I-EDU GROUP

Article

Оценка взаимосвязи генетических вариантов липидного обмена с уровнем триглицерид-содержащих липопротеинов и смешанной дислипидемией у пациентов с ишемической болезнью сердца

М.У. Яхъёева *[1], **Р.Б. Алиева** [2], **А.Б. Шек** [2], **А.В. Богачёва** [3]

[1] Докторант, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан

[2] Научно-исследовательская лаборатория Ишемической болезни сердца и атеросклероза, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан [3] Научно-исследовательская лаборатория Ишемической болезни сердца и атеросклероза, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан

myakh39@outlook.com (М.Я.), ranoalieva@mail.ru (Р.А.), shek-999@mail.ru (А.Ш.), bahachovaan@gmail.com (А.Б.)

* Correspondence: myakh39@outlook.com; Tel.: +998 99 8199958 (М.Я.)

Аннотация:

Цель. Оценить взаимосвязь вариантов генов, регулирующих метаболизм ХС ЛПНП (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*), ТГ (*LPL*, *APOC3*) и их сочетаний с уровнем триглицерид-содержащих липопротеинов у пациентов с ИБС, выделить генетические комбинации, чаще встречающиеся при смешанном фенотипе с одновременным повышением ТГ и ХС ЛПНП, а также оценить взаимодействие с глюкозой, инсулином, ИМТ и окружностью талии.

Материалы и методы. В исследование были включены 66 пациентов с ИБС, у которых методом NGS были изучены вышеописанные генетические полиморфизмы, а также антропометрические и биохимические показатели.

Результаты. В группе из 66 обследованных больных ИБС сочетание генетических полиморфизмов *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn оказалось наиболее частым и показало тенденцию к более частой смешанной ДЛП (одновременное повышение уровня ТГ $\geq$ 150 мг/дл ($\geq$ 1,7 ммоль/л) и ХС ЛПНП $\geq$ 100 мг/дл ($\geq$ 2,6 ммоль/л), что видимо объясняется небольшим количеством наблюдений. Окружность талии, ИМТ, глюкоза и инсулин были связаны с ТГ более последовательно, чем большинство исследованных общих генотипических комбинаций. Это поддерживает модель взаимодействия генетической предрасположенности с инсулинорезистентностью и ожирением.

Заключение. Сочетание *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn проявляло тенденцию к ассоциации со смешанной дислипидемией, однако не может рассматриваться как доказанный генетический предиктор. Полученные результаты являются предварительными и требуют подтверждения в более крупных выборках с функциональной оценкой вариантов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ТГ, ТГ-богатые липопротеины, ремнанты, ХС ЛПНП, генетические полиморфизмы, метаболический синдром.

Цитирование: М.У. Яхъёева, Р.Б. Алиева, А.Б. Шек, А.В. Богачёва. Оценка взаимосвязи генетических вариантов липидного обмена с уровнем триглицерид-содержащих липопротеинов и смешанной дислипидемией у пациентов с ишемической болезнью сердца. **2026**, 3,3, 2. https://doi.org/10.70626/cardiouz-2026-3-00094

Полученный: 16.05.2026
Исправленный: 18.07.2026
Принято: 25.08.2026
Опубликованный: 30.09.2026

Copyright:

OPEN ACCESS

Check for updates

CC BY

Assessment of the association between genetic variants involved in lipid metabolism, triglyceride-rich lipoprotein levels, and mixed dyslipidemia in patients with coronary artery disease

Malika U.Yakhyoeva *[1], **Rano B.Alieva** [2], **Aleksandr B.Shek** [2], **A.V. Bahachova** [3]

[1] Doctoral student, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan

[2] Research Laboratory of Ischemic Heart Disease and Atherosclerosis, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan

[3] Department of Molecular Biology, Belarusian State University, Minsk, Belarus

myakh39@outlook.com (M.Y.), ranoalieva@mail.ru (R.A.), shek-999@mail.ru (A.Sh.), bahachovaan@gmail.com (A.B.)

Aim. To assess the relationship between gene variants regulating the metabolism of LDL cholesterol (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*), TG (*LPL*, *APOC3*), and their combinations with the level of triglyceride-rich lipoproteins in patients with coronary artery disease, to identify genetic combinations that are more common in the mixed phenotype with simultaneous elevation of TG and LDL cholesterol, and to evaluate the interaction with glucose, insulin, BMI, and waist circumference. **Materials and methods.** The study included 66 patients with coronary artery disease, in whom genetic polymorphisms such as LDLR, APOB, PCSK9, LPL, APOC3 were examined using NGS. All patients were assessed for anthropometric and biochemical parameters. **Results.** In a group of 66 examined patients with coronary artery disease the combination of *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn turned out to be the most frequent and showed a tendency to more frequent mixed DLP (simultaneous increase in TG $\geq$ 150 mg/dl ($\geq$ 1.7 mmol/L) and LDL cholesterol $\geq$ 100 mg/dl ($\geq$ 2.6 mmol/L), which is probably explained by the small number of observations. Waist circumference, BMI, glucose, and insulin were associated with TG more consistently than most of the common genotypic combinations studied. This supports the model of the interaction between genetic predisposition and insulin resistance and obesity. **Conclusion.** The combination of *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn tended to be associated with mixed dyslipidemia, however, it cannot be considered as a proven genetic predictor. These findings are preliminary and require validation in larger cohorts with functional assessment of the identified variants. Further research is needed to clarify the relationship between variants of lipid metabolism genes and their combinations with the level of triglyceride-containing lipoproteins.

Keywords: yurak ishemik kasalligi, TG, TG-ga boy lipoproteinlar, remnantlar, XS PZLP, genetik polimorfizmlar, metabolik sindrom.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют лидирующее положение среди причин смерти населения во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 году они стали причиной примерно 19,8 млн летальных исходов, что соответствует около 32% глобальной смертности [15]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), являясь одним из ведущих проявлений атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, вносит существенный вклад в показатели смертности, инвалидизации и преждевременной утраты здоровья. Согласно анализу Global burden of disease 2021, в Узбекистане возраст-стандартизированная распространенность ИБС по сравнению с 1990 г. увеличилась на 30,4%, возраст-стандартизированный показатель заболеваемости – более, чем в 2 раза (на 107,2%), а смертность-на 6,6%, что свидетельствует о сохраняющемся значительном бремени ИБС в стране [16].

Нарушения липидного обмена относятся к числу ведущих модифицируемых факторов риска ИБС. Повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) играет центральную роль в развитии атеросклероза. В мета-анализе Cholesterol Treatment Trialist было продемонстрировано, что каждое снижение ХС ЛПНП на 1 ммоль/л (40 мг/дл) ассоциируется с 22% относительным снижением риска АССЗ [3]. Однако в последние годы особое внимание уделяется проблеме остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне гиполипидемической терапии, так как даже в этом случае сохраняется значительный риск возникновения сердечно-сосудистых событий [12]. В то время как ранее остаточный риск рассматривался как следствие сохраняющегося повышения уровня ХС ЛПНП на фоне статинотерапии, в нынешнее время это понятие расширено и включает риск, связанный с другими атерогенными липопротеинами, такими как триглицерид-богатые липопротеины (ТГЛ), включая липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), хиломикроны (ХМ), их ремнанты и липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) [2,7]. Их потенциальная атерогенность определяется не только содержанием триглицеридов (ТГ), но и с

увеличением числа циркулирующих апоВ-содержащих частиц, содержанием в них ремнантного ХС, активацией воспалительных процессов и нарушением эндотелиальной функции.

Наследственные особенности липидного обмена могут определять индивидуальные различия в концентрации и составе атерогенных липопротеинов, а также влиять на формирование смешанного дислипидемического фенотипа. При этом необходимо отметить, что генетические варианты могут иметь разное биологическое значение: от нейтральных полиморфизмов до вариантов, изменяющих экспрессию белка, его структуру или активность. Важное место среди них занимают гены *APOC3* и *APOB*, генетические варианты которых способны влиять на различные звенья липидного обмена – от скорости липолиза и удаления ТГ-содержащих частиц до их структурных свойств и общего числа циркулирующих апоВ-содержащих липопротеинов.

Несмотря на накопленные данные, взаимосвязь конкретных генетических вариантов липидного обмена с концентрацией ТГЛ и фенотипом смешанной дислипидемии у пациентов с установленной ИБС остается недостаточно изученной.

Цель исследования.

Оценить взаимосвязь вариантов генов регулирующих ХС ЛПНП (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*), ТГ (*LPL*, *APOC3*) и их сочетаний с уровнем триглицерид-содержащих липопротеинов у пациентов с ИБС, выделить генетические комбинации, чаще встречающиеся при смешанном фенотипе с одновременным повышением ТГ и ХС ЛПНП, а также оценить взаимодействие с глюкозой, инсулином, ИМТ и окружностью талии.

Материалы и методы

В исследование были включены 66 пациентов с подтвержденным диагнозом ИБС, Стенокардия напряжения ФК III. Для выявления генетических вариантов в *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LPL*, *APOC3* было проведено секвенирование следующего поколения (NGS) на платформе MiSeq (Illumina, Сан-Диего, Калифорния, США). У всех пациентов был собран тщательный анамнез, были изучены антропометрические параметры (рост, вес, ИМТ, объем талии), а также были проведены лабораторные обследования (липидный профиль, аполипопротеид В (апоВ), расчетный ХС ремнантов, Лп (а), ХС-не-ЛВП, глюкоза, инсулин). Расчетный ХС ремнантных липопротеинов определяли как разность между концентрацией общего ХС, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. Для целей настоящего исследования смешанную дислипидемию определяли как одновременное повышение уровня ТГ $\geq$ 150 мг/дл ($\geq$ 1,7 ммоль/л) и ХС ЛПНП $\geq$ 100 мг/дл ($\geq$ 2,6 ммоль/л). Пациенты, соответствовавшие обоим указанным критериям, относились к группе смешанного дислипидемического профиля.

Пациенты в дальнейшем были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия исследуемых генетических вариантов. Проводилось сравнение носителей и неносителей соответствующих вариантов.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1-Q3), категориальные показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных частот (%). Для оценки взаимосвязи между количественными показателями, в частности уровнем ТГ и метаболическими факторами (окружность талии, ИМТ, концентрации глюкозы и инсулина, возраст), использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Сравнение частот генетических вариантов и смешанной дислипидемии между группами носителей и не носителей соответствующих вариантов проводили с использованием точного критерия Фишера. Статистическую значимость различий и корреляционных взаимосвязей определяли при $p < 0{,}05$.

Результаты

В исследование были включены 66 пациентов с ИБС, медиана возраста которых составила 66 [55–72] лет; мужчины составили 56,9% когорты. Медиана ИМТ составила 28,70 [26,83–30,86] кг/м^2, окружности талии 100,5 [94,3–106,5] см.

Как видно из табл. 1, исследуемая когорта характеризовалась высокой распространённостью артериальной гипертензии, избыточной массы тела и нарушений углеводного обмена.

Это создаёт выраженный метаболический фон, способный модифицировать проявление генетических вариантов, связанных с обменом ТГ.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных ИБС.
Table 1. General characteristics of patients with coronary artery disease.

№	Показатели	Соотношение	Результат [ДИ]
1	Возраст, лет	-	66 [55–72]
2	Мужчины	37/65	56,9%
3	ИМТ, кг/м^2	-	28,70 [26,83–30,86]
4	Окружность талии, см	-	100,5 [94,3–106,5]
5	Сахарный диабет	19/66	28,8%
6	Артериальная гипертензия	57/66	86,4%
7	ЧКВ	24/66	36,4%
8	АКШ	9/66	13,6%

Таблица 2. Показатели липидного обмена у больных ИБС.
Table 2. Lipid metabolism parameters in patients with coronary artery disease.

№	Показатели	Медиана [Q1–Q3]
1	Общий холестерин, мг/дл	183,5 [146–209]
2	Триглицериды, мг/дл	157 [110–207]
3	ХС ЛПОНП, мг/дл	31 [23–42]
4	ХС ЛПВП, мг/дл	45 [39–53]
5	ХС ЛПНП, мг/дл	100 [75–118]
6	Расчётный холестерин ремнантов, мг/дл	31 [20–41]
7	АпоВ, мг/дл	89 [77–110,5]

Согласно таблице 2, медиана концентрации ТГ составила 157 [110–207] мг/дл, при этом более половины пациентов (53%) имели уровень ТГ в диапазоне 150–499 мг/дл, что отражает высокую распространенность гипертриглицеридемического фенотипа в исследуемой когорте. У одного пациента медиана ТГ была $\geq$ 500 мг/дл. Медиана расчетного ХС ремнантных липопротеинов составила 31 [20–41] мг/дл.

Как видно из таблицы 3 и рис. 1, два наиболее частых генетических варианта — *APOC3* c.102T>C и *APOB* p.Ser4338Asn. Возможно, они не должны автоматически интерпретироваться как патогенные мутации. Не исключено, что их сочетание отражает прежде всего гаплотипический/полигенный маркер, а не установленную дигенную патологию. Генетические варианты *LPL* встречались у 34,8% пациентов, тогда как редкие варианты *APOC3* R19X, *LPL* N291S и патогенные варианты *LDLR* выявились значительно реже.

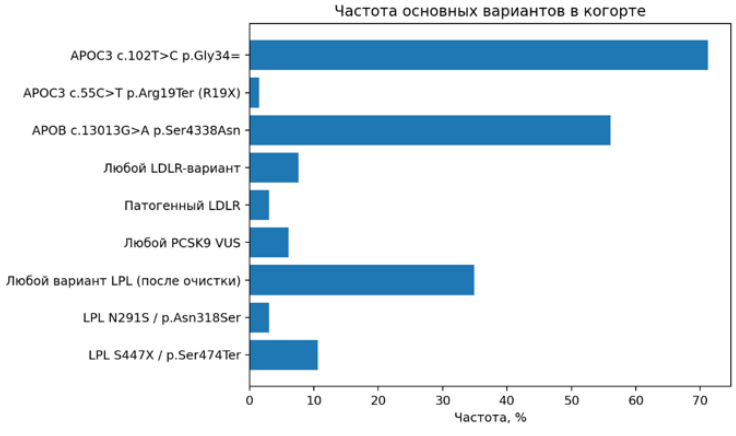


Рис. 1. Частота основных генетических вариантов в исследуемой когорте.
Fig. 1. Frequency of Major Genetic Variants in the Study Cohort.

Таблица 3. Частота основных генетических вариантов в исследуемой когорте.
Table 3. Frequency of major genetic variants in the study cohort.

№	Вариант/группа	n/N	Частота	Источник
1	*APOC3* c.102T>C p.Gly34=	47/66	71,2%	National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000518235.16], [17] (accessed Sept. 7, 2026).
2	*APOC3* R19X	1/66	1,5%	National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000017904.19], [1](accessed Sept. 7, 2026).
3	*APOB* p.Ser4338Asn	37/66	56,1%	National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000128418.49], [19] (accessed Sept. 7, 2026).
4	*LPL* N291S	2/66	3,0%	National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000001550.44], [20] (accessed Sept. 7, 2026).
5	*LPL* S447X	7/66	10,6%	National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000001534.21], [21] (accessed Sept. 7, 2026).
6	Любой вариант *LPL*	23/66	34,8%	
7	Любой *LDLR*-вариант	5/66	7,6%	
8	Патогенный *LDLR*	2/66	3,0%	
9	Любой *PCSK9* VUS	4/66	6,1%	

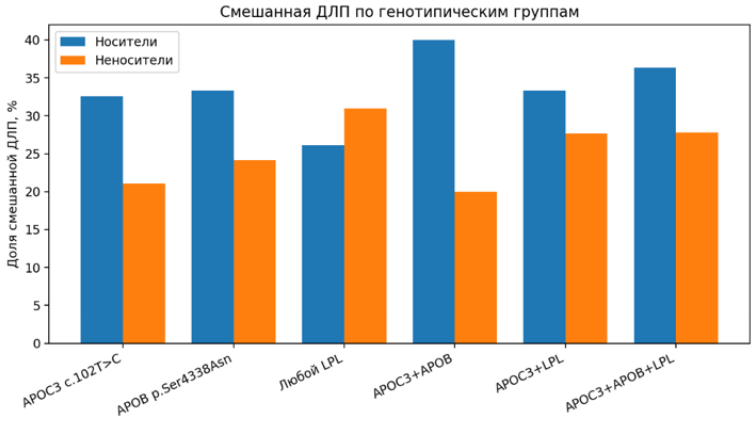


Рис. 2. Доля смешанной ДЛП у носителей и неносителей выбранных генотипов.
Fig. 2. Prevalence of Mixed Dyslipidemia Among Carriers and Non-Carriers of Selected Genotypes.

Как видно на рис. 1, 2, ни одна комбинация не достигла уровня статистической значимости. Наиболее заметная тенденция отмечена для сочетания *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn: смешанный фенотип встречался у 40,0% носителей против 20,0%.

Таблица 4. Оценка влияния метаболических факторов на уровень ТГ в исследуемой когорте.
Table 4. Assessment of the influence of metabolic factors on TG levels in the study cohort.

№	Фактор	ρ Спирмена с медианой ТГ	p
1	Окружность талии	0,526	0,014
2	Инсулин	0,306	0,049
3	ИМТ	0,236	0,092
4	Глюкоза	0,205	0,103
5	Возраст	$-0,276$	0,027

Как видно из таблицы 4 и рис. 3 уровень ТГ умеренно положительно коррелировал с окружностью талии и слабее – с концентрацией инсулина. Корреляция ТГ с ИМТ и глюкозой статистически значимыми не были. Отмечалась также слабая отрицательная корреляция ТГ с возрастом. Окружность талии, ИМТ, глюкоза и инсулин связаны с ТГ более последовательно, чем большинство исследованных общих генотипических комбинаций. Полученные данные свидетельствуют о существенной ассоциации метаболических факторов, прежде всего абдоминального ожирения и гиперинсулинемии, с уровнем ТГ.

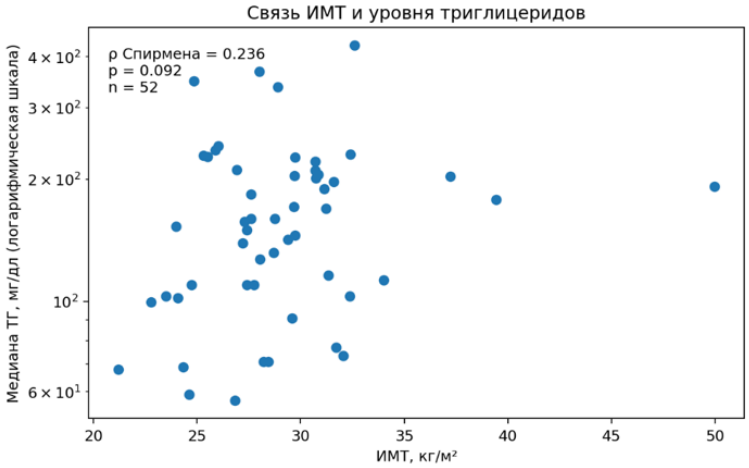


Рис. 3. Связь ИМТ с медианой ТГ; логарифмическая шкала по оси ТГ.
Fig. 3. Association Between BMI and Median Triglyceride Levels; Logarithmic Scale on the Triglyceride Axis.

Обсуждение:

Необходимость анализа генетически обусловленного повышения ТГ-богатых липопротеинов и их ремнантов связана с высокой атерогенностью ТГ-богатых липопротеинов и их ремнантов, повышающих атерогенность ХС ЛПНП. Среди подтвержденных эффектов ТГ-содержащих ЛП и их ремнантов на сосудистую стенку и механизмов атеротромбоза выделяют [5]: нарушение вазодилатации, усиление продукции провоспалительных цитокинов, усиление эндотелиальной экспрессии внутриклеточных адгезивных молекул (VCAM-1), увеличение продукции активных форм кислорода, участие в разрыве атеросклеротической бляшки и образование тромба через редокс-чувствительные механизмы, выделение тканевого фактора эндотелием, а также стимуляцию моноцитов и генерацию тромбина. Атерогенный эффект связан преимущественно с циркулирующими апоВ-содержащими ТГ-богатыми липопротеинами и продуктами их липолиза — ремнантами хиломикронов и ЛПОНП. В конечных ремнантах содержание холестерина может превышать 8000 молекул на частицу, тогда как в частице ЛПНП содержится приблизительно 2000–2700 молекул [11]. Следовательно, одна ремнантная частица потенциально способна доставлять в артериальную стенку в несколько раз больше холестерина.

При этом выраженность нарушений метаболизма ТГЛ существенно варьирует между пациентами и определяется сочетанным влиянием образа жизни, сопутствующих метаболических состояний, лекарственной терапии и наследственных факторов. Генетические варианты генов, регулирующих синтез, гидролиз и клиренс этих частиц могут модифицировать их концентрацию в крови и тем самым влиять на формирование смешанной дислипидемии и остаточного риска у пациентов с ИБС. В систематическом обзоре и мета-анализе, включившем 23613 пациентов с генетически подтвержденной гетерозиготной моногенной СГХС [8] авторы пришли к выводу, что ТГ и ХС ЛПНП, наряду с другими клиническими факторами, были статистически значимо и независимо связаны с наличием АССЗ. Это указывает на возможный дополнительный вклад триглицеридного компонента дислипидемии в сердечно-сосудистый риск у данной категории пациентов. Повышенный уровень триглицеридов и связанный с ним избыток ТГ-богатых липопротеинов ассоциируются с более тяжёлым клиническим течени-

ем — большей распространённостью ИБС/АССЗ, «ранимыми» коронарными бляшками и сердечно-сосудистыми событиями.

Полученные результаты демонстрируют сочетанное влияние генетических и метаболических факторов на формирование ТГ-ассоциированного липидного фенотипа у пациентов с ИБС. В исследуемой когорте наиболее частой генетической комбинацией была *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn, при этом у ее носителей отмечалась тенденция к более высокой частоте смешанной дислипидемии. Однако статистической значимости данная ассоциация не достигла, что может быть связано с небольшим числом наблюдений. В то же время выявленная тенденция представляет интерес, поскольку *APOC3* и *APOB* участвуют в различных, но взаимосвязанных звеньях метаболизма атерогенных липопротеинов: *APOB* отражает количество циркулирующих атерогенных липопротеиновых частиц, тогда как *APOC3* регулирует метаболизм и клиренс ТГЛ и их ремнантов. Полученная в настоящем исследовании тенденция к более частой смешанной дислипидемии при сочетании *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn требует подтверждения в более крупных выборках.

APOC3 c.102T>C (p.Gly34=; rs4520) является распространённым синонимическим вариантом. Его нельзя рассматривать как моногенно патогенную мутацию, однако в популяционных исследованиях rs4520 ассоциировался с концентрацией TG [13]. Причинность самого варианта не установлена, и наблюдаемая ассоциация может отражать его сцепление с функциональными вариантами в локусе *APOA5–APOC3–APOA4* [9].

Классические исследования показали, что редкие варианты потери функции (LOF) в гене *APOC3* могут быть связаны со снижением уровня ТГ и уменьшением риска ИБС. В рамках Exome Sequencing Project у носителей редких функционально значимых вариантов *APOC3* концентрация ТГ была примерно на 39% ниже, а рис ИБС — примерно на 40% ниже по сравнению с не носителями. Аналогичные результаты были получены Jørgensen et al [6]. Вместе с тем переносимость этих эффектов между различными этническими группами не является однозначной. В исследовании Rout et al., проведенном с участием представителей неевропейских популяций, убедительных доказательств кардиопротективного эффекта исследованных редких/LOF-вариантов *APOC3* получено не было; у некоторых носителей, напротив, отмечались более высокие уровни ТГ. Таким образом, результаты Rout et al. Подчеркивают необходимость осторожной экстраполяции данных о защитном эффекте LOF-вариантов *APOC3*, полученных преимущественно в европейских популяциях, на другие этнические группы [10]. По данным обзора Giammanco et al., такие варианты также связаны со снижением концентрации ремнантного холестерина и меньшей выраженностью коронарной кальцификации [4].

Вариант *APOB* p.Ser4338Asn представляет собой миссенс-замену в гене *APOB* и соответствует распространенному полиморфизму rs1042034, однако не может быть однозначно отнесен к патогенным вариантам. В исследовании Aceves-Ramírez et al rs1042034 изучался в контексте острого коронарного синдрома, однако его эффект не был связан с неблагоприятным липидным фенотипом [1]. В исследовании Wang et al., включавшем 349 здоровых взрослых, оценивали влияние полиморфизмов генов липидного обмена на показатели липидного профиля натощак и после пищевой нагрузки с высоким содержанием жира. Для варианта *APOB* rs1042034 статистически значимого влияния на уровни ТГ, общего ХС или свободных жирных кислот выявлено не было [14].

Выявленная в настоящем исследовании комбинация *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn может отражать не дигенную патологию, а сочетание распространенных генетических маркеров с небольшим индивидуальным эффектом. Потенциальное влияние этой комбинации, вероятно, проявляется преимущественно на фоне метаболических нарушений. В пользу этого предположения свидетельствует более выраженная связь уровня ТГ с окружностью талии и уровнем инсулина, чем с большинством изученных генотипов. Полученные результаты имеют важное патофизиологическое значение: висцеральное ожирение сопровождается усиленным поступлением свободных жирных кислот в печень, активацией de novo липогенеза и увеличением секреции ЛПОНП; инсулинорезистентность дополнительно нарушает подавление липолиза в жировой ткани и снижает эффективность утилизации ТГЛ. Это позволяет предположить, что у обследованных пациентов ИБС генетические факторы реализуют свой эффект преимущественно во взаимодействии с метаболическими нарушениями, а не изолированно.

Ограничения исследования:

- небольшая численность выборки;
- в работе не проводилась функциональная классификация генетических вариантов.

Заключение

Сочетание *APOC3* c.102T>C + *APOB* p.Ser4338Asn проявляло тенденцию к ассоциации со смешанной дислипидемией, однако не может рассматриваться как доказанный генетический предиктор. Полученные результаты являются предварительными и требуют подтверждения в более крупных выборках с функциональной оценкой вариантов.

Вклад авторов

Концептуализация – М. Я., Р. А., А. Ш..; методология – Р. А., А. Ш.; программное обеспечение – А. Ш., А. Б.; валидация – Р. А., А. Ш.; формальный анализ – М. Я., А. Ш., А. Б.; исследование – М. Я., А. Ш., А. Б.; ресурсы, М.Я., А. Ш., А. Б.; кураторство данных, Р. А., А. Ш.; написание оригинального текста, М.Я., А. Ш.; написание и редактирование, М. Я., А. Ш.; визуализация, М. Я., А. Ш.; руководство, Р. А., А. Ш.; администрирование проекта, А. Ш. Все авторы ознакомлены с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Authors' contribution

Conceptualization – M. Ya., R. A., A. Sh.; methodology – R. A., A. Sh.; software – A. Sh., A. B.; validation – R. A., A. Sh.; formal analysis – M. Ya., A. Sh., A. B.; investigation – M. Ya., A. Sh., A. B.; resources – M. Ya., A. Sh., A. B.; data curation – R. A., A. Sh.; writing – original draft preparation – M. Ya., A. Sh.; writing – review and editing – M. Ya., A. Sh.; visualization – M. Ya., A. Sh.; supervision – R. A., A. Sh.; project administration – A. Sh. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Источник финансирования

Исследование было проведено при поддержке исследовательского гранта Министерства высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан (государственный регистрационный номер AL-8223092044).

Funding source

This study was supported by a research grant from the Ministry of Higher Education, Science and Innovations of the Republic of Uzbekistan (State Registration No. AL-8223092044).

Соответствие принципам этики

Исследование проводилось в соответствии с Декларацией Хельсинки. Было получено одобрение локального этического комитета при РСНПМЦК МЗ РУз. Все участники были проинформированы и дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании.

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Local Ethics Committee of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. All participants were informed about the study and provided voluntary written informed consent to participate.

Информированное согласие на публикацию

Письменное информированное согласие на участие и публикацию было получено от всех пациентов, принимавших участие в исследовании. Пациенты были проинформированы о целях, методах, возможных рисках и преимуществах исследования, а также о публикации полученных данных в обезличенном виде.

Consent for publication

Written informed consent for participation and publication was obtained from all patients enrolled in the study. Patients were informed about the study objectives, methods, potential risks and benefits, as well as the publication of the collected data in anonymized form.

Заявление о доступности данных

Данные, использованные и проанализированные в ходе данного исследования, доступны по обоснованному запросу от соответствующего автора. Из-за ограничений, связанных с медицинской конфиденциальностью и этическими нормами, данные не могут быть размещены в открытом доступе.

Data Availability Statement

The data used and analyzed during this study are available from the corresponding author upon reasonable request. Due to restrictions related to patient confidentiality and ethical considerations, the data cannot be made publicly available.

Благодарности

Авторы выражают благодарность административному и техническому персоналу Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии за содействие в организации исследования, а также всем участникам, принявшим участие в сборе и обработке данных.

Acknowledgments

The authors would like to express their gratitude to the administrative and technical staff of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology for their assistance in organizing the study, as well as to all individuals who participated in data collection and processing.

Сокращения

APOB	аполипопротеин B
APOC2	аполипопротеин C2
APOC3	аполипопротеин C3
АССЗ	атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
ИМТ	индекс массы тела
ИБС	ишемическая болезнь сердца
LPL	липопротеинлипаза
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	липопротеины промежуточной плотности
PCSK9	пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9
LDLR	рецептор липопротеинов низкой плотности
СГХС	семейная гиперхолестеринемия
ТГ	триглицериды
ТГЛ	триглицерид-богатые липопротеины
ХМ	хиломикроны
NGS	Next Generation Sequencing (секвенирование нового поколения)
LOF	loss of function (потеря функции)

Литература

[1] Aceves-Ramírez, M., Valle, Y., Casillas-Muñoz, F., Martínez-Fernández, D. E., Parra-Reyna, B., López-Moreno, V. A., Flores-Salinas, H. E., Valdés-Alvarado, E., Muñoz-Valle, J. F., García-Garduño, T., Padilla-Gutiérrez, J. R. (2022). Analysis of the APOB Gene and Apolipoprotein B Serum Levels in a Mexican Population with Acute Coronary Syndrome: Association with the Single Nucleotide Variants rs1469513, rs673548, rs676210, and rs1042034. Genetics research, 2022, 4901090. https://doi.org/10.1155/2022/4901090.

[2] Anne-Marie K Jepsen, Anne Langsted, Anette Varbo, Lia E Bang, Pia R Kamstrup, Børge G Nordestgaard, Increased Remnant Cholesterol Explains Part of Residual Risk of All-Cause Mortality in 5414 Patients with Ischemic Heart Disease, Clinical Chemistry, Volume 62, Issue 4, 1 April 2016, Pages 593–604, https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.253757.

[3] 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.

[4] Giammanco, A., Spina, R., Cefalù, A.B. et al. APOC-III: a Gatekeeper in Controlling Triglyceride Metabolism. Curr Atheroscler Rep 25, 67–76 (2023). https://doi.org/10.1007/s11883-023-01080-8.

[5] Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Borén, J., Aguilar-Salinas, C. A., Averna, M., Ference, B. A., Gaudet, D., Hegele, R. A., Kersten, S., Lewis, G. F., Lichtenstein, A. H., Moulin, P., Nordestgaard, B. G., Remaley, A. T., Staels, B., Stroes, E. S. G., Taskinen, M. R., Tokgözoğlu, L. S., Tybjaerg-Hansen, A., . . . Catapano, A. L. (2021). Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. European heart journal, 42(47), 4791–4806. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551.

[6] Jørgensen, A. B., Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B. G., Tybjærg-Hansen, A. (2014). Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. The New England journal of medicine, 371(1), 32–41. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308027.

[7] Lawler, P. R., Akinkuolie, A. O., Chu, A. Y., Shah, S. H., Kraus, W. E., Craig, D., Padmanabhan, L., Glynn, R. J., Ridker, P. M., Chasman, D. I., Mora, S. (2017). Atherogenic Lipoprotein Determinants of Cardiovascular Disease and Residual Risk Among Individuals With Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol. Journal of the American Heart Association, 6(7), e005549. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005549.

[8] Mansilla-Rodríguez, M. E., Sánchez-Ramos, J. L., Sánchez-Junco, A. R., Pang, J., Chan, D. C., Gutiérrez-Cortizo, E. N., Mata, P., Watts, G. F., Romero-Jiménez, M. J. (2026). Risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis, 415, 120650. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2026.120650.

[9] Philippa J. Talmud, Emma Hawe, Steve Martin, Michael Olivier, George J. Miller, Edward M. Rubin, Len A. Pennacchio, Steve E. Humphries, Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides, Human Molecular Genetics, Volume 11, Issue 24, 15 November 2002, Pages 3039–3046, https://doi.org/10.1093/hmg/11.24.3039.

[10] Rout, M., Lerner, M., Blackett, P. R., Peyton, M. D., Stavrakis, S., Sidorov, E., Sanghera, D. K. (2022). Ethnic differences in ApoC-III concentration and the risk of cardiovascular disease: No evidence for the cardioprotective role of rare/loss of function APOC3 variants in non-Europeans. American heart journal plus: cardiology research and practice, 13, 100128. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100128.

[11] Salinas, C. A. A., Chapman, M. J. (2020). Remnant lipoproteins: are they equal to or more atherogenic than LDL?. Current opinion in lipidology, 31(3), 132–139. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000682.

[12] Vanuzzo, D. The epidemiological concept of residual risk. Intern Emerg Med 6 (Suppl 1), 45 (2011). https://doi.org/10.1007/s11739-011-0669-5.

[13] Waterworth, D. M., Talmud, P. J., Bujac, S. R., Fisher, R. M., Miller, G. J., Humphries, S. E. (2000). Contribution of apolipoprotein C-III gene variants to determination of triglyceride levels and interaction with smoking in middle-aged men. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 20(12), 2663–2669. https://doi.org/10.1161/01.atv.20.12.2663.

[14] Wang, Y. E., Kirschke, C. P., Woodhouse, L. R., Bonnel, E. L., Stephensen, C. B., Bennett, B. J., Newman, J. W., Keim, N. L., Huang, L. (2022). SNPs in apolipoproteins contribute to sex-dependent differences in blood lipids before and after a high-fat dietary challenge in healthy U.S. adults. BMC nutrition, 8(1), 95. https://doi.org/10.1186/s40795-022-00592-x.

[15] World Health Organization. (2025, July 31). Cardiovascular diseases (CVDs). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

[16] Yang, L., Zheng, B. Gong, Y. Global, regional and national burden of ischemic heart disease and its attributable risk factors from 1990 to 2021: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2021. BMC Cardiovasc Disord 25, 625 (2025). https://doi.org/10.1186/s12872-025-05022-x.

[17] National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000518235.16], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000518235.16 (accessed Sept. 7, 2026).

[18] National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000017904.19], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000017904.19 (accessed Sept. 7, 2026).

[19] National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000128418.49], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000128418.49 (accessed Sept. 7, 2026).

[20] National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000001550.44], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000001550.44 accessed Sept. 7, 2026).

[21] National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000001534.21], https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000001534.21 (accessed Sept. 7, 2026).

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам.Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенныйлюдей или имущество, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций

или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals.The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.