариантов осуществлялось в соответствии с базой данных генетических мутаций GeninCode и рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG).

Функциональное значение вариантов неопределенной клинической значимости в генах LDLR, APOB и PCSK9 было интерпретировано с использованием рекомендаций ACMG [18], а также сверено с вариантами СГХС, описанными J. R. Chora и соавторами (2018) [21]. Также следует учитывать, что недавно разработанные критерии для интерпретации патогенности были применимы к вариантам, обнаруженным в гене LDLR (в меньшей степени в генах APOB и PCSK9), и не применялись к мутациям в гене LDLRAP1. Оценка патогенности мутаций в гене LDLRAP1 была проверена с использованием критериев ACMG и оставлена без изменений исходной оценки. В ходе интерпретации данных варианты были определены как патогенные (тип I), вероятно патогенные (тип II), варианты неопределенной клинической значимости (тип III), вероятно доброкачественные (тип IV) и доброкачественные (тип V). Выявление у пациентов патогенного или вероятно патогенного варианта в одном из генов-кандидатов расценивалось как положительный результат генотипирования; варианта неопределенной клинической значимости — сомнительный генетический результат; вероятно доброкачественного или доброкачественного варианта, гетерозиготного варианта гена LDLRAP1 или отсутствие вариантов — отрицательный генетический результат. Кроме того, были классифицированы варианты LDLR в соответствии с их влиянием на активность рецепторов. В группу рецептор-негативных вошли крупные делеции, дубликации и инсерции в экзонах, nonsense-варианты и варианты сайта сплайсинга, которые, по прогнозам, приведут к нулевым аллелям или преждевременному усечению рецепторного белка, а также некоторые missense-мутации, приводящие к снижению активности LDLR < 2 % (измеренной в культивируемых фибробластах кожи), обнаруженной в контрольных фибробластах. Варианты сплайсинга, которые по результатам предиктивных программ приведут к синтезу укороченного или нефункционального белка, вошли в группу остаточной активности рецептора (от 5 % до 85 % от активности дикого типа в гомозиготных или гетерозиготных клетках пациента или в гетерологичных клетках,

трансфицированных мутантным LDLR при экспрессии, связывании или поглощении).

Результаты

В исследование было включено 127 пациентов с тяжелым фенотипом гетерозиготной СГХС, средний возраст которых составил $45,2 \pm 12,8$ года, с преобладанием лиц женского пола (61,6 %). Больше половины пациентов имели уровень ХС ЛНП 6,4–8,4 ммоль/л (57,0 %), у 35,4 % пациентов значение ХС ЛНП составило > 8,4 ммоль/л. При проведении молекулярно-генетического исследования положительный результат генотипирования выявлен у 78 (61,4 %) пациентов, варианты неопределенной клинической значимости идентифицированы у 23 (18,1 %) пациентов, отрицательный результат генотипирования — у 26 (20,5 %) пациентов.

Среди лиц с определенной СГХС по критериям DLCN (> 8 баллов — 45,9 % пациентов) положительный генетический диагноз был верифицирован у 69,4 % пациентов, у 21,2 % пациентов определены варианты неопределенной клинической значимости.

Пациенты с установленным диагнозом СГХС

Клинико-anamnestический и липидный профиль пациентов с положительным результатом генетического тестирования на СГХС представлен в таблице 2. При физикальном обследовании менее чем у пятой части пациентов были обнаружены ксантомы сухожилий, еще реже была выявлена липоидная дуга роговицы. Средний уровень ХС ЛНП у пациентов до лечения составил $10,2 \pm 2,9$ ммоль/л. Всем пациентам была назначена соответствующая гиполипидемическая терапия, однако ее соблюдение отмечалось лишь в половине случаев.

Большинство патогенных вариантов было обнаружено в гене LDLR у 71 (90,6 %) пациента, в меньшей степени в APOB у 6 (8,1 %) пациентов и у 1 (1,3 %) пациента в PCSK9. Наиболее частым вариантом в гене LDLR стал вероятно патогенный вариант с.1202T>A p.Leu401His (верифицирован у 7 носителей). Полный список патогенных (тип I) или вероятно патогенных (тип II) вариантов представлен в таблице 3.

Пациенты с вариантами неопределенной клинической значимости

Клинико-anamnestический портрет и данные липидного спектра пациентов с вариантами неопределенной клинической значимости представлены в таблице 4. При физикальном осмотре пациентов ксантомы сухожилий и липоидная дуга роговицы были выявлены у 6,7 % и 20,0 % соответственно. Средний уровень ХС ЛНП у пациентов до лечения

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ
С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

Параметр	Пациенты с положительным результатом генотипирования (патогенные и вероятно патогенные варианты) (n = 78)
Возраст, годы (M ± SD)	44,2 ± 12,2
Женский пол, n (%)	42 (53,8%)
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	26,6 ± 5,9
Исходный уровень ХС ЛНП, ммоль/л (M ± SD)	10,2 ± 2,9
Гиполипидемическая терапия, n (%)	45 (57,7%)
Исходный уровень триглицеридов, ммоль/л (Me, IQR)	1,05 [0,7; 1,3]
Исходный уровень ХС ЛВП, ммоль/л (M ± SD)	1,1 ± 0,2
Ксантомы сухожилий, n (%)	15 (19,2%)
Липоидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет, n (%)	9 (11,5%)
Преждевременное развитие ИБС, n (%)	12 (15,4%)
Преждевременное развитие атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки или периферического атеросклероза с атеросклеротическими бляшками ≥ 50%, n (%)	6 (7,7%)
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии, n (%)	34 (43,6%)
Уровень ХС ЛНП >4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии, n (%)	36 (46,2%)
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии в возрасте < 45 лет, n (%)	3 (3,8%)
Ребенок в возрасте до 18 лет с уровнем ХС ЛНП > 4,1 ммоль/л, n (%)	17 (21,8%)
Полигенный индекс (M ± SD)	0,932 ± 0,198

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

составил $7,7 \pm 1,7$ ммоль/л. Всем пациентам также была рекомендована оптимальная гиполипидемическая терапия, но лишь треть пациентов соблюдала ее прием.

Варианты неопределенной клинической значимости были выявлены преимущественно в генах LDLR (8 пациентов, 35,9%) и APOB (6 пациентов, 28,2%). 3 пациента из исследуемой выборки являлись носителями вариантов в двух генах СГХС: с.*653G>A в LDLR и с.11788+16C>T в APOB; с.1465T>A в LDLR и с.*25C>T в APOE; с.817+6C>T в LDLR и с.2068-4T>A в APOB.

Все варианты с неопределенной клинической значимостью представлены в таблице 5. Стоит отметить, что самый высокий уровень ХС ЛНП (11,89 ммоль/л) был выявлен у пациента с гетерозиготной мутаци-

ей в гене LDLR (с.1732G>T p.Val578Phe) и суммой баллов по критериям DLCN 15.

Обсуждение

Развитие и внедрение концепций персонализированной медицины способствуют улучшению ведения пациентов с генетическими заболеваниями, в том числе — с СГХС. Проведение молекулярно-генетического анализа направлено на выявление причинных вариантов у лиц с тяжелым фенотипом, что позволяет верифицировать окончательный диагноз СГХС. Однако генетический скрининг может привести к выявлению различных генетических вариантов при определенном диагнозе СГХС, а также большого количества вариантов неопределенной клинической значимости, что представляет собой

значительную сложность для интерпретации результатов генотипирования.

Несмотря на то, что молекулярно-генетическая диагностика СГХС доступна как в рамках исследовательских проектов [22], так и на уровне муниципальной системы здравоохранения [22, 23], следует отметить, что идентификация положительного диагноза СГХС и спектр выявленных вариантов могут быть весьма вариабельны и зависимы от клинической составляющей. В проведенном нами субанализе регистра из числа пациентов с тяжелым

фенотипом выявлен невысокий уровень верификации пациентов с положительным генетическим диагнозом, несмотря на то, что все пациенты имели клинический диагноз СГХС в соответствии с критериями DLCN. Полученный результат может быть обусловлен тем, что существуют факторы, связанные как с экологическими, так и с генетическими особенностями географической местности, ответственными за развитие СГХС-подобного фенотипа, и не определяемыми вариантами в исследуемых генах [24]. В ходе нашего исследования было об-

Таблица 3

ПЕРЕЧЕНЬ ВАРИАНТОВ ТИПА I (ПАТОГЕННЫХ) И II (ВЕРОЯТНО ПАТОГЕННЫХ)

Ген	Нуклеотидный код	Аминокислотный код
LDLR	c.(?-187)_(190+1_191-1) del	p.?
	c.(?-314)_(940-?)del	p.?
	c.301G>A	p.Glu101Lys
	c.(313+1_314-1)_(940+1_941-1) del	p.?
	c.320_332del	p.?
	c.355_356insTTCC	p.Gly119Valfs*12
	c.361T>G	p.Cys121Gly
	c.654_656del	p.Gly219del
	c.661G>A	p.Asp221Asn
	c.666C>A	p.Cys222*
	c.761>C	p.Gln254Pro
	c.(940+1_941-1)_(1845+1_1846-1) del	p.(Thr315Glnfs*28)
	c.1202T>A	p.Phe403del
	c.1246C>T	p.Arg416Trp
	c.1328G>A	p.Trp443*
	c.1696A>T	p.Ile566Phe
	c.1775G>A	p.Gly592Glu
	c.1801G>T	p.Asp601Tyr
	c.1955T>C	p.Met652Thr
	c.1979dup	p.Pro661Alafs*8
	c.2001_2002delTG	p.Cys667*
	c.2474A>T	p.Asn825Ile
	c.2416dup	p.Val806Glyfs*11
APOB	c.10580G>A	p.Arg3527Gln
PCSK9	c.60_65dupGCTGCT	p.Leu21tri

Примечание: LDLR (low-density lipoprotein receptor) — рецептор липопротеинов низкой плотности; APOB (apolipoprotein B) — аполипопротеин В; PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — пропротеинконвертаза субтилизина/кекси-на типа 9.

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ И ДАННЫЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПАЦИЕНТОВ
С ВАРИАНТАМИ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ**

Параметр	Пациенты с вариантами неопределенной клинической значимости (n = 23)
Возраст, годы (M ± SD)	42,7 ± 12,1
Женский пол, n (%)	9 (60,0 %)
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	26,3 ± 5,0
Исходный уровень ХС ЛНП, ммоль/л (M ± SD)	7,7 ± 1,7
Гиполипидемическая терапия, n (%)	5 (33,3 %)
Исходный уровень триглицеридов, ммоль/л (Me, IQR)	1,2 [0,7; 1,7]
Исходный уровень ХС ЛВП, ммоль/л (M ± SD)	1,4 ± 0,4
Ксантомы сухожилий, n (%)	1 (6,7 %)
Липоидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет, n (%)	3 (20,0 %)
Преждевременное развитие ИБС, n (%)	3 (20,0 %)
Преждевременное развитие атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки или периферического атеросклероза с атеросклеротическими бляшками ≥ 50 %, n (%)	0 (0,0 %)
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии, n (%)	10 (66,7 %)
Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии, n (%)	9 (60,0 %)
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии в возрасте < 45 лет, n (%)	1 (6,7 %)
Ребенок в возрасте до 18 лет с уровнем ХС ЛНП > 4,1 ммоль/л, n (%)	3 (20,0 %)
Полигенный индекс (M ± SD)	0,936 ± 0,203

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

наружено несколько генетических вариантов, которые ранее не были продемонстрированы у больных с СГХС из других стран [25, 26]. Гетерогенность генетических вариантов, ответственных за молекулярные причины развития СГХС, была описана в различных литературных источниках [27–29]. С одной стороны, это говорит о необходимости учета географического расположения при изучении генетических основ СГХС, с другой стороны, это указывает на важность ведения местных регистров пациентов с СГХС [30, 31]. Так, например, патогенные/вероятно патогенные варианты, присутствующие в исследуемой популяции, как правило, были ассоциированы с тяжелыми клиническими проявлениями СГХС: наблюдались высокие уровни ХС ЛНП до начала лечения, в ряде случаев отмечались ксантомы сухожилий и липоидная дуга роговицы, у части части пациентов — преждевременное развитие ишемической болезни сердца. Это суждение

было также подтверждено субанализом вариантов в гене LDLR и их влиянием на активность рецепторов к ХС ЛНП: нулевая мутация, которая была обнаружена среди исследуемых пациентов, демонстрировала высокие значения ХС ЛНП.

По результатам нашего исследования, пациенты с неподтвержденным генетически диагнозом СГХС характеризовались тяжелым фенотипом, обусловленным наличием клинических признаков СГХС. Это может свидетельствовать о том, что некоторые из вариантов, классифицируемых в настоящее время, как варианты неопределенной клинической значимости, на самом деле могут являться патогенными или вероятно патогенными, хотя в настоящее время это не подтверждено опубликованными ранее литературными данными. Действительно, тщательная оценка вариантов неопределенной клинической значимости по вышеописанным критериям привела к реклассификации в разряд веро-

ятно патогенных таких вариантов в гене LDLR, как с.1696A>T p.Ile566Phe, с.1955T>C p.Met652Thr и с.2474A>T p.Asn825Ile. Это стало возможным благодаря применению критериев ACMG. Представление о том, что тяжелый фенотип пациентов может быть связан с выявленными вариантами неопределенной клинической значимости [11, 16], был подтвержден отсутствием влияния таких факторов, как уровень триглицеридов, липопротеина (а) и полигенный тип наследования. Ряд других

вариантов сохранил статус неопределенной клинической значимости, несмотря на то, что носители имели высокий уровень ХС ЛНП (например, вариант с.1732G>T, обнаруженный у пациента с 15 баллами по критериям DLCN), что демонстрирует важность дальнейшего обследования родственников первой линии родства пробанда в рамках каскадного скрининга.

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, дополняют уже имеющиеся данные

Таблица 5

ПЕРЕЧЕНЬ ВЫЯВЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Ген	Нуклеотидный код	Аминокислотный код
LDLR	с.866G>T	p.Cys289Phe
	с.817+6C>T	
	с.1053A>G	p.Arg351=
	с.1465T>A	p.Tyr489Asn
	с.1706A>T	p.Asp569Val
	с.1732G>T	p.Val578Phe
	с.1968C>A	p.His656Gln
	с.2389+5G>C	
	с.*653G>A	
	с.-547C>T	
APOB	с.1125-8C>T	
	с.2068-4T>A	
	с.7615G>A	p.Val2539Ile
	с.11354C>T	p.Thr3785Ile
	с.11401T>A	p.Ser3801Thr
	с.11788+16C>T	
	с.1180+24G>A	
PCSK9	с.1486C>T	p.Arg496Trp
	с.-26_-21dup	
	с.604_605delinsCA	p.Ser202His
	с.*478C>T	
	с.*629A>G	
	с.*737G>T	
	с.*853C>T	
APOE	с.*25C>T	
	с.237-16G>A	

Примечание: LDLR (low-density lipoprotein receptor) — рецептор липопротеинов низкой плотности; APOB (apolipoprotein B) — аполипопротеин В; PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9; APOE (apolipoprotein E) — аполипопротеин Е.

о возможных генетических вариантах СГХС, указывая на важность обследования пациентов с тяжелым фенотипом. Принимая во внимание, что в исследуемой популяции пациенты с положительным результатом генотипирования имели практически сопоставимый с носителями вариантов неопределенной клинической значимости фенотипический портрет, можно предположить, что выявленные варианты неопределенного значения могут быть потенциально патогенны. Однако для подтверждения предполагаемой гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований, результаты которых будут способствовать лучшему пониманию причинно-следственной связи между тяжелым фенотипом пациентов с СГХС и выявленными генетическими вариантами.

Генетический скрининг позволяет идентифицировать различные патогенные генетические варианты, в том числе большой пул вариантов неопределенной клинической значимости. Сложности в классификации и ассоциации вариантов неопределенной клинической значимости с заболеванием могут быть обусловлены отсутствием большого спектра популяционных данных, географическими особенностями, а также трудностями в интерпретации полученных результатов. Тем не менее обнаружение вариантов неопределенной клинической значимости имеет большое значение для пациентов с отсутствием патогенных и вероятно патогенных вариантов в «классических» причинных генах и тяжелым фенотипом СГХС.

Полученные нами результаты являются одной из ступеней в улучшении клинической интерпретации выявленных вариантов неопределенной значимости. Учет тяжелого фенотипа пациентов способствует расширению представлений о значении данных вариантов неопределенной значимости и возможностях их реклассификации в разряд патогенных или вероятно патогенных. Увеличение объема знаний о генетических вариантах, наблюдаемых в конкретной популяции пациентов, обеспечивает лучшее понимание ассоциации выявленных вариантов неопределенной клинической значимости с заболеванием.

Ограничение исследования

Одним из ограничений проведенного исследования является небольшой объем выборки, однако полученные данные генетического профиля пациентов с тяжелым фенотипом СГХС представляют дополнительные сведения о фенотип-генотипической картине заболевания.

Заключение

Генетический профиль пациентов с тяжелым фенотипом СГХС обладает значительной гетерогенностью. Изучение молекулярно-генетических особенностей и определение статуса вариантов неопределенной клинической значимости у пациентов с тяжелым фенотипом являются одной из фундаментальных ступеней в реализации стратегий персонализированного подхода в ведении пациентов с СГХС.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2022–301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301 dated 20.04.2022).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–3490a. doi:10.1093/eurheartj/ehd273
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):2277–2291. doi:10.1093/eurheartj/ehad197
3. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV et al. International Familial Hypercholesterolemia Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):849–854. doi:10.1177/2047487314533218
4. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4(1):59–65. doi:10.1055/s-2004-822987
5. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303(6807):893–896. doi:10.1136/bmj.303.6807.893
6. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S9–S17. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.452
7. Meriño-Ibarra E, Castillo S, Mozas P, Cenarro A, Martorell E, Díaz JL et al. Screening of APOB gene mutations in subjects with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Hum Biol.* 2005;77(5):663–673. doi:10.1353/hub.2006.0005

8. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H et al. Homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(7):665–678. doi:10.5551/jat.RV17050
9. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):137–142. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.021
10. Olmastroni E, Gazzotti M, Averna M, Arca M, Tarugi P, Calandra S et al. Lipoprotein(a) genotype influences the clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(10):e029223. doi:10.1161/JAHA.122.029223
11. Tada H, Kojima N, Yamagami K, Nomura A, Nohara A, Usui S et al. Impact of variants of uncertain significance of LDL receptor on phenotypes of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16(6):863–869. doi:10.1016/j.jacl.2022.09.007
12. Olmastroni E, Gazzotti M, Arca M, Averna M, Pirillo A, Catapano AL et al. Twelve variants polygenic score for low-density lipoprotein cholesterol distribution in a large cohort of patients with clinically diagnosed familial hypercholesterolemia with or without causative mutations. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(7):e023668. doi:10.1161/JAHA.121.023668
13. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA 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):1293–301. doi:10.1016/S0140-6736(12)62127-8
14. Miserez AR, Schuster H, Chiodetti N, Keller U. Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations. *Am J Hum Genet*. 1993;52(4):808–826.
15. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466(7307):707–713. doi:10.1038/nature09270
16. Di Costanzo A, Minicocci I, D'Erasmo L, Commodari D, Covino S, Bini S et al. Refinement of pathogenicity classification of variants associated with familial hypercholesterolemia: Implications for clinical diagnosis. *J Clin Lipidol*. 2021;15(6):822–831. doi:10.1016/j.jacl.2021.10.001
17. Alieva AS, Tokgözoğlu L, Ray KK, Catapano AL. Lipid Clinics Network. Rationale and design of the EAS global project. *Atheroscler Suppl*. 2020;42:e6–e8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.002
18. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424. doi:10.1038/gim.2015.30
19. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564–569. doi:10.1002/humu.22981
20. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Averna M, Bertolini S, Calandra S et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl*. 2017;29:17–24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002
21. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med*. 2018;20(6):591–598. doi:10.1038/gim.2017.151
22. Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC, Vissers MN, Kindt I, Hutten BA et al. Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J*. 2011;19(4):175–182. doi:10.1007/s12471-011-0076-6
23. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol*. 2017;11(1):160–166. doi:10.1016/j.jacl.2016.11.004
24. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):315–321. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.024
25. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA. 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
26. Leigh S, Futema M, Whittall R, Taylor-Beadling A, Williams M, den Dunnen JT et al. The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. *J Med Genet*. 2017;54(4):217–223. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104054
27. Futema M, Ramaswami U, Tichy L, Boggsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J et al. Comparison of the mutation spectrum and association with pre and post treatment lipid measures of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2021;319:108–117. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.008
28. Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(2):152–160. doi:10.1097/MOL.0000000000000398
29. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(1):9–20. doi:10.1038/s41569-018-0052-6
30. Gazzotti M, Casula M, Olmastroni E, Averna M, Arca M, Catapano AL. How registers could enhance knowledge and characterization of genetic dyslipidaemias: The experience of the LIPIGEN in Italy and of other networks for familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl*. 2020;42:e35–e40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.007
31. Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: rationale and design of the global EAS familial hypercholesterolaemia studies collaboration. *Atheroscler Suppl*. 2016;22:1–32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.001

Информация об авторах

Бакалейко Виктория Владимировна — врач-кардиолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4892-5497, e-mail: Victoria240494@gmail.com;

Усова Елена Ивановна — врач-кардиолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru;

Реутова Ольга Вячеславовна — врач-кардиолог, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0395-3814, e-mail: olbogomolova@mail.ru;

Кривошеина Мария Игоревна — врач-лабораторный генетик, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории метаболизма и метаболического профилирования Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0005-8107-7572, e-mail: Krivosheina_Maria@mail.ru;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заведующая научно-исследовательской лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com.

Author information

Victoria V. Bakaleiko, MD, Cardiologist, Junior Researcher, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-Class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-4892-5497, e-mail: Victoria240494@gmail.com;

Elena I. Usova, MD, Cardiologist, Junior Researcher, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-Class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru;

Olga V. Reutova, MD, Cardiologist, Researcher, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-0395-3814, e-mail: olbogomolova@mail.ru;

Maria I. Krivosheina, Laboratory Geneticist, Laboratory Assistant Researcher, Scientific Research Laboratory of Metabolic and Metabolic Profiling of the World-Class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0009-0005-8107-7572, e-mail: Krivosheina_Maria@mail.ru;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Professor of the Department of Therapy № 1 with the Clinic, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Asiyat S. Alieva, MD, PhD, Cardiologist, Head, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-class National Center for Personalized Medicine, Head, Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com.