

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.06.98-100>

Генетические факторы вариабельности семейной гиперхолестеринемии

Мешков А.Н.¹, Зайченко М.^{1,2}, Михайлина В.И.¹, Ершова А.И.¹, Киселева А.В.¹, Раменский В.Е.¹, Драпкина О.М.¹

1 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России
101990, г. Москва, Россия, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

2 – ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, г. Долгопрудный, Россия, Институтский пер., д. 9

Введение. Семейная гиперхолестеринемия (СГ) – моногенное заболевание, характеризующееся повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ранним развитием атеросклероза.

Цель: изучить генетические факторы вариабельности уровня ХС ЛНП у пациентов с причинными вариантами в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*.

Методы. Анализ дополнительных генетических причин дислипидемий был проведен у 432 пациентов: 364 человека с наличием вариантов *LDLR*, 68 носителей варианта *APOB* и два человека с вариантами *PCSK9*.

Результаты. Были выявлены значимые зависимости уровней ХС ЛНП у пациентов с СГ с полигенным фоном на основе оценки значений шкал генетического риска.

Выводы. При прогнозировании течения СГ необходимо учитывать не только выявленные моногенные причины, но и другие генетические особенности пациента.

Ключевые слова: шкалы генетического риска, семейная гиперхолестеринемия, холестерин.

Для цитирования: Мешков А.Н., Зайченко М., Михайлина В.И., Ершова А.И., Киселева А.В., Раменский В.Е., Драпкина О.М. Генетические факторы вариабельности семейной гиперхолестеринемии. *Медицинская генетика* 2025; 24(6): 98-100.

Автор для корреспонденции: Мешков Алексей Николаевич; **e-mail:** meshkov@lipidclinic.ru

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.06.2025

Принята: 30.06.2025

Genetic factors of familial hypercholesterolemia variability

Meshkov A.N.¹, Zaichenok M.^{1,2}, Mikhailina V.I.¹, Ershova A.I.¹, Kiseleva A.V.¹, Ramensky V.E.¹, Drapkina O.M.¹

1 – National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
10, bld. 3, Petroverigsky per., Moscow, 101000, Russian Federation

2 – Moscow Institute of Physics and Technology
9, Institutskiy per., Dolgoprudny, 141701, Russian Federation

Introduction. The manifestation of monogenic causes of familial hypercholesterolemia (FH) is influenced not only by lifestyle but also by polygenic background and additional variants in lipid metabolism genes.

Aim. To study the dependence of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels on polygenic background and variants in lipid metabolism genes in patients with causal variants in *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* genes.

Materials and methods. The study was conducted on 432 patients: 364 with variants in *LDLR* gene, 68 carriers of *APOB* variant, and two carriers of *PCSK9* variant.

Results. Significant correlations of LDL-C levels in patients with variants associated with FH with polygenic background based on the data of genetic risk scores were established.

Conclusions. When predicting the further course of FH, it is necessary to take into account not only the identified monogenic causes, but also the patient's genetic features.

Keywords: genetic risk score, familial hypercholesterolemia, cholesterol.

For citation: Meshkov A.N., Zaichenok M., Mikhailina V.I., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Ramensky V.E., Drapkina O.M. Genetic factors of familial hypercholesterolemia variability. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(6): 98-100. (In Russ.)

Corresponding author: Meshkov A.N.; **e-mail:** meshkov@lipidclinic.ru

Funding. The study was not supported by sponsorship.

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

Received: 10.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — моногенное заболевание, характеризующееся повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ранним развитием атеросклероза [1].

Цель: изучить генетические факторы вариабельности уровня ХС ЛНП у пациентов с причинными вариантами в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. Задачи: изучить влияние типа причинного варианта, дополнительных вариантов в генах связанных с дислипидемиями и значений шкал генетического риска (ШГР) общего холестерина (ОХ) и ХС ЛНП на пенетрантность причинных вариантов СГ и вариабельность уровня ХС-ЛНП.

Методы

В эту работу были включены пациенты (n=432) с СГ и наличием причинных вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*. Поиск дополнительных вариантов проводился в генах, связанных с липидными нарушениями (*APOE*, *LDLRAP1*, *ABCG5*, *ABCG8*, *APOA5*, *APOC2*, *LMF1*, *LPL*, *APOC3*, *APOA4*, *APOA1*, *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *GPIHBP1*, *GPD1*, *MTP*, *LIPA*, *MTTP*, *SAR1B*, *ABCA1*, *LCAT*, *CETP*, *SCARB1*, *LIPC*), а также был проведен анализ данных ШГР для ХС ЛНП и ОХ [2].

Результаты

В гене *LDLR* было выявлено 148 уникальных причинных вариантов у 364 человек. У 12 чел. было найдено 2 причинных варианта, у 1 чел. вариант был выявлен в гомозиготном состоянии. Также было выявлено 68 людей с вариантом в гене *APOB* p.Arg3527Gln и два человека с вариантом в гене *PCSK9* p.Val392Met. У одного чел. одновременно были выявлены варианты в генах *LDLR* и *APOB*. При этом у 37 людей с вариантами в *LDLR* уровень ХС ЛНП был ниже диагностического порога в 4,9 ммоль/л без терапии.

При сравнении было обнаружено, что у людей со значениями ШГР для ОХ менее 10-го перцентиля уровень ХС ЛНП был значимо ниже, чем у людей со значениями ШГР выше 90-го перцентиля (p=0,04).

Далее выборку пациентов проанализировали на наличие дополнительных факторов — значений ШГР для ОХ менее 10-го перцентиля и более 90-го перцентиля, а также вариантов, понижающих и повышающих уровень ХС ЛНП (рисунок). Было выявлено, что в выборке пациентов с патогенными вариантами перепредставлены пациенты со значениями ШГР для ОХ выше 90-го перцентиля (ОШ=1,75, p<0,001), и недопредставлены люди со значениями ШГР менее 10-го перцентиля (ОШ=0,63, p=0,03). В рамках работы не удалось выявить значимых зависимостей между уровнями ХС

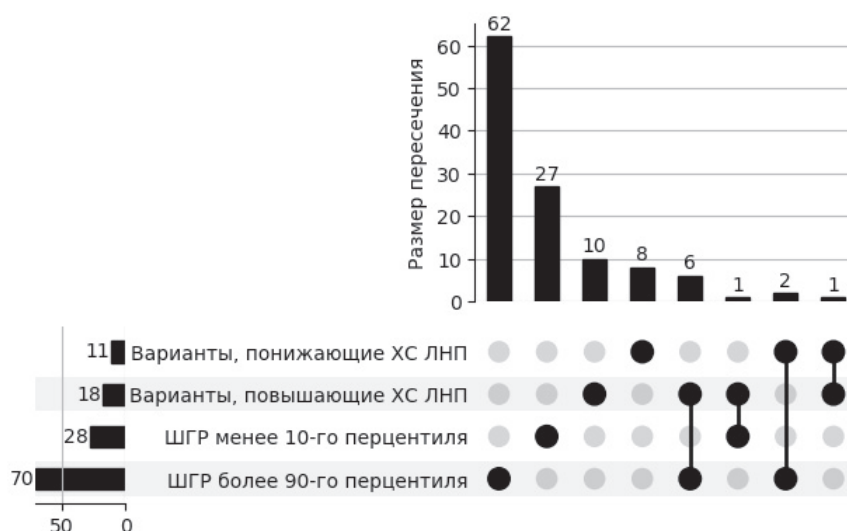


Рис. 1. Наличие дополнительных факторов, влияющих на течение СГ у носителей патогенных вариантов в генах *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*.

Fig. 1. Presence of additional factors, which influence the course of FH in carriers of pathogenic variants in *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*.

ЛНП у носителей причинных вариантов и наличием дополнительного варианта в генах липидных нарушений ввиду недостаточного количества таких вариантов.

Обсуждение

В данном исследовании было показано, что взаимодействие моногенных причин СГ, полигенного фона и вариантов в генах липидного обмена влияет на итоговые уровни ХС-ЛНП. Более того, у пациентов с выраженной СГ наблюдается отягощение дополнительными факторами, повышающими уровни ХС-ЛНП, и недопредставленность факторов, понижающих уровни ХС-ЛНП.

Выводы

При прогнозировании течения СГ необходимо учитывать не только выявленные моногенные причины, но и другие генетические особенности пациента.

Литература

1. Зайченко М., Мешков А.Н., Киселева А.В., и др. Использование шкал генетического риска для дифференциальной диагностики у лиц с клиническим диагнозом семейная гиперхолестеринемия. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024; 23(12):4251.
2. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S. et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nat. Genet. 2013;45(11):1274–1283.

References

1. Zaychenoka M., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., et al. Ispol'zovaniye shkal geneticheskogo riska dlya differentsial'noy diagnostiki u lits s klinicheskim diagnozom semeynaya giperkholesterinemiya [Use of polygenic risk scores for differential diagnostics for patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2024;23(12):4251. (In Russ.)
2. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S. et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. Nat. Genet. 2013;45(11):1274–1283.