

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## КАСКАДНЫЙ СКРИНИНГ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

М.И. Воевода, Е.В. Шахтшнейдер, К.В. Макаренкова, Д.Е. Иванощук,  
П.С. Орлов, Ю.И. Рагино

ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) входит в число наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений. Каскадный генетический скрининг – поэтапная идентификация пациентов с СГХ. Каскадный скрининг – наиболее целесообразный способ диагностики ранее не диагностированной СГХ. Цель работы – изучить информированность пациентов с СГХ и их родственников первой линии родства о проблеме семейной гиперхолестеринемии по результатам анкетирования; выполнить пилотное исследование пациентов с СГХ с использованием принципа каскадного генетического скрининга. Исследование выполнено для пациентов с клиническим диагнозом «определенная» СГХ. Исследование одобрено этическим комитетом «НИИТПМ». Проведено анкетирование пациентов для оценки информированности о заболевании. Выполнено таргетное высокотехнологичное секвенирование (GS Junior, Roche) с использованием технологии (Nimble Gen Seq Cap, Roche). Участие в опросе было добровольным и анонимным. В результате анализа ответов на вопросы получены данные о недостаточной информированности пациентов с СГХ и их родственников о современном состоянии проблемы. Определенные в данном исследовании мутации и полиморфизмы гена *LDLR* подтверждают генетическую гетерогенность спектра структурных изменений гена рецепторов липопротеидов низкой плотности у пациентов с СГХ.

**Ключевые слова:** каскадный генетический скрининг, семейная гиперхолестеринемия, ген рецептора липопротеидов низкой плотности, ген пропротеинконвертазы субтилизинкксин тип 9, ген аполипопротеида В, мутации.

## ВВЕДЕНИЕ

Современные методы молекулярной биологии и медицинской генетики значительно увеличили объем знаний в области изучения семейных форм гиперхолестеринемии и внесли изменения в процесс диагностики, лечения и профилактики заболевания. С учетом внедрения новых технологий в медицинскую практику вопрос распространения и использования новой информации становится актуальным как

для врачей, так и для пациентов и их родственников.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХ) – заболевание, обусловленное группой генетических дефектов, приводящих к снижению скорости удаления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) из кровотока и выраженному повышению концентрации холестерина в крови. Гены, мутации которых определяют фенотип СГХ, представлены в табл. 1 [1, 2].

**Воевода Михаил Иванович** – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор «НИИТПМ»

**Шахтшнейдер Елена Владимировна** – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: 2117409@mail.ru

**Макаренкова Ксения Владимировна** – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний

**Иванощук Динара Евгеньевна** – научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

**Орлов Павел Сергеевич** – научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний

Таблица 1

## Гены, определяющие фенотип семейной гиперхолестеринемии

| Символ гена    | Название гена                                    | Частота, % |
|----------------|--|------------|
|                | Аутосомно-доминантная форма                      |            |
| <i>LDLR</i>    | Ген рецептора ЛПНП                               | 79–85      |
| <i>APOB</i>    | Ген аполипопротеида В                            | 5–7        |
| <i>PCSK9</i>   | Ген пропротеинконвертазы субтилизин/кексин тип 9 | <5         |
|                | Аутосомно-рецессивная форма                      |            |
| <i>LDLRAP1</i> | Ген белка-адаптера рецептора ЛПНП                | <1         |

Семейная гиперхолестеринемия входит в число наиболее распространенных врожденных метаболических нарушений. У больных СГХ наблюдается значительное повышение общего холестерина сыворотки (с рождения), значительное повышение холестерина, ассоциированного с ЛПНП при нормальном или умеренно повышенном уровне триглицеридов. У пациентов в 25–30 % случаев диагностируются сухожильные ксантомы. Для диагностики заболевания значимо появление ксантелазм в возрасте до 25 лет и/или липоидной дуги роговицы в возрасте до 45 лет [3, 4]. Семейная гиперхолестеринемия опасна ранним развитием осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклеротическое поражение сосудов мозга и артерий нижних конечностей. Средний возраст клинических проявлений ИБС у пациентов: до 45 лет – у мужчин и до 55 лет – у женщин [5]. Несмотря на распространенность этого заболевания и доступность эффективных методов лечения, СГХ часто остается не диагностированной и не леченой, особенно у детей. Для своевременной диагностики СГХ предложено использовать метод каскадного генетического скрининга [6].

Каскадный генетический скрининг – поэтапная идентификация пациентов с СГХ. На первом этапе проводится скрининг, направленный на выявление повышенного содержания холестерина у пациента; далее у больного с гиперхолестеринемией проводится сбор семейного анамнеза и анализ клинических проявлений. В случае диагноза «вероятная» или «определенная» СГХ по клиническим критериям пациенту назначается молекулярно-генетическое исследование. Каскадный скрининг включает определение содержания липидов у всех родственников пробанда первой линии родства. При подтверждении молекулярно-генетическими методами диагноза СГХ у пациента проводят генетический скрининг его родственников [7]. По мере выяв-

ления новых пациентов с СГХ, их родственники также обследуются. Каскадный скрининг – наиболее целесообразный способ диагностики ранее не диагностированной СГХ.

По рекомендациям Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society) скрининг на содержание холестерина должен быть проведен всем лицам в популяции до достижения ими возраста 20 лет. В случае семейного анамнеза СГХ или раннего развития ИБС определение уровня общего холестерина сыворотки проводится начиная с возраста 2 лет [8].

Каскадный скрининг получил официальное признание ВОЗ с этической точки зрения: заболевание представляет серьезную проблему для здоровья, доступны диагностический тест и превентивные меры.

Отрицательный результат генетического скрининга мутаций гена *LDLR* не исключает СГХ (около 12 % случаев). В случае отсутствия мутаций в гене *LDLR* выполняется секвенирование генов *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*.

Проведено сравнение эффективности каскадного генетического скрининга против фенотипического скрининга: по данным литературы показано, что от 38 % (Нидерланды) до 53 % (Норвегия) пациентов были не лечены до установки генетического диагноза СГХ (93 и 89 % получают лечение после постановки диагноза соответственно). Менее чем 10 % пациентов получали адекватную липидснижающую терапию до проведения генетического скрининга СГХ [5, 6, 9]. Экономически оправдано проведение поэтапного скрининга всем молодым людям до 16 лет с последующим назначением лечения в случае диагностики СГХ [10].

Цель работы – изучить информированность пациентов с СГХ и их родственников первой линии родства о проблеме семейной гиперхолестеринемии по данным анкетирования; выполнить пилотное исследование пациентов с СГХ с использованием принципа каскадного генетического скрининга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В «НИИТПМ» разработана анкета для оценки информированности о проблеме семейной гиперхолестеринемии. Анкета является анонимной и закрытой, включает три блока вопросов: клинический, молекулярно-генетический и блок вопросов, касающихся медицинской этики. В каждом вопросе один из вариантов ответов является правильным. Ответы были получены прямым опросом в присутствии интервьюера. Для анализа результатов опроса сформирована электронная база данных. Информация предна-

значена для оценки информированности пациентов СГХ о заболевании, разработки в дальнейшем методических и информационных ресурсов. Информация позволяет акцентировать внимание на проблемных вопросах и уделять им внимание при обучении врачей и наблюдении пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Впервые в анкету введен спектр вопросов, касающихся молекулярно-генетической диагностики семейной гиперхолестеринемии.

В пилотном исследовании опрос был выполнен для 13 пациентов с клиническим диагнозом «определенная» СГХ. Выборка пациентов с семейной гиперхолестеринемией формировалась в поликлиническом отделении «НИИТПМ». Диагноз «определенной» СГХ был поставлен с использованием клинических липидных критериев The Simon Broom Register Group (UK) и Dutch Lipid Clinic Network Criteria [11, 12]. Пациентам проведены клиническое обследование, ультразвуковая диагностика, выполнен забор крови для биохимического (липидный профиль, показатели общей биохимии) и молекулярно-генетического исследования. Обследованы родственники первой линии родства пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Обследование пациентов и их родственников проводилось с использованием принципов каскадного скрининга. Исследование одобрено этическим комитетом «НИИТПМ». От пациентов получено информированное согласие.

ДНК выделена из крови методом фенол-хлороформной экстракции [13]. Таргетное высокотехнологичное секвенирование (GS Junior, Roche) с использованием технологии (Nimble Gen Seq Cap Target Enrichment, Roche) выполнено для 12 человек с диагнозом «определенная» СГХ. Для секвенирования целевых участков генома разработана уникальная генетическая панель, включающая промотор, экзоны и интроны генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*. В данной статье представлены результаты анализа структурных изменений в гене *LDLR* для верификации мутаций, выявленных методом высокотехнологичного секвенирования, использовалось секвенирование по Сэнгеру.

Ген *LDLR* находится на 19 хромосоме (19p13). Размер гена – 45 тысяч пар нуклеотидов, состоит из 18 экзонов (Gene ID: 3949). Рецептор липопротеидов низкой плотности относится к семейству гомологичных по структуре клеточных поверхностных рецепторов, которые свернуты в эндоплазматическом ретикулуме и функционируют как эндоциты и сигнальные рецепторы во множестве клеточных процессов [14]. Мутации в гене рецептора ЛПНП у большинства пациентов ведут к нарушению функции белка через

формирование аномалий конфигурации рецептора. Изменения структуры гена *LDLR* определяют до 80 % случаев развития СГХ.

При статистическом анализе данных оценку средних значений количественных показателей проводили с использованием пакета статистических программ SPSS for Windows.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст заполнивших анкеты составил  $50,8 \pm 14,3$  года. Средний уровень общего холестерина сыворотки (ОХС) у пациентов с диагнозом «определенная» СГХ –  $322 \pm 121$  мг/дл, максимальный уровень – 718 мг/дл. Средний уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) –  $216 \pm 73$  мг/дл, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) –  $27 \pm 13$  мг/дл, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) –  $53 \pm 15$  мг/дл, триглицеридов (ТГ) –  $142 \pm 91$  мг/дл. Препараты, снижающие уровень липидов, принимали на момент осмотра 47,4 % обследованных лиц.

По результатам опроса были получены следующие данные: в группе пациентов с СГХ и их родственников первой линии родства правильных ответов на все вопросы анкеты получено не было. При анализе ответов по блокам информации процент правильных ответов составил от 15,4 до 84,6 % на вопросы в клиническом блоке, от 30,8 до 53,8 % – на вопросы в молекулярно-генетическом блоке и 15,4–23,1 % – на вопросы этического блока.

При ответах на вопросы клинического блока наименьшее затруднение вызвали вопросы о клинических проявлениях и возрасте начала заболевания СГХ – 84,6 и 69,2 % правильных ответов соответственно. Максимальное затруднение вызвал вопрос о возможностях современного лечения СГХ – 15,4 % правильных ответов.

Пациенты с СГХ обладали недостаточными знаниями о причинах развития заболевания и возможности его диагностики. Доля правильных ответов на данную категорию вопросов в молекулярно-генетическом блоке не превышала 54 %.

Вопросы, включенные в этический блок анкеты, о возможности предоставления генетической помощи семьям с СГХ и вопросы о защите информации о здоровье пациента, в том числе о его генетическом статусе, показали низкий уровень информированности пациентов о своих правах. Процент правильных ответов 15,4 и 23,1 соответственно.

Участие в опросе было добровольным и анонимным. В результате анализа ответов на вопросы получены данные о недостаточной ин-

Характеристика мутаций в гене *LDLR* у пациентов с СГХ

| rs          | Замена в ДНК        | Замена в аминокислотной последовательности | Клиническая значимость | Данные по базе Poly Phen-2                      |
|-------------|---------------------|--|------------------------|---|
| rs755757866 | G/T<br>гетерозигота | Миссенс-мутация<br>Cys340Phe               | Нет данных             | Повреждающая мутация<br>(Score of 1.000)        |
| rs5930      | A/G<br>гетерозигота | Миссенс-мутация<br>Cys352Tyr               | СГХ (Mexico 2)         | Повреждающая мутация<br>(Score of 1.000)        |
| rs11669576  | G/A<br>гетерозигота | Миссенс-мутация<br>Ala391Thr               | Нет данных             | Вероятно, доброкачественная<br>(Score of 0.010) |
| rs121908038 | A/T<br>гетерозигота | Миссенс-мутация<br>Leu401His               | СГХ                    | Повреждающая мутация<br>(Score of 1.000)        |

формированности пациентов с СГХ и их родственников о современном состоянии проблемы.

При молекулярно-генетическом исследовании получены данные о наличии ряда структурных изменений в гене *LDLR*. Все не синонимичные замены представлены в гетерозиготной форме. Выявленные мутации Cys352Tyr и Leu401His были ранее найдены у больных с СГХ в других странах [15, 16]. Мутации Cys340Phe и Ala391Thr ранее описаны в базе данных 1000 Genome Browse. Для Ala391Thr показана ассоциация с риском развития болезни Альцгеймера у женщин и ишемическим инсультом [17, 18].

У пациентов с СГХ также определен ряд однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *LDLR*. Rs688, синонимичный полиморфизм Asn591Asn, по данным литературы ассоциирован с повышением ОХС, но не с СГХ, за счет влияния на сплайсинг экзона 12 гена *LDLR* [19]. Другой синонимичный ОНП Val526Val (rs5925) влияет на эффективность сплайсинга экзона 13 гена *LDLR*, что является причиной развития нарушения функции рецептора ЛПНП [20].

Для прогнозирования значимости найденных мутаций в гене *LDLR* была использована бесплатная онлайн-программа прогнозирования структуры белка Poly Phen-2. Poly Phen-2 является инструментом для прогнозирования возможного воздействия аминокислотной замены на структуру и функции человеческого белка [21]. Три из четырех найденных у пациентов с СГХ миссенс-мутаций гена *LDLR*, по прогнозам Poly Phen-2, будут повреждать структуру и функцию белка *LDLR* (табл. 2).

У 10 из 12 пациентов с СГХ (83,3 %) выявлены изменения в структуре гена *LDLR*, которые могут приводить к изменению функции рецептора ЛПНП.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр мутаций гена рецептора ЛПНП характеризуется выраженной гетерогенностью и

специфичностью для разных этнических групп [22], включая миссенс-мутации, сплайсинг-мутации и крупные делеции [23]. В настоящее время известно более 1800 мутаций в гене рецептора ЛПНП (Database HGMD, Cardiff). Ранее в России были изучены семейные случаи СГХ [24, 25]. Охарактеризовано более 45 мутаций, и только единичные из них являются общими для трех регионов России (Санкт-Петербург, Москва, Новосибирск). В результате исследований выявлено отсутствие мажорных мутаций в гене рецептора ЛПНП в России, что подтверждает необходимость изучения спектра мутаций в различных регионах страны. Например, мутации FH–Helsinki и FH–North Karelia, отвечающие за 60 % случаев СГХ в Финляндии, на территории России (Москва, Санкт-Петербург, Петрозаводск) практически не встречаются [26]. По нашим данным, в России спектр мутаций гена рецепторов ЛПНП в популяционной выборке пациентов с гиперхолестеринемией [27] значительно отличается от спектра мутаций пациентов с СГХ (клинические выборки). Определенные в данном исследовании мутации и полиморфизмы гена *LDLR* подтверждают генетическую гетерогенность спектра структурных изменений гена рецепторов ЛПНП у пациентов с СГХ.

Для выявления пациентов с СГХ с помощью каскадного тестирования используется комбинация измерения концентрации ОХС, ХС ЛПНП и определение генетических маркеров. Рекомендуется провести диагностику родственникам с клиническим диагнозом СГХ, включая родственников первой, второй и, когда это возможно, третьей степени биологического родства [5]. Полученные данные о недостаточной информированности пациентов о заболевании свидетельствуют о необходимости дополнительной работы по обучению врачей и пациентов. Наиболее эффективно создание национальных программ выявления пациентов с СГХ [28].

Широко используемая стратегия молекулярно-генетического тестирования: секвенирование экзонов генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* для ауто-сомно-доминантной формы СГХ и *LDLRAP1* для аутосомно-рецессивной СГХ, включая 20 п.н. фланкирующих некодирующих районов ДНК по обе стороны от каждого экзона. Гены могут быть протестированы все одновременно или последовательно в любом порядке. Рекомендован следующий порядок: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* и *LDLRAP1*. Может быть определена последовательность какого-либо одного или нескольких экзонов у членов семьи с известными мутациями [29].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фенотип СГХ всегда должен быть верифицирован генотипом. Для этого оптимально использовать принцип каскадного генетического скрининга. Каскадный генетический скрининг одобрен ВОЗ с этической точки зрения. Независимо от генетического тестирования все семьи с СГХ требуют постоянного наблюдения и целенаправленного клинического обследования для определения родственников, которые могут быть в группе риска наличия этого наследственного заболевания.

Готовность социума к внедрению каскадного генетического скрининга СГХ определяется наличием информации о проблеме и возможности ее решения.

Работа поддержана грантом Российского гуманитарного научного фонда №14-06-00867.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rader D.J., Cohen J., Hobbs H.H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 111. P. 1795–1803.
2. De Castro-Oros I., Pocioli M., Civeira F. The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations // *Appl. Clin. Genet.* 2010. Vol. 3. P. 53–64.
3. Vella A., Pineda A.A., O'Brien T. Low-density lipoprotein apheresis for the treatment of refractory hyperlipidemia // *Mayo Clin. Proc.* 2001. Vol. 76. P. 1039–1046.
4. Thompsen J., Thompson P.D. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 189. P. 31–38.
5. DeMott K., Nherera L., Shaw E.J., Minhas R., Humphries S.E., Kathoria M., Ritchie G., Nunes V., Davies D., Lee P., McDowell I., Neil A., Qureshi N., Rowlands P., Seed M., Stracey H., Thorogood M., Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.
6. Leren T.P. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia // *Clin. Genet.* 2004. Vol. 66. P. 483–487.
7. Leren T.P., Finborud T.H., Manshaus T.E., Ose L., Berge K.E. Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in General Practice Using Clinical Diagnostic Criteria or Genetic Testing as Part of Cascade Genetic Screening // *Comm. Genet.* 2008. Vol. 11. P. 26–35.
8. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., Ginsberg H.N., Masana L., Descamps O.S., Wiklund O., Hegele R.A., Raal F.J., Defesche J.C., Wiegman A., Santos R.D., Watts G.F., Parhofer K.G., Hovingh G.K., Kovanen P.T., Boileau C., Averna M., Borén J., Bruckert E., Catapano A.L., Kuivenhoen J.A., Pajukanta P., Ray K., Stalenhoef A., Stroes E., Taskinen M.R., Tybjaerg-Hansen A. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 3478–3490.
9. Minhas R., Humphries S.E., Qureshi N. Neil HAW. On behalf of the Nice Guideline Development Group. Controversies in familial hypercholesterolaemia: recommendations of the NICE Guideline Development Group for the identification and management of familial hypercholesterolaemia // *Heart.* 2009. Vol. 95. P. 584–587.
10. Martin A.C., Coakley J., Forbes D.A., Sullivan D.R., Watts G.F.J. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care // *Paediatr. Child. Health.* 2013. Apr. Vol. 9 (4). P. E263–E272.
11. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management // *Atherosclerosis.* 1999. Vol. 142. P. 105–112.
12. World Health Organization. Familial hypercholesterolaemia. Report of a second WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999
13. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Анализ генома / под ред. К. Дейвиса, пер. с англ. М.: Мир, 1990. С. 58–94.
14. Gent J., Braakman I. Low-density lipoprotein receptor structure and folding // *Cell. Mol. Life Sci.* 2004. Vol. 61 (19–20). P. 2461–2470.
15. Magana Torres, Mora-Hernandez, Vazquez Cardenas, Gonzalez Jaimés. Homozygous familial hypercholesterolemia: the c.1055G>A mutation in the LDLR gene and clinical heterogeneity // *J. Clin. Lipidol.* 2014. Vol. 8 (5). P. 525–527.
16. Feussner G., Dobmeyer J., Nissen H., Hansen T.S. Unusual Xanthomas in a young patient with heterozygous familial hypercholesterolemia and type III hyperlipoproteinemia // *Am. J. Med. Genet.* 1996. Vol. 65. P. 149–154.
17. Lamsa R., Helisalmi S., Herukka S.K., Tapiola T., Pirttila T., Vepsäläinen S., Hiltunen M., Soininen H. Genetic study evaluating LDLR polymorphisms and Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2008. Jun. Vol. 29 (6). P. 848–855.

18. Yan H.C., Wang W., Dou C.W., Tian F.M., Qi S.T. Relationships of LDLR genetic polymorphisms with cerebral infarction: a meta-analysis // *Mol. Biol. Rep.* 2014. Jul. Vol. 41 (7). P. 4425–4434.
19. Boes E.I., Coassin S., Kollerits B., Heid I.M., Kronenberg F. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review // *Exp. Gerontol.* 2009. Mar. Vol. 44 (3). P. 136–160.
20. Lee J.D., Hsiao K.M., Wang T.C., Lee T.H., Kuo Y.W., Huang Y.C., Hsu H.L., Lin Y.H., Wu C.Y., Huang Y.C., Lee M., Yang H.T., Hsu C.Y., Pan Y.T. Mutual effect of rs688 and rs5925 in regulating low-density lipoprotein receptor splicing // *DNA Cell Biol.* 2014. Dec. Vol. 33 (12). P. 869–875.
21. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R. A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nat. Methods.* 2010. Apr. Vol. 7 (4). P. 248–249.
22. Мандельштам М.Ю., Захарова Ф.М., Голубков В.И. и др. Диагностика семейной гиперхолестеринемии в России: достижения и проблемы // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: «АльфаВиста», 2004. С. 9–23.
23. Heath K.E., Gahan M., Whittall R.A., Humphries S.E. Low-density lipoprotein receptor gene (LDLR) worldwide website in familial hypercholesterolaemia: update, new features and mutation analysis // *Atherosclerosis.* 2001. Vol. 154. P. 243–246.
24. Мандельштам М.Ю. Что дало изучение семейной гиперхолестеринемии для понимания генетики дислипидемий? // *Мед. генетика.* 2003. Т. 2, № 12. С. 509–519.
25. Zakharova F.M., Damgaard D., Mandelshtam M.Y. et al. Familial hypercholesterolemia in St.-Petersburg: the known and novel mutations found in the low density lipoprotein receptor gene in Russia // *BMC Med. Genetics.* 2005. Vol. 6. P. 6.
26. Комарова Т.Ю., Головина А.С., Грудина Н.А., Захарова Ф.М., Корнева В.А., Липовецкий Б.М., Серебренникова М.П., Константинов В.О., Васильев В.Б., Мандельштам М.Ю. «Финские» мутации в гене рецептора ЛПНП — редкая причина семейной гиперхолестеринемии в Санкт-Петербурге и Петрозаводске // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2013, Т. 155, № 3. С. 359–362.
27. Воевода М.И., Куликов И.В., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., Пилипенко И.В., Терешенко И.П., Кобзев В.Ф., Ромашенко А.Г., Никитин Ю.П. Популяционное исследование спектра мутаций гена рецептора липопротеинов низкой плотности в российской популяции // *Генетика.* 2008. № 10. С. 1374–1378.
28. Galema-Boers J.M.H., Versmissen J., Roeters van Lennep H.W.O., Dusault-Wijkstra J.E., Williams M., Roeters van Lennep J.E. Cascade screening of Familial Hypercholesterolemia must go on // *Atherosclerosis.* 2015. Oct. Vol. 242 (2). P. 415–217.
29. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 171. P. 309–325.

## CASCADE GENETIC SCREENING FOR FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

M.I. Voevoda, E.V. Shakhtshneider, K.V. Makarenkova, D.E. Ivanoshchuk, P.S. Orlov, Yu.I. Ragino

*FSBSI «Institute of Internal and Preventive Medicine»  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common congenital metabolic disorders. Cascade genetic screening used for diagnostic of patients with FH. Aim of study is to explore the awareness of FH patients of the problem of familial hypercholesterolemia and conduct a pilot study of patients with FH using the principle of a cascade genetic screening. The study was performed in patients with a clinical diagnosis of “definite” FH. The study was approved ethics committee. Target was selected for high-throughput sequencing (GS Junior, Roche). Participation in the survey was voluntary and anonymous. An analysis of the responses to the questions provided data on the lack of awareness of patients with the FH about the problem. Certain mutations in this study and LDLR gene polymorphisms confirmed genetic heterogeneity of the spectrum of structural modifications of LDL receptor gene in patients with FH.

**Keywords:** cascade genetic screening, familial hypercholesterolemia, low density lipoprotein receptor gene, proprotein convertase subtilisin/kexin 9 gene, apolipoprotein B gene, mutations.

*Статья поступила 31 октября 2015 г.*