

²Зайцев Д.Н., ¹Слободская И.В., ¹Василенко П.В.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ФГБОУ ВО "Иркутский государственный медицинский университет" Министерства
здравоохранения РФ, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

Резюме: представлен обзор литературы о распространенности и генетических причинах нарушений липидного обмена, проанализированы результаты основных исследований и регистров, посвященных изучению эпидемиологических особенностей дислипидемий.

Ключевые слова: нарушения липидного обмена, гиперхолестеринемия, полиморфизм генов.

²Zaitsev D.N., ¹Slobodskaya I.V., ¹Vasilenko P.V.

PREVALENCE AND GENETIC PREDICTORS OF LIPID METABOLISM DISORDERS

¹Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;

²Irkutsk State Medical University, 1 Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, Russia, 664003

Abstract: a review of the literature on the prevalence and genetic causes of lipid metabolism disorders is presented, the results of major studies and registries devoted to the study of the epidemiological features of dyslipidemia are analyzed.

Keywords: lipid metabolism disorders, hypercholesterolemia, gene polymorphism.

Сохраняющийся из года в год высокий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) заставляет медицинскую общественность уделять пристальное внимание оценке распространенности факторов риска.

Дислипидемии занимают значительное место среди факторов риска и считаются важным аспектом патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения липидного обмена ассоциированы с развитием атеросклероза, что увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти [1, 4]. Согласно данным Росстата, смертность от болезней системы кровообращения занимала и продолжает занимать лидирующие позиции среди всех причин смертности населения в Российской Федерации. В 2022 году она составила 566,8 случаев на 100 тыс. населения, в 2023 году – 545,66 случаев на 100 тыс. населения [2].

Многочисленные исследования подтверждают, что высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови является одной из ключевых причин возникновения и усугубления прогрессирования атеросклероза [3, 6, 7, 8]. Проведенное в 52 странах крупное исследование INTERHEART показало, что решающее значение среди факторов риска первого в жизни инфаркта миокарда, принадлежит гиперхолестеринемии (ГХС) [9]. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ, до 60% населения в Российской популяции имеют гиперхолестеринемия, при этом уровень общего холестерина (ОХС) составляет 5 ммоль/л и более или ХС ЛПНП более 3 ммоль/л [5, 27, 10]. Согласно результатам исследования EUROASPIRE III, в России у 65% больных ИБС была выявлена ГХС [11]. Кроме того, данные Института профилактической медицины РФ говорят о том, что уже 22% девушек и 24% юношей в возрасте 15–19 лет имеют повышенный уровень ОХС.

В исследовании Айсберг, включающем 18 849 пациентов, ГХС была выявлена в 84% случаев, частота тяжелой ГХС (>8 ммоль/л) составила 5,6% [12]. В исследовании АРГО, включающем 18 273 пациента, ГХС выявлена у 81,3% женщин и 78,9% мужчин [13]. ГХС (ОХС > 6,2 ммоль/л) среди 1 642 пациентов, включенных в регистр РЕКВАЗА, выявлена в 44% случаях [14].

Повышенный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови также ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным ряда исследований [15, 16, 17, 18, 19], у пациентов сохраняется риск развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленный высоким уровнем ТГ и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови, даже при достижении показателей целевого уровня ХС ЛПНП. Рост случаев гипертриглицеридемии (ГТГ) тесно связан с увеличением распространенности таких заболеваний как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа (СД). Исследование PROMETHEUS, включающее 357 072 индивидуумов за период с 2011 г. по 2013 г., показало, что у 29,2% представителей российской популяции имеется ГТГ, а доля смешанной дислипидемии (сочетание уровней ТГ >1,7 ммоль/л, ОХС >5,2 ммоль/л и ХС ЛПНП >3,4 ммоль/л) встречается в 19% случаев [20]. Также было отмечено, что распространенность ГТГ закономерно возрастает с возрастом: у женщин она достигает пика (34%) в возрастной категории 60–69 лет, а у мужчин – в 40–49 лет (43%). В исследовании в рамках популяционного скрининга проекта НАРИЕЕ, включающем 9 360 человек с СД в сибирской популяции в возрасте 45–69 лет, была показана высокая распространенность ГТГ – 60,8% случаев [21].

Эти данные свидетельствуют, с одной стороны, о высокой распространенности ГХС среди населения, с другой – о низкой выявляемости и неудовлетворительном качестве лечения такой категории пациентов.

У большей части пациентов ГХС является результатом сочетанного действия генетических факторов и модифицируемых ФР. Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — это заболевание, характеризующееся значительным увеличением уровня ХС ЛПНП в крови, вследствие чего происходит ускоренное развитие и прогрессирование атеросклероза. СГХС является наиболее распространенным генетическим заболеванием в мире [22]. Различают гетерозиготную (геСГХС) и гомозиготную (гоСГХС) СГХС. Развитие данного заболевания обусловлено дефектами генов белков, участвующих в метаболизме липопротеидов (ЛП). До 90% случаев СГХС связаны с мутациями в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR). На втором месте по частоте встречаемости (5–10% случаев СГХС) находятся мутации в гене аполипопротеина В (АРОВ). Третьим геном, мутации в котором могут вызывать СГХС, является ген пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Мутации в данном гене вызывают менее 5% случаев заболевания. Мутации в гене белка-адаптера рецепторов ЛПНП (LDRAP1), которые приводят к развитию аутосомно-рецессивной (гомозиготной) формы СГХС, встречаются очень редко [23, 24, 25, 26]. Согласно мета-анализу 2017 г., распространенность геСГХС в мире составляет 1 на 250 человек [26]. В исследовании ЭССЭ-РФ было установлено, что распространенность гетерозиготной СГХС равна 1 случаю на 108 человек [28]. Распространенность гомозиготной СГХС значительно ниже — от 1 случая на 300 тысяч до 1 миллиона человек [27]. Предполагается, что в Российской Федерации количество людей с гетерозиготной формой СГХС может достигать 1 миллиона, и около 140–150 человек имеют гомозиготную форму СГХС. Большинство из них на данный момент не диагностировано [29, 30]. В последние десятилетия в зарубежных странах достигнуты значительные успехи в раннем выявлении и лечении СГХС, в большинстве случаев благодаря ведению и анализу регистров пациентов с СГХС. Одним из ключевых результатов работы таких регистров стало создание диагностических критериев для постановки диагноза: критерии DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) в Нидерландах, в Англии критериев Саймона Брума, MEDPED в США. В 2013 г. российское Национальное общество атеросклероза (НОА) инициировало проведение исследования «Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: Российский регистр по семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС)» [30]. Всего в программу в период с декабря 2013 г. по декабрь 2016 г. включено 1 027 больных. Все пациенты имели первичную ГХС, у 38% имелся отягощенный семейный анамнез по ССЗ, ИБС была верифицирована у 27% лиц. Диагноз геСГХС был выставлен у 220 (21%) пациентов, гоСГХС – у 6 (0,6%) [31]. В 2017 г. РоСГХС был преобразован в регистр РЕНЕССАНС – Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациЕНтов очень высокого сЕрдечно-Сосудистого риска с недоСтАточной эффектиВНостью

проводимой гиполипидемической терапии. Данный регистр был создан с целью не только максимального охвата больных с СГХС, но и пациентов, имеющих атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, и у которых оптимальная гиполипидемическая терапия не позволяет достичь целевых показателей ХС ЛПНП. На 2023 год в регистр РЕНЕССАНС внесены 2 288 пациентов с гетерозиготной СГХС, 17 пациентов с гомозиготной СГХС и свыше 500 пациентов, находящихся в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска [29, 32].

В настоящее время имеется достаточно информации о большом числе генов, участвующих в метаболизме липидов. Установлены гены-кандидаты ключевых ферментов метаболизма липидов: ген аполипопротеина Е (АроЕ), ген аполипопротеина С3 (АРОС3), ген АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (АВСА1), ген параоксоназы 1 (РОN1), ген скавенджер рецептора класса В 1-го типа (SCARB1), ген липопротеиновой липазы (LPL), ген белка предшественника сортилина (SORT1), ген эндотелиальной липазы (LIPG), ген рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом альфа (PPARA), ген трибл-подобного протеина (TRIB1). К наиболее исследованным генам и их полиморфизмам относятся следующие: полиморфизм Ser447Ter (rs328) в гене LPL, полиморфизм C3238G (rs5128) в гене АРОС3, полиморфизм Leu28Pro (rs429358) в гене АРОЕ, полиморфизм Gln192Arg (rs662) в гене РОN1, полиморфизм G250A (rs1800588) в гене LIPC [33, 34, 35].

Липопротеинлипаза (ЛПЛ) - ключевой фермент метаболизма липидов, который регулирует уровень ТГ, ЛПВП. На сегодняшний день выполнено множество исследований, посвященных влиянию полиморфизмов гена LPL на уровень липидов в крови, и большинство достоверно показали их влияние на развитие дислипидемии. Снижение активности ЛПЛ приводит к увеличению уровня ТГ и снижению уровня ХС ЛПВП, что, как говорилось ранее, является остаточным фактором риска ССЗ. В гене LPL имеется полиморфный локус rs328, приводящий к замене нуклеотида цитозина на гуанин (Ser447Ter(C > G)). Носительство аллеля S447X ассоциировано со снижением уровня ТГ, ОХС и с повышением уровня ХС ЛПВП. По данным исследований [36, 37], вариант S447X связан с протективными свойствами относительно атерогенеза, ассоциируясь с низким сердечно-сосудистым риском. Однако в бразильском исследовании [38] с участием 343 пациентов выявлена ассоциация носительства S447X S с высокими уровнем ТГ. Исследования, проведенные в Иране [39] и Индии [40], также показали значимые ассоциации полиморфизмов гена LPL rs328 и rs285 с повышением уровня ТГ и снижением уровня ХС ЛПВП. В нескольких исследованиях было изучено влияние полиморфизма гена LPL rs285 (PvuII) на развитие ИБС. В ходе работы не было установлено значимой ассоциации носительства данного полиморфизма с развитием ИБС, однако установлено, что носительство rs285 (PvuII) связано с изменением уровня ОХС, ХС ЛПНП и ТГ. В. Duman и соавт. [43], представили данные, что носительство rs285 (PvuII) сочетается с более высокими уровнями ОХС и ХС ЛПНП, а М. Bahrami и соавт. [42], показали влияние носительства полиморфизма только на уровень ТГ. В исследовании Framingham Offspring Study (FOS) оценивали эффект мутаций D9N и N291S в гене LPL. В ходе исследования было установлено, что полиморфизмы rs1801177 (D9N, Asp9Asn) и rs268 (N291S, Asn291Ser) связаны с более низким уровнем ХС ЛПВП и повышенным уровнем ТГ [44].

Необходимо отметить, что полиморфизмы генов, кодирующих ферменты метаболизма ЛП и различных ферментов, участвующих в транспорте гиполипидемических препаратов, могут быть функционально вовлечены в патогенез ССЗ. Поэтому не вызывает сомнения необходимость изучения полиморфизма генов-кандидатов липидного обмена для улучшения сердечно-сосудистых исходов при лечении статинами. Среди наиболее многообещающих генов-кандидатов для фармакогеномного анализа терапии статинами выделяют ген HMGCR, кодирующий ГМГ-КоА редуктазу. ГМГ-КоА редуктаза (HMGCR) — это фермент, который участвует в биосинтезе холестерина и является основной мишенью для статинов. Вариантные аллели нуклеотида 12 (rs17244841) и нуклеотида 29 (rs17238540) гена HMGCR уменьшают активность этого фермента. Это, в свою очередь, влияет на способность статинов снижать уровень холестерина у некоторых пациентов. Исследования PRINCE [45] показало, что у людей, получающих терапию правастатином, с вариантом гена rs17244841 (Т-аллель на 12 нуклеотиде) снижение ОХС было на 22% меньше, а ХС ЛПНП на 19% меньше, по сравнению с людьми, имеющими обычный вариант гена (АА генотип). Аналогичные данные

получены для другого генетического варианта: носители вариантного G-аллеля на 29 нуклеотиде (rs17238540) показали на 22,3% меньшее снижение уровня ОХС и на 19% меньшее снижение уровня ХС ЛПНП, по сравнению с людьми с генотипом ТТ. Связь между носительством вариантного G-аллеля нуклеотида 29 (rs17238540) и вариантного T-аллеля нуклеотида 12 (rs17244841) гена HMGCR и их влиянием на гиполипидемический эффект статинов была изучена еще в нескольких исследованиях [47, 46]. Результаты показали, что носители этих вариантных аллелей имели меньшее снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП. Тем не менее, следует отметить, что в исследовании PROSPER у пациентов, получавших терапию правастатином, связь между полиморфизмом нуклеотида 29 (rs17238540) гена HMGCR и снижением уровня ХС ЛПНП не была выявлена [48].

На развитие атеросклероза также влияют этническая принадлежность, особенности питания и образ жизни. В исследовании, проведенном Д.П. Цыганковой и ее коллегами [49], были проанализированы различия в показателях липидного спектра между коренными и пришлыми жителями Горной Шории в два периода: с 1998 г. по 2002 г. и с 2012 г. по 2015 г. Результаты показали, что у некоренных жителей, особенно пожилых, на протяжении всего периода наблюдения показатели липидного профиля значительно отличались от показателей липидного профиля коренного населения. У них наблюдались более высокие уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, а также более низкий уровень ХС ЛПВП. В течение 15-летнего периода исследования у людей молодого и среднего возраста, как среди коренных жителей (шорцев), так и среди некоренного населения, зафиксированы наименее благоприятные изменения: увеличение средних значений ОХС и ХС ЛПНП, а также снижение уровня ХС ЛПВП. В исследовании липидного обмена, проведенном в г. Магадан [50], участвовали 110 юношей-студентов Северо-Восточного государственного университета в возрасте от 17 до 21 года. Участников разделили на четыре группы: первая группа состояла из мигрантов-европеоидов, прибывших из центральных районов страны и проживающих на Севере от 5 до 10 лет; вторая группа включала уроженцев Магаданской области первого поколения среди европеоидов; третья группа состояла из уроженцев второго поколения; четвертая группа состояла из студентов, представляющих аборигенное население региона (эвены, коряки). В ходе исследования было установлено, что уровень ОХС был статистически выше у мигрантов, в то время как у аборигенов он оказался наименьшим. У участников первого и второго поколения показатели ОХС находились на промежуточном уровне. У участников первой и третьей групп уровень ТГ в крови был значительно выше, чем у представителей второй и четвертой групп. При этом различий в концентрации ХС ЛПВП среди юношей всех четырех групп не обнаружено. Наименьшие уровни ХС ЛПНП были зафиксированы у аборигенных жителей, в то время как более высокие значения наблюдались у мигрантов. В исследовании Т.И. Рябовой и соавт. [51] сравнивались показатели липидного профиля у коренных народов Приамурья (нанайцев, ульчей и эвенов) с аналогичными показателями пришлого населения. Были изучены показатели липидного спектра у 297 эвенов, 792 ульчи и 1 274 нанайца. Результаты показали, что у всех групп коренных народов уровни липидного спектра более благоприятны, чем у пришлого населения.

Таким образом, анализ многочисленных исследований показал высокую распространенность ГХС в российской популяции. Необходимо отметить существенные различия ГХС в зависимости от региона проживания, основных социально-демографических показателей, а также половозрастную зависимость нарушений липидного профиля. Необходимы дальнейшие исследования по изучению генетических аспектов нарушений липидного обмена и их влияние на развитие ССЗ. Также возникает потребность во всестороннем изучении полиморфизмов различных генов, связанных с развитием ГХС. Рекомендуется изучить распространенность и связь полиморфизмов генов с липидным обменом в различных этнических группах. Генотипирование по маркерам, предсказывающим фармакодинамическую эффективность статинов, может стать основой для персонализированной медицины. Это поможет установить причинно-следственные связи в развитии заболеваний, улучшить эффективность лечения и уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения о вкладе авторов.

Слободская И.В. – 40% (идея и выстраивание концепции обзора, подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Зайцев ДН. – 30% (научное и техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Василенко П.В. – 30% (подбор и анализ литературы, написание текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.18. – Внутренние болезни.

Список литературы:

1. Кожокарь К.Г., Урванцева И.А. Совершенствование медицинской помощи пациентам с нарушениями липидного обмена (на примере работы липидного центра «Окружного кардиологического диспансера «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут). Российский кардиологический журнал. 2017. 5. 97–103.
2. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат. Москва. 2023. 179.
3. Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и соавт. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК). Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020. 2. 6–29.
4. Садыкова Д.И., Зиятдинов А.И., Сенек А.И. и соавт. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской Республиканской клинической больницы в Республике Татарстан. Атеросклероз и дислипидемии. 2021. 1(42). 52–58.
5. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и соавт. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016. 19 (1). 15–23.
6. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и соавт. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023. 5.
7. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and highdensity lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. European Heart Journal. 2011. 32. 1345–1361.
8. Кардиоваскулярная профилактика 2017: российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018. 6. 7–122. DOI 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The Lancet. 2004. 364. P. 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
10. Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и соавт. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. 22(8S):3791. DOI 10.15829/1728-8800-2023-3791.
11. Kotseva K, Wood D., De Wood G. et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010. 17 (5). 530–540. DOI:10.1097 / HJR.0b013e32 83383f30.
12. Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексеева И.А. и соавт. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ. диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. 4. 5-18.

13. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и соавт. Анализ распространенности ГХС в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть 1. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. 11 (3).
14. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и соавт. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. 14 (1). 53–62.
15. Muntner P., Lee F., Astor B.C. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of the Medical Sciences*. 2011. 341(3). 173-80. DOI 10.1097/MAJ.0b013e3181f97e4a.
16. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C. et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis Supplements*. 2015. 19. 1–12. DOI 10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
17. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *American Journal of Cardiology*. 1992. 70 (19). 3–9. DOI 10.1016/0002-9149(92)91083-G.
18. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2007. 357. 1301–1310. DOI 10.1056/NEJMoa064278.
19. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N. et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *American Journal of Cardiology*. 2010. 106 (6). 757–763. DOI 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
20. Карпов Ю.А. Распространенность гипертриглицеридемии: новые всероссийские данные. Исследование PROMETHEUS. *Кардиология*. 2016. 5 (7). 63–71.
21. Мустафина С.В., Никитин Ю.П., Симонова Г.И., Щербакова Л.В. Распространенность дислипидемий при сахарном диабете в возрасте 45–69 лет в г. Новосибирске. *Атеросклероз*. 2014. 10 (4). 26–31.
22. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011. 5 (3). 9–17. DOI 10.1016/j.jacl.2011.03.45.
23. Sharifi M., Futema M., Nair D., Humphries S.E. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports*. 2017. 19 (5). 24.
24. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Current Cardiology Reports*. 2008. 19. 362–368.
25. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017. 7 (9). DOI 10.1136/bmjopen-2017-016461.
26. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и соавт. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019. 15 (1). 58–98.
27. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и соавт. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. 20 (5). 3007.
28. 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. *Journal Personalized Medicine*. 2021. 11 (6). 464. DOI 10.3390/jpm11060464.
29. Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А. и соавт. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной

- эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал. 2019. 5.
30. Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В. и соавт. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (PoСГХС). Атеросклероз и дислипидемии. 2014. 3.
 31. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дупляков Д.В. и соавт. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. Атеросклероз и дислипидемии. 2017. 2.
 32. Чубыкина У.В., Ежов М.В., Рожкова Т.А. и соавт. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. Атеросклероз и Дислипидемии. 2023. 1 (50). 5–18.
 33. Farup P.G., Rootwelt H., Hestad K. APOE a genetic marker of comorbidity in subjects with morbid obesity. BMC Medical Genetics. 2020. 21 (1). 146. DOI 10.1186/s12881-020-01082-2
 34. Zhang Z., Ou J., Cai P. et al. Association between the PON1 Q192R polymorphism and coronary heart disease in Chinese: a meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2018. 97 (26). DOI 10.1097.
 35. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., et al. Apolipoprotein C-III: From pathophysiology to pharmacology. Trends in Pharmacological Sciences. 2015. 36. 675-687. DOI 10.1016/j.tips.2015.07.001.
 36. Agirbasli M., Sumerkan M.C., Eren F., et al. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is inversely associated with severity of coronary artery disease. Heart Vessels. 2011. 26 (4). 457–63.
 37. DOI 10.1007/s00380-010-0077-1.
 38. He K., Zhu Z., Chen Y. Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms Are Associated with Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis. Genetic Testing and Molecular Biomarkers. 2021. 25 (6). 434–444. DOI 10.1089/gtmb.2021.0042.
 39. Gigeck Cde O., Chen E.S., Cendoroglo M.S. et al. Association of lipase lipoprotein polymorphisms with myocardial infarction and lipid levels. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2007. 45 (5). 599–604. DOI 10.1515/CCLM.2007.
 40. Ahmadi Z., Senemar S., Radmanesh S.J. The association of lipoprotein lipase genes, HindIII and S447X polymorphisms with coronary artery disease in shiraz city. Cardiovascular and Thoracic Research. 2015. 7 (2). 63–67
 41. Аyyappa K.A., Shatwan I., Bodhini D. et al. High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. Nutrition & Metabolism. 2017.14 (8).
 42. Anderson J.L., King G.J., Bair T.L. Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 1999. 15 (33/4). 1013–1020.
 43. Bahrami M, B. Hamzeh M., Mohammad M.J. et al. Lipoprotein lipase gene variants: Association with acute myocardial infarction and lipid profiles. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2015. 6 (4). 327–332
 44. Duman B.S., Turkoğlu C., Akpınar B. et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism and lipid profile in coronary artery disease. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2004. 128 (8). 869–874.
 45. Kastelein J.J., Ordovas J.M., Wittekoek M.E. et al. Two common mutations (D9N, N291S) in lipoprotein lipase: a cumulative analysis of their influence on plasma lipids and lipoproteins in men and women. Clinical Genetics. 1999. 56 (4). 297–305. DOI 10.1034/j.1399-0004.1999.560407.
 46. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., et al. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. Journal of the American Medical Association. 2001. 286 (1). 64–70. DOI 10.1001/jama.286.1.64.
 47. Krauss R.M., Mangravite L.M., Smith J.D. et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. Circulation. – 2008. 117. 1537–1544. DOI 10.1161/

CIRCULATIONAHA.107.708388.

48. Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008. 18. 1021–1026. DOI 10.1097/FPC.0b013e3283106071.
49. Polisecki E., Muallem H., Maeda N. et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigatorset al. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. *Atherosclerosis*. 2008. 200. 109–114. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004.
50. Цыганкова Д.П., Мулерова Т.А., Огарков М.Ю и соавт. Показатели липидного обмена у жителей Горной Шории: этнические особенности и влияние условий проживания. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017. 1.
51. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Состояние липидного и углеводного обмена у студентов-аборигенов и европеоидов с различными сроками проживания на территории Магаданской области. *Экология человека*. 2015. 9. 44–49.
52. Рябова Т.И., Попова Т.В., Сиротин Б.З. Особенности липидного спектра сыворотки крови у коренного и пришлого населения Приамурья. *Клиническая лабораторная диагностика*. Москва. 2012. 2. 25–27.

References:

1. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A. Improving medical care for patients with lipid metabolism disorders (based on the work of the lipid center of the District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut). *Russian Journal of Cardiology*. 2017. 5. 97-103.
2. Healthcare in Russia. 2023: Statistical Digest. Rosstat. Moscow. 2023. 179.
3. Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V. et al. Clinical guidelines of the Eurasian Association of Cardiologists (EAC)/National Society for the Study of Atherosclerosis (NSSA) for the diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis (2020). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2020. 2. 6-29.
4. Sadykova D.I., Ziatdinov A.I., Senek A.I. et al. Experience in organizing medical care for children with lipid metabolism disorders using the example of the work of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2021. 1(42). 52–58.
5. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Preventive Medicine*. 2016. 19(1). 15-23.
6. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. et al. Lipid metabolism disorders. Clinical guidelines 2023. *Russian journal of cardiology*. 2023. 5.
7. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and highdensity lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*. 2011. 32. 1345-1361.
8. Cardiovascular prevention 2017: Russian national recommendations. *Russian journal of cardiology*. 2018. 6. 7-122. DOI 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
9. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004. 364. P. 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
10. Drapkina O.M., Imaeva A.E., Kutsenko V.A. et al. Dyslipidemias in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023. 22(8S):3791. DOI 10.15829/1728-8800-2023-3791.
11. Kotseva K, Wood D., De Wood G. et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010. 17 (5). 530-540. DOI:10.1097 / HJR.0b013e32 83383f30.

12. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Alekseeva I.A. et al. Prevalence of hypercholesterolemia and statin use in outpatient practice in the Russian Federation. The ICEBERG study - early diagnosis of patients with hypercholesterolemia in outpatient practice to improve cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017. 4. 5-18.
13. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S. et al. Analysis of the prevalence of hypercholesterolemia in outpatient practice (according to the ARGO study): part 1. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015. 11(3).
14. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. Outpatient and polyclinic registry REKVAZA: data of prospective observation, risk assessment and outcomes in patients with cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015. 14(1). 53-62.
15. Muntner P., Lee F., Astor B.C. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of the Medical Sciences*. 2011. 341(3). 173-80. DOI 10.1097/MAJ.0b013e3181f97e4a.
16. Aguiar C., Alegria E., Bonadonna R.C. et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: A report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atherosclerosis Supplements*. 2015. 19. 1-12. DOI 10.1016/S1567-5688(15)30001-5.
17. Castelli W.P. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *American Journal of Cardiology*. 1992. 70(19). 3-9. DOI 10.1016/0002-9149(92)91083-G.
18. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *New England Journal of Medicine*. 2007. 357. 1301-1310. DOI 10.1056/NEJMoa064278.
19. Carey V.J., Bishop L., Laranjo N. et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *American Journal of Cardiology*. 2010. 106(6). 757-763. DOI 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
20. Karpov Yu.A. Prevalence of hypertriglyceridemia: new all-Russian data. PROMETHEUS study. *Cardiology*. 2016. 5(7). 63-71.
21. Mustafina S.V., Nikitin Yu.P., Simonova G.I., Shcherbakova L.V. Prevalence of dyslipidemia in diabetes mellitus at the age of 45–69 years in Novosibirsk. *Atherosclerosis*. 2014. 10(4). 26-31.
22. Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., et al. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*. 2011. 5(3). 9-17. DOI 10.1016/j.jacl.2011.03.45.
23. Sharifi M., Futema M., Nair D., et al. Genetic Architecture of Familial Hypercholesterolaemia. *Current Cardiology Reports*. 2017. 19 (5). 24.
24. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S. et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Current Cardiology Reports*. 2008. 19. 362-368.
25. Akioyamen L.E., Genest J., Shan S.D. et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017. 7(9). DOI 10.1136/bmjopen-2017-016461.
26. Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019. 15(1). 58-98.
27. Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V. et al. Study ESSE-RF (Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the regions of the Russian Federation). Ten years later. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021. 20(5). 3007.
28. 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. *Journal Personalized Medicine*. 2021. 11(6). 464. DOI 10.3390/jpm11060464.
29. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. et al. Registry of patients with familial hypercholesterolemia

- and patients with very high cardiovascular risk with insufficient effectiveness of lipid-lowering therapy (RENAISSANCE). *Russian Journal of Cardiology*. 2019. 5.
30. Safarova M.S., Sergienko I.V., Ezhov M.V. et al. Russian research program for timely diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia: rationale and design of the Russian registry of familial hypercholesterolemia (RoFH). *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2014. 3.
 31. Yezhov M.V., Sergienko I.V., Duplyakov D.V. et al. Results of the Russian research program for diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017. 2.
 32. Chubykina U.V., Ezhov M.V., Rozhkova T.A. et al. Five-year follow-up of patients with homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia in the RENAISSANCE registry. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2023. 1(50). 5–18
 33. Farup P.G., Rootwelt H., Hestad K. APOE — a genetic marker of comorbidity in subjects with morbid obesity. *BMC Medical Genetics*. 2020. 21(1). 146. DOI 10.1186/s12881-020-01082-2
 34. Zhang Z., Ou J., Cai P. et al. Association between the PON1 Q192R polymorphism and coronary heart disease in Chinese: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. 97(26). DOI 10.1097.
 35. Norata G.D., Tsimikas S., Pirillo A., et al. Apolipoprotein C-III: From pathophysiology to pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015. 36. 675-687. DOI 10.1016/j.tips.2015.07.001.
 36. Agirbasli M., Sumerkan M.C., Eren F., et al. The S447X variant of lipoprotein lipase gene is inversely associated with severity of coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2011. 26(4). 457-63.
 37. DOI 10.1007/s00380-010-0077-1.
 38. He K., Zhu Z., Chen Y. Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms Are Associated with Myocardial Infarction Risk: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2021. 25(6). 434-444. DOI 10.1089/gtmb.2021.0042.
 39. Gigeck Cde O., Chen E.S., Cendoroglo M.S. et al. Association of lipase lipoprotein polymorphisms with myocardial infarction and lipid levels. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007. 45(5). 599-604. DOI 10.1515/CCLM.2007.
 40. Ahmadi Z., Senemar S., Radmanesh S.J. The association of lipoprotein lipase genes, HindIII and S447X polymorphisms with coronary artery disease in shiraz city. *Cardiovascular and Thoracic Research*. 2015. 7(2). 63-67
 41. Ayyappa K.A., Shatwan I., Bodhini D. et al. High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. *Nutrition & Metabolism*. 2017.14(8).
 42. Anderson J.L., King G.J., Bair T.L. Association of lipoprotein lipase gene polymorphisms with coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999. 15(33/4). 1013-1020.
 43. Bahrami M, B. Hamzeh M., Mohammad M.J. et al. Lipoprotein lipase gene variants: Association with acute myocardial infarction and lipid profiles. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2015. 6(4). 327-332
 44. Duman B.S., Turkoğlu C., Akpınar B. et al. Lipoprotein lipase gene polymorphism and lipid profile in coronary artery disease. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2004. 128(8). 869-874.
 45. Kastelein J.J., Ordovas J.M., Wittekoek M.E. et al. Two common mutations (D9N, N291S) in lipoprotein lipase: a cumulative analysis of their influence on plasma lipids and lipoproteins in men and women. *Clinical Genetics*. 1999. 56(4). 297-305. DOI 10.1034/j.1399-0004.1999.560407.
 46. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., et al. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *Journal of the American Medical Association*. 2001. 286(1). 64-70. DOI 10.1001/jama.286.1.64.
 47. Krauss R.M., Mangravite L.M., Smith J.D. et al. Variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation*. – 2008. 117. 1537-1544. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708388.
 48. Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is

- associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. Pharmacogenet Genomics. 2008. 18. 1021-1026. DOI 10.1097/FPC.0b013e3283106071.
49. Polisecki E., Muallem H., Maeda N. et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigatorset al. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. Atherosclerosis. 2008. 200. 109-114. DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004.
50. Tsygankova D.P., Mulerova T.A., Ogarkov M.Yu. et al. Lipid metabolism indices in residents of Gornaya Shoria: ethnic characteristics and influence of living conditions. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2017. 1.
51. Averianova I.V., Maksimov A.L. State of lipid and carbohydrate metabolism in aboriginal and Caucasian students with different periods of residence in the Magadan Region. Human ecology. 2015. 9. 44-49.
52. Ryabova T.I., Popova T.V., Sirotin B.Z. Features of the lipid spectrum of blood serum in the indigenous and immigrant population of the Amur region. Clinical laboratory diagnostics. 2012. 2. 25-27.

Информация об авторах:

1. **Зайцев Дмитрий Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий базовой кафедрой, e-mail: zaycevdn@mail.ru, SPIN-код: 9691-1926, AuthorID: 324250, ORCID ID: 0000-0002-2741-3783.
2. **Слободская Ирина Владимировна**, аспирант кафедры факультетской терапии, врач-кардиолог. e-mail: iv_s93@mail.ru, SPIN-код: 5146-5219, AuthorID: 1177233, ORCID ID: 0000-0003-2515-9619.
3. **Василенко Павел Владимирович**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, e-mail: pavelvasilenkochita@mail.ru, SPIN-код: 7605-7376, AuthorID: 1013777, ORCID ID: 0000-0002-7968-6417.

Author information:

1. **Zaitsev D.N.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Basic Department, e-mail: zaycevdn@mail.ru, SPIN-код: 9691-1926, AuthorID: 324250, ORCID ID: 0000-0002-2741-3783.
2. **Slobodskaya I.V.**, Postgraduate Student of the Department of Faculty Therapy, cardiologist, e-mail: iv_s93@mail.ru, SPIN-код: 5146-5219, AuthorID: 1177233, ORCID ID: 0000-0003-2515-9619.
3. **Vasilenko P.V.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, e-mail: pavelvasilenkochita@mail.ru, SPIN-код: 7605-7376, AuthorID: 1013777, ORCID ID: 0000-0002-7968-6417.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025