

Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца

Мешков А. Н.^{1,2,3}, Киселева А. В.¹, Ершова А. И.¹, Сотникова Е. А.¹, Сметнев С. А.¹, Лимонова А. С.¹, Жарикова А. А.^{1,4}, Зайченко М.⁵, Раменский В. Е.^{1,4}, Драпкина О. М.¹

Цель. Изучение вклада редких и низкочастотных вариантов генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* при оценке риска ишемической болезни сердца (ИБС) в когорте российских пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы. Исследование проводилось на выборке из участников когортных и эпидемиологических исследований (n=2405). Было выполнено таргетное обогащение кодирующих последовательностей и экзон-интронных участков девяти генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL*. Генетическая диагностика была проведена методом секвенирования следующего поколения.

Результаты. ИБС была подтверждена у 267 пациентов (11%). После проведения генетической диагностики все пациенты были разделены на 3 группы: лица с ранее описанными генетическими вариантами, связанными с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и/или триглицеридов (ТГ); лица с генетическими вариантами, связанными со сниженным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ; лица без генетических вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ или с двумя или более вариантами с противоположными эффектами на уровень ХС ЛНП и/или ТГ. При проведении процедуры Каплана-Мейера выявлено, что группы достоверно различаются по накопленному риску развития ИБС (p<0,001 для лог-рангового критерия), максимальный риск был в группе 1, а минимальный риск в группе 2. При проведении регрессии Кокса было выявлено, что у лиц из группы 1 отношение рисков (ОР) развития ИБС выше в 2,63 раза (ОР =2,63; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6-4,34; p<0,001), а у лиц из группы 2 ниже в 1,88 раза (ОР =0,53; 95% ДИ 0,3-0,98; p=0,042) по сравнению с лицами из группы 3 с поправкой на другие факторы риска ИБС: пол, возраст, факт курения, уровень ХС ЛНП и наличие артериальной гипертензии.

Заключение. Применение генетического тестирования у молодых пациентов позволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском ИБС и сфокусировать проведение профилактических и лечебных мероприятий прежде всего для данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, холестерин липопротеинов низкой плотности, генетическое тестирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский

исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ⁵ФГАУ ВО Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия.

Мешков А.Н.* — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, доцент, помощник генерального директора, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Киселева А.В. — к.б.н., в.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ершова А.И. — д.м.н., руководитель лаборатории клинической генетики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Сотникова Е.А. — с.н.с., лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8395-4146, Сметнев С.А. — лаборант-исследователь, лаборатория молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Лимонова А.С. — м.н.с., лаборатория клинической генетики, ORCID: 0000-0003-1500-3696, Жарикова А.А. — н.с., лаборатория молекулярной генетики, старший преподаватель, Факультет биоинженерии и биоинформатики, ORCID: 0000-0003-0723-0493, Зайченко М. — аспирант, ORCID: 0000-0002-2798-9811, Раменский В.Е. — руководитель лаборатории геномной и медицинской биоинформатики, Факультет биоинженерии и биоинформатики, доцент, ORCID: 0000-0001-7867-9509, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@lipidclinic.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОР — отношение рисков, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

Рукопись получена 12.09.2022

Рецензия получена 28.09.2022

Принята к публикации 04.10.2022



Для цитирования: Мешков А.Н., Киселева А.В., Ершова А.И., Сотникова Е.А., Сметнев С.А., Лимонова А.С., Жарикова А.А., Зайченко М., Раменский В.Е., Драпкина О.М. Варианты генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* и риск ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN FAKGMM

ANGPTL3, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* gene variants and coronary artery disease risk

Meshkov A. N.^{1,2,3}, Kiseleva A. V.¹, Ershova A. I.¹, Sotnikova E. A.¹, Smetnev S. A.¹, Limonova A. S.¹, Zharikova A. A.^{1,4}, Zaychenoka M.⁵, Ramenskiy V. E.^{1,4}, Drapkina O. M.¹

Aim. To study the contribution of rare and low-frequency variants of *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* genes in assessing the risk of coronary artery disease (CAD) in a cohort of Russian patients with various cardiovascular risks.

Material and methods. The study was conducted on a sample of participants in cohort and epidemiological studies (n=2405). Targeted enrichment of coding

sequences and exon-intron regions of nine genes (*ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL*) was performed. Genetic diagnostics was carried out by next generation sequencing.

Results. CAD was confirmed in 267 patients (11%). After genetic diagnosis, all patients were divided into three following groups: individuals with previously described genetic variants associated with elevated levels of low-density

lipoprotein cholesterol (LDL-C) and/or triglycerides (TGs); individuals with genetic variants associated with reduced levels of LDL-C and/or TGs; individuals without genetic variants associated with LDL-C and/or TG levels, or with two or more variants with opposite effects on LDL-C and/or TG levels. Kaplan-Meier method revealed that the groups significantly differ in cumulative risk of CAD ($p < 0,001$ for the log-rank test), the maximum risk was in group 1, and the minimum risk in group 2. When conducting the Cox regression, we found that in persons from group 1, the hazard ratio (HR) for CAD is 2,63 times higher (HR =2,63, 95% confidence interval (CI), 1,6-4,34; $p < 0,001$), and in persons from group 2 lower by 1,88 times (HR =0,53, 95% CI, 0,3-0,98; $p = 0,042$) compared with persons from group 3, adjusted for other CAD risk factors: sex, age, smoking, LDL-C and hypertension.

Conclusion. Genetic testing in young patients makes it possible to identify individuals with an increased genetic risk of CAD and to focus preventive and therapeutic measures primarily for this category of patients.

Keywords: coronary artery disease, cardiovascular diseases, low-density lipoprotein cholesterol, genetic testing.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ³E. I. Chazov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁵Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia.

Meshkov A. N.* ORCID: 0000-0001-5989-6233, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Sotnikova E. A. ORCID: 0000-0002-8395-4146, Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Limonova A. S. ORCID: 0000-0003-1500-3696, Zharikova A. A. ORCID: 0000-0003-0723-0493, Zaychenoka M. ORCID: 0000-0002-2798-9811, Ramensky V. E. ORCID: 0000-0001-7867-9509, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
meshkov@lipidclinic.ru

Received: 12.09.2022 **Revision Received:** 28.09.2022 **Accepted:** 04.10.2022

For citation: Meshkov A. N., Kiseleva A. V., Ershova A. I., Sotnikova E. A., Smetnev S. A., Limonova A. S., Zharikova A. A., Zaychenoka M., Ramensky V. E., Drapkina O. M. *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* gene variants and coronary artery disease risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5232. doi:10.15829/1560-4071-2022-5232. EDN FAKGMM

Ключевые моменты

- Показана значимость выявления редких и низкочастотных вариантов генов *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* для оценки риска ишемической болезни сердца в когорте российских пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.
- Применение генетического тестирования у молодых пациентов позволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском ишемической болезни сердца и сфокусировать проведение профилактических и лечебных мероприятий прежде всего для данной категории пациентов.

Key messages

- The significance of detection of rare and low-frequency variants of the *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* genes for assessing the risk of coronary artery disease in a cohort of Russian patients with various cardiovascular risks was shown.
- The use of genetic testing in young patients makes it possible to identify persons with an increased genetic risk of coronary artery disease and to focus preventive and therapeutic measures primarily for this category of patients.

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания на протяжении многих лет являются основной причиной смерти населения. Так, в 2017г от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 862895 человек, среди умерших доля ишемической болезни сердца (ИБС) составила 52% [1]. Для предотвращения смертельных случаев от ИБС необходимо максимально рано начинать профилактику данного заболевания в группах повышенного риска [2, 3]. Исследования больших когорт пациентов с ИБС в странах Западной Европы и США позволили выявить гены, варианты которых связаны с изменением уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и/или триглицеридов (ТГ) в крови пациентов и с риском развития ИБС: *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* [4, 5]. При этом часть вариантов в этих генах связана с повышенным уровнем ХС ЛНП и ТГ

и, соответственно, повышает риск ИБС, а другая часть вариантов — с пониженным уровнем ХС ЛНП и ТГ, и сниженным риском ИБС. В России подобные исследования не проводились, однако применение генетической диагностики для оценки риска развития ИБС выглядит многообещающей идеей в контексте первичной профилактики. Цель исследования — изучение вклада редких и низкочастотных вариантов генов *ANGPTL3, ANGPTL4, APOA5, APOB, APOC2, APOC3, LDLR, PCSK9, LPL* при оценке риска ИБС в когорте российских пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

Исследование проводилось на выборке из участников когортных и эпидемиологических исследований, наблюдаемых в ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России (n=2405) [6-8]. Всем пациентам проводилось

клиническое, лабораторное и инструментальное обследование на предмет исключения или подтверждения у них наличия ИБС, и генетическая диагностика.

Диагноз ИБС устанавливали при наличии: 1) положительного электрокардиографического теста с нагрузкой, 2) в анамнезе пациента перенесённого документированного инфаркта миокарда, 3) на коронарографии гемодинамически значимого поражения коронарного русла — >50% для ствола левой коронарной артерии или >70% при иной локализации, 4) в анамнезе пациента документированных эндоваскулярных коронарных вмешательств или операции коронарного шунтирования. Также учитывался возраст развития ИБС у пациента.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Генетическая диагностика. Кровь от пациентов собирали в пробирки с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Хранили при -20°C . Геномная ДНК была выделена из 200 мкл замороженной крови при помощи набора DNA blood mini kit (Qiagen, США). Для секвенирования геномные библиотеки были приготовлены с помощью набора SeqCap EZ Prime Choice Library kit (Roche, Швейцария). Далее было выполнено таргетное обогащение кодирующих последовательностей и экзон-интронных участков девяти генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* с использованием набора SeqCap EZ Prime Choice Probes (Roche, Швейцария). Контроль качества был проведен с помощью Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent, США) и Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Генетическая диагностика проведена методом секвенирования следующего поколения на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina, США). Все этапы эксперимента проводились согласно протоколам производителей.

Биоинформатический анализ. Парные чтения, полученные после секвенирования, были предоставлены для анализа в формате fastq. Оценка качества чтений была проведена с помощью программы FastQC, после чего при помощи программы Trimmomatic с конца каждого чтения были удалены нуклеотиды, вероятность ошибки в которых была >1 на 100. Прошедшие процедуру фильтрации пары чтений были картированы на геном человека версии hg19, в качестве картировщика выбрана программа bwa mem. Удаление дублированных чтений осуществлено с помощью программы samtools. В результате для каждого пациента был получен BAM-файл, содержащий информацию об уникальных чтениях, картированных на рефе-

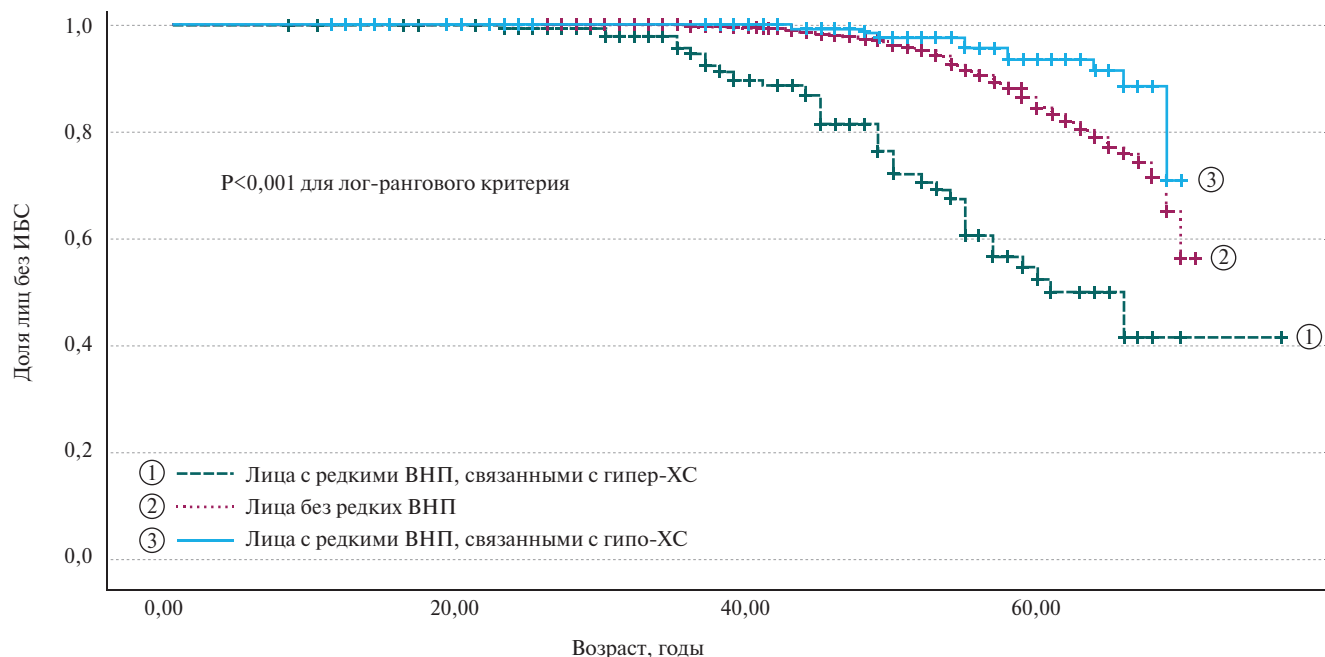
ренсный геном. Неточности выравнивания в областях вставок и делеций были устранены при помощи программы GATK, также с помощью GATK проводили поиск вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в координатах целевых участков генома и фильтрацию по качеству в соответствии с рекомендациями GATK. В результате для каждого пациента были получены файлы, содержащие список ВНП, их координаты, данные о покрытии и прочие характеристики. Найденные ВНП были проаннотированы с помощью программы ENSEMBL VEP.

Все найденные ВНП аннотировались и фильтровались согласно данным о частоте встречаемости минорного аллеля и результатах компьютерного предсказания влияния на структуру белка изменений нуклеотидной последовательности (SIFT и PolyPhen2 для несинонимичных). ВНП проходили проверку на соответствие критериям патогенности согласно рекомендациям ACMG 2015г. Отфильтрованные варианты с высоким качеством перед включением в результаты генетического исследования анализировались врачом и исследовались на предмет упоминания в новейших публикациях.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS версия 28.0.0.0. Проводился анализ выживаемости с помощью процедуры Каплана-Мейера и регрессии Кокса для пациентов трех групп: лица с генетическими вариантами, связанными с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ; лица с генетическими вариантами, связанными со сниженным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ; лица без генетических вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ или с двумя или более вариантами с противоположным эффектом на уровень ХС ЛНП и/или ТГ. Учитывался факт и возраст развития ИБС. При проведении процедуры Каплана-Мейера построен график накопленного риска развития ИБС для каждой из трех групп, в качестве статистического теста использован лог-ранговый критерий. При проведении регрессии Кокса в качестве переменных использованы: факт отнесения пациентов к одной из трех групп на основании данных генетической диагностики, пол, возраст, уровень ХС ЛНП до начала гиполипидемической терапии, наличие артериальной гипертензии (АГ), факт курения. В качестве оценки вклада параметра приводится отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты

Данное исследование реализовывалось в виде наблюдения на выборке из пациентов с разной категорией сердечно-сосудистого риска, в т.ч. с наличием ИБС. Всего в исследование было включено 2405 пациентов — 905 мужчин и 1500 женщин. Средний возраст пациентов составил $51,32 \pm 12,22$ лет. ИБС



Группа	Число человек, достигших определенного возраста					
	20 лет	30 лет	40 лет	50 лет	60 лет	70 лет
Лица с редкими ВНП, имеющими связь с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	160	135	95	55	24	2
Лица без редких и низкочастотных ВНП, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	2046	2022	1654	1232	584	14
Лица с редкими и низкочастотными ВНП, имеющими связь с низким уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	199	198	162	122	64	1

Рис. 1. Процедура Каплана-Мейера для возраста развития ИБС у участников исследования в зависимости от наличия вариантов генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL*.

Сокращения: ВНП — варианты нуклеотидной последовательности, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 1

ОР развития ИБС у участников исследования в зависимости от наличия вариантов генов *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9*, *LPL* для модели с поправкой на пол, возраст, уровень ХС ЛНП, курение и наличие АГ

Тип модели: с поправкой на пол, возраст, ХС ЛНП, курение и АГ (p<0,001)			
Группа	Число событий/число человек	ОР (95% ДИ)	p
1 — лица с вариантами, имеющими связь с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	41/160	2,63 (1,6-4,34)	p<0,001
2 — лица с вариантами, имеющими связь с низким уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	11/199	0,53 (0,3-0,98)	p=0,042
3 — лица без вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ	215/2046	1	

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков, ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

была подтверждена у 267 пациентов (11%). После проведения генетической диагностики все пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 — лица

с генетическими вариантами, связанными с повышенным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ (n=160); группа 2 — лица с генетическими вариантами, связанными

со сниженным уровнем ХС ЛНП и/или ТГ (n=199); группа 3 — лица без генетических вариантов, связанных с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ или с двумя или более вариантами с противоположными эффектами на уровень ХС ЛНП и/или ТГ (n=2046). При проведении процедуры Каплана-Мейера выявлено, что группы достоверно различаются по накопленному риску развития ИБС ($p < 0,001$ для лог-рангового критерия), максимальный риск был в группе 1, а минимальный риск в группе 2 (рис. 1). При проведении регрессии Кокса было выявлено, что у лиц из группы 1 ОР развития ИБС выше в 2,63 раза — ОР = 2,63 (95% ДИ 1,6–4,34; $p < 0,001$), а у лиц из группы 2 ниже в 1,88 раза — ОР = 0,53 (95% ДИ 0,3–0,98; $p = 0,042$) по сравнению с лицами из группы 3 с поправкой на другие факторы риска ИБС: пол, возраст, факт курения, уровень ХС ЛНП и наличие АГ (табл. 1).

Обсуждение

В работе, используя данные генетической диагностики, проводился анализ Каплана-Мейера и регрессия Кокса для оценки риска развития ИБС у участников исследования. Было показано, что наличие у пациента редкого или низкочастотного варианта в одном из изучаемых генов: *ANGPTL3*, *ANGPTL4*, *APOA5*, *APOB*, *APOC2*, *APOC3*, *LDLR*, *PCSK9* или *LPL*, связанного с уровнем ХС ЛНП и/или ТГ достоверно, с поправкой на другие факторы риска, влияет на риск ИБС. Ранее в нескольких работах проводилось сравнение рисков развития ИБС у носителей редких вариантов генов, связанных с развитием семейной гиперхолестеринемии, лиц с высоким баллом значения полигенной шкалы генетического риска (ШГР) на основе частых вариантов и у лиц без генетически детерминированного риска. Было показано, что наибольшее ОР раннего развития ИБС (ОР = 3,06 (1,56–5,99), $p = 0,001$) было у лиц с наличием редких вариантов генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* в комбинации со значением балла > 80 перцентиле ШГР28 на основе 28 частых

вариантов, лица только с редкими вариантами генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* имели промежуточный риск (ОР = 1,97 (1,09–3,56), $p = 0,02$), а лица только со значением балла > 80 перцентиле ШГР28 достоверно не отличались от референсной группы (ОР = 1,39 (0,79–2,47), $p = 0,3$) в модели с поправкой на пол, возраст, уровень ХС ЛНП, наличие АГ и сахарного диабета [9]. В когорте лиц с гиперхолестеринемией из УК биобанка было показано, что наибольшее ОР развития ИБС (ОР = 1,93 (1,32–2,81) $p = 0,001$) было у пациентов с наличием редких ВВП генов *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, лица со значением балла полигенной ШГР223 > 95 перцентиле на основе 223 частых вариантов имели промежуточный риск (ОР = 1,29 (1,05–1,59), $p = 0,01$), по сравнению с референсной группой в модели с поправкой на уровень ХС ЛНП [10]. Представленные работы подтверждают полученные нами результаты о значимости генетической диагностики в оценке риска ИБС. Генетический риск ИБС, основанный на наличии определенных изменений в ДНК человека, может быть рассчитан при однократном анализе уже в детском или молодом возрасте и этот риск не изменяется с возрастом. Генетический тест может быть выполнен в любой точке мира из образца крови или слюны пациента. Такой подход позволяет выявлять лиц с высоким риском ИБС и начинать профилактические мероприятия у них максимально рано, что способствует их большей эффективности.

Заключение

Применение генетического тестирования у молодых пациентов позволяет выявить лиц с повышенным генетическим риском ИБС и сфокусировать проведение профилактических и лечебных мероприятий прежде всего для данной категории пациентов.

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

Литература/References

1. Russian statistical yearbook. M.:Stat.sb. Rosstat, 2018. p. 694. (In Russ.) Российский статистический ежегодник. 2018: Стат.сб. Росстат-М., P76. 2018. С. 694. ISBN: 978-5-89476-456-6.
2. Boytsov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(1):4-6. (In Russ.) Бойцов С. А., Драпкина О. М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):4-6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543.
3. Boytsov SA, Demkina AE, Oshchepkova EV, et al. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologija*. 2019;59(3):53-9. (In Russ.) Бойцов С. А., Демкина А. Е., Ощепкова Е. В. и др. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-9. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
4. Meshkov AN, Shcherbakova NV. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: modern state of the problem. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):22-6. (In Russ.) Мешков А. Н., Щербакова Н. В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2016;18(12):22-6. doi:10.26442/2075-1753_2016.12.22-26.
5. Kherra AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017;18(6):331-44. doi:10.1038/nrg.2016.160.
6. Ramensky VE, Ershova AI, Zaichenko M, et al. Targeted Sequencing of 242 Clinically Important Genes in the Russian Population From the Ivanovo Region. *Frontiers in genetics*. 2021;12:709419. doi:10.3389/fgene.2021.709419.
7. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. The Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: The FH-ESSE-RF Study. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464.
8. Meshkov A, Ershova A, Kiseleva A, et al. The *LDLR*, *APOB*, and *PCSK9* Variants of Index Patients with Familial Hypercholesterolemia in Russia. *Genes (Basel)*. 2021;12(1):66. doi:10.3390/genes12010066.
9. Trinder M, Li X, DeCastro ML, et al. Risk of premature atherosclerotic disease in patients with monogenic versus polygenic familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(4):512-22. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.043.
10. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of monogenic vs polygenic hypercholesterolemia with risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA cardiology*. 2020;5(4):390-9. doi:10.1001/jamacardio.2019.5954.