

 pismavavilov.ru

DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-2

Обзор

Семейная гиперхолестеринемия: современные сведения и проблемы моделирования

И.С. Захарова , А.И. Шевченко , С.М. Закиян 

Аннотация: Семейная гиперхолестеринемия – наследственное моногенное заболевание, приводящее к атеросклерозу и повышенному риску сердечно-сосудистых патологий. Несмотря на высокую частоту встречаемости (1 на 250 человек для гетерозиготной формы, 1 на 300 тыс. – 1 млн человек – для гомозиготной) и всемирную озабоченность общественного здравоохранения, эффективность помощи пациентам остается крайне низкой. По данным Европейского общества атеросклероза, опубликованным в 2022 г., менее 3 % пациентов в мире, проходящих лечение в связи с семейной гиперхолестеринемией, достигают целевых показателей холестерина липопротеинов низкой плотности. Большинство случаев семейной гиперхолестеринемии вызваны патогенными аллельными вариантами в гене рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR*, половину из которых составляют мутации класса II, обусловленные неправильной укладкой белка *LDLR* и приводящие к нарушению его транспорта на поверхность клеток и накоплению в эндоплазматическом ретикулуме. В обзоре приводятся современные сведения о семейной гиперхолестеринемии, моделировании и генетической коррекции данного заболевания.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия; атеросклероз; рецептор липопротеинов низкой плотности; клеточные модели; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; эндотелий.

Для цитирования: Захарова И.С., Шевченко А.И., Закиян С.М. Семейная гиперхолестеринемия: современные сведения и проблемы моделирования. *Письма в Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2024;10(1):5-14. DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-2

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-15-00065).

Review

Familial hypercholesterolemia: current insight and challenges in its modelling

I.S. Zakharova , A.I. Shevchenko , S.M. Zakian 

Abstract: Familial hypercholesterolemia is an inherited monogenic disorder that leads to atherosclerosis and increased risk of cardiovascular disease. Despite its high incidence (1 in 250 people for the heterozygous form, up to 1 in 300,000 to 1 million people for the homozygous form) and global public health concern, the effectiveness of patient care remains extremely low. According to the European Atherosclerosis Society 2022 Report, less than 3 % of patients worldwide achieve targeted low-density lipoprotein cholesterol levels during FH treatment. Most cases of hypercholesterolemia are caused by pathogenic allelic variants in the low-density lipoprotein receptor (*LDLR*) gene, half of which are class II mutations that cause misfolding of the *LDLR* protein, leading to impaired transport to the cell surface and accumulation in the endoplasmic reticulum. This review provides an update on familial hypercholesterolemia modelling and genetic correction of the disease.

Key words: familial hypercholesterolemia; atherosclerosis; low density lipoprotein receptor; cell models; induced pluripotent stem cells; endothelium.


For citation: Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Zakian S.M. Familial hypercholesterolemia: current insight and challenges in its modelling. *Pisma v Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Letters to Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2024;10(1):5-14. DOI 10.18699/letvjgb-2024-10-2 (in Russian)

Funding: The work was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (project No. 21-15-00065).

Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия
Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

 zakharova@bionet.nsc.ru

Вклад авторов. И.С. Захарова создала концепцию обзора, написала разделы «Общие сведения о семейной гиперхолестеринемии», «Генетические основы СГХС», «Мутации, связанные с нарушением транспорта гена *LDLR* (мутации *LDLR* класса II)», «Стресс ЭПР в клетках с мутациями класса II *LDLR*», «Генетическая коррекция СГХС». А.И. Шевченко написал разделы «Подходы к фармакотерапии СГХС», «Окисленная форма липопротеинов низкой плотности в клетках при СГХС», «Животные модели СГХС». С.М. Закиян написал раздел «Клеточные модели СГХС» и «ЗаклЮчение».

 Захарова И.С., Шевченко А.И., Закиян С.М., 2024

Общие сведения о семейной гиперхолестеринемии

Сердечно-сосудистые заболевания, в частности ишемическая болезнь сердца и инсульт, остаются лидирующей причиной смерти людей во всем мире. Несмотря на развитие методов хирургического лечения, таких как аортокоронарное шунтирование, стентирование, эндартерэктомия, различные виды ангиопластики, остается проблема рецидивирующих проявлений, выраженных в повышении частоты окклюзий и рестенозов в отдаленном периоде, требующих реопераций. Основной причиной ишемической болезни сердца, инсульта, заболеваний периферических артерий и их рецидивов после хирургического вмешательства является атеросклероз (Jain et al., 2018). Существуют данные о том, что 71 % мужчин и 43 % женщин среднего возраста имеют субклинические проявления атеросклероза (Borén et al., 2020).

Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание сосудов, результатом которого является атероматозная бляшка (атерома), представляющая собой очаговое поражение, расположенное в интима крупных и средних артерий (FERENCE et al., 2017; Balzan, Lubrano, 2018). Процесс формирования атеросклеротической бляшки называется атерогенезом. На основании результатов генетических, эпидемиологических и клинических исследований показано, что в основе развития атеросклероза лежит субэндотелиальное накопление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП, LDL), которые выступают основными переносчиками холестерина (FERENCE et al., 2017; Borén et al., 2020).

В настоящее время известно, что в процессе атеросклероза ключевую роль играют два типа клеток: эндотелиоциты сосудов и клетки печени – гепатоциты.

Монослой эндотелиальных клеток выстилает внутреннюю контактирующую с кровотоком поверхность кровеносных сосудов. Эндотелий сосудов является основным регулятором селективного обмена растворенных веществ и клеток между кровотоком и окружающими тканями. Ранний атеросклероз характеризуется функциональными и структурными изменениями барьерной функции эндотелия, которые влияют на движение молекул и растворенных веществ между просветом сосуда и его стенкой (Mundi et al., 2018). Эндотелиальная дисфункция инициирует нерегулируемый трансэндотелиальный поток ЛПНП, который приводит к их аномальной задержке в интима сосуда (De Caterina et al., 2007). Субэндотелиальная задержка ЛПНП запускает каскад их окисления, что принято считать началом атерогенеза. Данный процесс сопровождается инфильтрацией и активацией клеток воспаления крови. Окисленный ЛПНП (OxLDL) активирует эндотелиальные клетки, индуцируя экспрессию молекул адгезии, привлекающих лейкоциты (моноциты и Т-клетки) из крови. Это приводит к увеличению интимы и локальному воспалению, что проявляется в раннем атеросклерозе (Mundi et al., 2018).

Учитывая центральную роль эндотелия в развитии и клиническом течении атеросклероза, тестирование эндотелиальных биомаркеров может служить полезным инструментом в оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов (De Caterina et al., 2007). Ключевыми маркерами

эндотелиальной дисфункции при оценке атеросклеротического риска выступают относительное количество окисленной формы ЛПНП по сравнению с общим холестерином ЛПНП; оксид азота NO; оценка уровня лектиноподобного окисленного рецептора липопротеина низкой плотности-1 (LOX-1), сверхэкспрессия которого наблюдается в атеросклеротических бляшках уже на ранних стадиях атерогенеза на поверхности эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и макрофагов (De Caterina et al., 2007; Pirillo et al., 2013; Gradinaru et al., 2015).

В то время как эндотелиальные клетки являются акцепторами ЛПНП и, как следствие, локализаторами атером, ключевая роль в повышении уровня ЛПНП в кровотоке принадлежит клеткам печени – гепатоцитам. Они признаны основными клетками, осуществляющими метаболизм холестерина, транспортируемого из кровотока посредством ЛПНП (Pirillo et al., 2013; Alphonse, Jones, 2016). На поверхности клеточных мембран гепатоцитов расположен рецептор ЛПНП (LDLR) (Tolleshaug et al., 1983; Brown, Goldstein, 1986). Он играет важную роль в гомеостазе холестерина, поскольку связывает частицы ЛПНП, тем самым снижая уровень холестерина в плазме (Trapani et al., 2012). В случае нарушения захвата гепатоцитами холестерина ЛПНП он поступает в плазму крови и становится причиной атероматозных изменений сосудов. Повышенная концентрация холестерина в плазме крови называется гиперхолестеринемией.

До 10 % случаев гиперхолестеринемии обусловлено генетическими факторами и представляет собой так называемую семейную гиперхолестеринемия (СГХС) (Brown, Goldstein, 1986; Hobbs et al., 1992; Goldstein, Brown, 2009; Ежов и др., 2019). Семейная гиперхолестеринемия (FH; OMIM # 143890, <https://www.omim.org/entry/143890#title>) является наследственным заболеванием, которое приводит к крайне высоким уровням холестерина ЛПНП в сыворотке крови (Stapleton et al., 2010; Watts et al., 2014; Galicia-Garcia et al., 2020). Семейная гиперхолестеринемия значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и приводит к раннему развитию атеросклероза, что увеличивает риск раннего инфаркта, инсульта и смерти (Hopkins et al., 2011; Talmud et al., 2014; FERENCE et al., 2017). Важность исследований обмена холестерина и лечения нарушений уровня холестерина в крови, в том числе открытие LDLR и работы по изучению семейной гиперхолестеринемии оценены Нобелевским комитетом присуждением в 1985 г. премии Майклу Брауну и Джозефу Голдштейну¹.

Распространенность гетерозиготной СГХС в мире составляет 1 на 250 человек, в России – 1 на 108 человек; гомозиготная форма СГХС распространена реже: 1 на 300 тыс. – 1 млн (Akioyamen et al., 2017; Ershova et al., 2017).

Клинические проявления СГХС различаются в зависимости от ассоциированного генотипа. Уровень общего холестерина у пациентов с гетерозиготной формой СГХС составляет 7.5–14 ммоль/л, при гомозиготной СГХС – 14–26 ммоль/л (Ежов и др., 2019). Гетерозиготные индивидуумы могут проявлять типичные симптомы сердечно-сосудистых заболеваний, которые включают атеросклеротические бляшки (коронарные артерии и проксимальная аорта) и

¹ URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1985/summary/>

преждевременные атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (возраст < 55 лет для мужчин, < 65 лет для женщин) (Ежов и др., 2019). Симптомы заболевания могут отсутствовать на протяжении жизни или манифестировать в виде ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта или внезапной смерти (Yuan et al., 2006). У гомозиготных больных атеросклероз развивается в возрасте до 20 лет, при отсутствии медицинской помощи продолжительность жизни составляет не более 30 лет (Hopkins et al., 2011). Также у гомозиготных больных могут проявляться дополнительные симптомы, в том числе подкожные и сухожильные отложения холестерина – ксантелазмы и/или ксантомы (Rader et al., 2003).

Генетические основы СГХС

До 95 % патологических проявлений семейной гиперхолестеринемии связаны с патологическими генетическими вариантами, наследуемыми по аутосомно-доминантному типу (Hendricks-Sturup et al., 2020). В настоящее время известны три основных гена, мутации в которых вызывают данное заболевание: рецептор ЛПНП (*LDLR*) (в нем выявлено до 85 % всех известных вариантов, связанных с семейной гиперхолестеринемией), аполипопротеин В100 (*ApoB*) (4–5 %), пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*) (около 1 %), которая разрушает белок рецептора ЛПНП (Galicia-Garcia et al., 2020). Менее распространенными вариантами, связанными с семейной гиперхолестеринемией, являются нарушения в генах сигнального белка-адаптера 1 (*STAP1*) и аполипопротеина Е (*ApoE*) (Watts et al., 2014; Hendricks-Sturup et al., 2020). Изменения в гене адапторного белка *LDLR* 1 (*LDLRAP1*) наследуются по аутосомно-рецессивному типу (Chemello et al., 2021).

Большинство случаев семейной гиперхолестеринемии связаны с мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR* (MIM # 606945) (Hopkins et al., 2011; Benito-Vicente et al., 2018a). Такой тип заболевания называется семейной гиперхолестеринемией типа IIA (Cayo et al., 2012).

Ген *LDLR* расположен на коротком плече хромосомы 19 (19p13.1–13.3), имеет протяженность около 45 т.п.н., содержит 18 экзонов и 17 интронов. Белок *LDLR* представляет собой последовательность из 839 аминокислот, синтезируется в эндоплазматической сети, где подвергается фолдингу и частично гликозилируется (Hobbs et al., 1992). Далее он дополнительно гликозилируется в аппарате Гольджи, превращаясь в зрелый белок. Белок *LDLR* имеет пять функциональных доменов: N-концевой лиганд-связывающий домен, домен гомологии предшественника эпидермального фактора роста (EGF), домен, содержащий O-связанные сахара, трансмембранный и C-концевой цитозольный домен (Goldstein, Brown, 2009; Benito-Vicente et al., 2018b).

Существует пять классов мутаций гена *LDLR*: класс 1 – полное отсутствие синтеза белка («нуль-мутации»); класс 2 – нарушение транспорта: частичное (класс 2a) или полное (класс 2b) удержание белка в эндоплазматической сети; класс 3 – нарушение связывания с лигандом – аполипопротеином В; класс 4 – нарушение эндоцитоза липопротеинов низкой плотности; класс 5 – пониженная способность к утилизации рецептора ЛПНП: блокирование диссоциации рецептора и

лиганда в эндосоме, что ведет к невозможности возвращения *LDLR* на поверхность гепатоцита (Benito-Vicente et al., 2018b; Galicia-Garcia et al., 2020; Chemello et al., 2021).

Подходы к фармакотерапии СГХС

Статины (розувастатин, аторвастатин, питавастатин) являются терапией первой линии для снижения уровня холестерина на липопротеинов низкой плотности при СГХС (Ежов и др., 2023). Механизм действия статинов заключается в ингибировании гидроксиметилглутарил-кофермента А редуктазы и, как следствие, нарушении синтеза холестерина в клетках печени (Kallapur, Sallam, 2023). Это приводит к снижению общего уровня холестерина в плазме крови, что в свою очередь вызывает активацию транскрипционного фактора *SREBP-2*, усиливающего экспрессию *LDLR* (Pang et al., 2020). Данные метаанализов рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что применение статинов снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 10–15 % (Baigent et al., 2005, 2010). По сведениям Американской кардиологической ассоциации, статины могут снизить уровень ЛПНП на 30–50 % в зависимости от дозы (Grundy et al., 2019). На эффективность дислипидемической терапии статинами пациентов с СГХС влияет наличие патогенных аллельных вариантов в генах *LDLR*, *ApoB*, *PCSK9*, *ApoE* и некоторых других (Pang et al., 2020). Данный аспект требует дальнейшего изучения, результатом которого может стать разработка терапевтических рекомендаций по применению статинов у пациентов с разными патогенными аллельными вариантами.

В настоящее время широкое применение получили *PCSK9*-таргетные препараты. Пропропротеиновая конвертаза субтилизин-кексина типа 9 (*PCSK9*) представляет собой фермент, который связывается с *LDLR* на поверхности гепатоцитов и приводит к его деградации, тем самым вызывая повышение концентрации холестерина ЛПНП в плазме крови. Ряд препаратов направлен на снижение функционирования *PCSK9*, отмену деградации *LDLR*, что приводит к снижению уровня холестерина ЛПНП.

В клинической практике при лечении СГХС используют моноклональные антитела к *PCSK9* (алиро- и эволокумаб), а также химически модифицированную двуцепочечную малую интерферирующую РНК (миРНК), вызывающую деградацию матричной РНК *PCSK9* (инклизирин) (Ежов и др., 2023).

Эзетимиб – препарат, снижающий всасывание холестерина в тонком кишечнике благодаря тому, что ингибирует белок-переносчик NPC1L1. Эзетимиб часто используется в комбинации со статинами (Kallapur, Sallam, 2023). Также применяются препараты, секвестрирующие желчные кислоты (колесевелам), бемпедовая кислота, ингибирующая биосинтез холестерина, в тяжелых случаях при недостижении целевых показателей холестерина ЛПНП пациентам проводят аферез липидов (Kallapur, Sallam, 2023).

Мутации, связанные с нарушением транспорта гена *LDLR* (мутации *LDLR* класса II)

В настоящее время выявлено более 2299 вариантов аллельных вариантов гена рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR*, которые разделены на пять классов (Varret,

Rabes, 2012; Benito-Vicente et al., 2018a; Oommen et al., 2020). Мутации *LDLR*, связанные с нарушением транспорта из эндоплазматического ретикулума (ЭПР) в аппарат Гольджи и на поверхность клеток, или мутации класса II, составляют более 50 % всех аллельных вариантов данного гена, связанных с СГХС (Hobbs et al., 1990; Gent, Braakman, 2004; Omer et al., 2020). Большинство из них относится к классу II на основании биоинформатических предсказаний. Функциональное подтверждение принадлежности к мутациям транспорта на данный момент описано для немногим более трех десятков однонуклеотидных замен (Oommen et al., 2020).

В норме после трансляции синтезированный белок *LDLR* в виде незрелой формы массой 120 кДа подвергается частичному гликозилированию и процессингу в ЭПР. Молекулярные механизмы, ответственные за фолдинг (правильную укладку) и созревание белка *LDLR*, до сих пор не ясны (Omer et al., 2020). Известно, что в клетке существует система контроля качества фолдинга, позволяющая белку выйти из ЭПР только будучи правильно уложенным. Эта система работает с участием шаперонов ЭПР: GRP78 (BiP), RAP (LRPAP1), MESD (BOCA) (Bu, Schwartz, 1998; Gent, Braakman, 2004; Culi, Mann, 2003; Li et al., 2002; Ellgaard, Helenius, 2003; Zhang, Wang, 2016). Затем правильно свернутый *LDLR* транспортируется в аппарат Гольджи, где добавляются N- и O-связанные сахара, увеличивая молекулярную массу до 160 кДа, в результате чего формируется зрелая форма (Tolleshaug et al., 1983; Esser, Russell, 1988).

Только правильно свернутые белки выходят из ЭПР и транспортируются в аппарат Гольджи, тогда как неправильно свернутые остаются в ЭПР для дальнейшей обработки. Известно, что, если их фолдинг невозможно исправить, они накапливаются и вызывают стресс ЭПР, который в свою очередь может приводить к реакции ответа на стресс неправильно свернутого белка (unfolded protein response, UPR) (Schröder, Kaufman, 2005; Hetz et al., 2011; Gardner et al., 2013).

Система ответа на UPR изначально направлена на облегчение стресса ЭПР и восстановление нормального клеточного протеостаза (белкового гомеостаза). UPR способствует правильному фолдингу белков, блокируя их дальнейший синтез, и устраняет неправильно свернутые белки посредством их деградации (endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD) в протеасомах или лизосомах. Однако если стресс сохраняется и неправильная укладка белка необратима, включается механизм апоптоза (Szegezdi et al., 2006; Almanza et al., 2019).

Стресс ЭПР в клетках с мутациями класса II *LDLR*

Мутации класса II приводят к нарушению укладки (фолдинга) белка *LDLR*, который либо неспособен к переходу из ЭПР в аппарат Гольджи, либо переход осуществляет менее 5 % белка (Hobbs et al., 1990; Gent, Braakman, 2004). В результате происходит полное или частичное удержание незрелой формы *LDLR* в ЭПР (мутации класса 2A и 2B соответственно) (Oommen et al., 2020). Накопление неправильно свернутых белков *LDLR* в ЭПР в клетках мутантов класса II нарушает протеостаз в дополнение к нарушению гомеостаза холестерина (Gent, Braakman, 2004; Sun, Brodsky, 2019).

В настоящее время нет четкого понимания молекулярных механизмов клеточных реакций, которые имеют место в случае патогенных аллельных вариантов гена *LDLR* класса II. На данный момент имеются противоречивые данные о том, запускается ли в таких клетках система ответа на стресс ЭПР. Тем не менее правильное понимание механизма нарушения протеостаза, вызванного накоплением незрелого *LDLR* в ЭПР, крайне важно для выбора фармакологических препаратов и разработки новых персонализированных подходов к таргетной терапии пациентов-носителей мутаций 2-го класса.

До сих пор тестирование лекарственных соединений, направленных на лечение СГХС, происходило на нерелевантных типах клеток, сверхэкспрессирующих нарушенный *LDLR*: фибробластах, культуре печеночных клеток Chang Liver, клетках яичника китайского хомячка CHO, HeLa, клетках эмбриональной почки человека HEK-293T, клетках гепатокарциномы HepG2 (Pathak et al., 1988; Jørgensen et al., 2000; Li et al., 2004; Sørensen et al., 2006; Kizhakkedath et al., 2019; Varghese et al., 2023). В силу того, что в таких моделях накопление незрелого белка *LDLR* в ЭПР вызывает стресс ЭПР и запускает механизмы ответа на стресс ЭПР на уровне его основных участников IRE1 и PERK (Sørensen et al., 2006), в моделях сверхэкспрессии оказался эффективным ряд фармакологических препаратов, направленных на модуляцию молекулярных путей ответа на стресс ЭПР. В частности, в клетках, сверхэкспрессирующих *LDLR* с мутациями 2-го класса, ингибирование протеасом или использование фармакологических шаперонов позволяет отключить систему контроля неправильно свернутых белков, в результате чего восстанавливается внутриклеточный транспорт *LDLR* – он перемещается из ЭПР в аппарат Гольджи и далее на клеточную поверхность и начинает выполнять свою функцию (Kizhakkedath et al., 2019; Oommen et al., 2020; Varghese et al., 2023).

Однако в недавнем исследовании на моделях индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациентов с СГХС, несущих патогенные аллельные варианты гена *LDLR*, относящиеся к мутациям 2-го класса, а также в дифференцированных гепатоцит-подобных производных этих ИПСК показано отсутствие молекулярных маркеров ответа на стресс даже под действием статинов (Omer et al., 2020). Статины вызывают увеличение количества белка *LDLR*. В случае мутаций 2-го класса белок в виде незрелой формы дополнительно накапливается в ЭПР, вызывая его стресс. При этом ответ на стресс ЭПР не активируется. Остается непонятным, вызывают ли статины ингибирование ответа на стресс ЭПР или же молекулярные маркеры UPR отсутствуют или настолько незначительны, что не детектируются. Есть данные, что статины оказывают как ингибирующее (Xu et al., 2016; Li et al., 2017), так и стимулирующее (Mörck et al., 2009; Wang et al., 2017) действие на стресс ЭПР и UPR. Данный вопрос необходимо исследовать с использованием новых моделей ИПСК пациентов с мутациями *LDLR* 2-го класса. Пока эта проблема не решена, остается открытым вопрос об эффективности применения статинов при терапии людей с патогенными вариантами *LDLR* 2-го класса. Если статины ингибируют индукцию UPR II класса, это может иметь клини-

ческое значение и свидетельствовать о том, что пациенты с СГХС II класса могут страдать от неправильного накопления LDLR и стресса ER, но терапия статинами блокирует последующую индукцию UPR. Стресс ЭПР вызван, а ответ, призванный решить проблему стресса и уменьшить количество белка в ЭПР, не возникает. В случае неразрешенного стресса ЭПР в клетке может запуститься программа апоптоза (Karagöz et al., 2019). Так, показано, что апоптоз, вызванный стрессом ЭПР, является причиной фиброза печени, который имеет место у пациентов с СГХС и в конечном счете может прогрессировать в гепатокарциному (Tian Y. et al., 2013; Sharma et al., 2015; Trautwein et al., 2015; Schuster et al., 2018).

Еще одной проблемой при тестировании потенциальных терапевтических средств для мутаций *LDLR* класса 2 остается мутационная специфичность некоторых химических соединений. В частности, показано, что фармакологический шаперон 4-фенилмасляная кислота (4-PBA) на модели сверхэкспрессии мутантного *LDLR* G544V приводит к функциональному восстановлению 30 % белка *LDLR* (Tveten et al., 2007; Ma et al., 2017). Однако данное вещество не исправляет другие мутации 2-го класса *LDLR*.

Окисленная форма липопротеинов низкой плотности в клетках при СГХС

Другой важной проблемой, стоящей на пути эффективного выбора таргетной терапии СГХС и профилактики атеросклероза, является влияние окисленных форм липопротеинов низкой плотности на эндотелиальные клетки и гепатоциты.

При СГХС из-за неэффективного захвата ЛПНП увеличивается время их пребывания в кровообращении, что способствует их окислению (Van Tits et al., 2003; Mollazadeh et al., 2018). Окисленный ЛПНП служит причиной окислительного стресса и воспалительной реакции (Zmijewski et al., 2005). Окисленная форма ЛПНП приводит к избыточной продукции супероксид-анионов, вызывая повреждение эндотелия, апоптоз и перекисное окисление липидов (Hu et al., 2021; Poznyak et al., 2021). *oxLDL* – один из основных факторов дисфункции и повреждения эндотелиальных клеток, а также образования атеросклеротических бляшек в просвете сосудов. *oxLDL*-опосредованная эндотелиальная дисфункция приводит к активации молекул поверхностной адгезии эндотелиальных клеток, экспрессируемых для привлечения моноцитов в субэндотелиальные слои. Привлеченные моноциты под действием окисленного ЛПНП превращаются в пенные клетки, высвобождающие множество факторов и цитокинов, способствующих атерогенному процессу (Xu et al., 2013; Tian K. et al., 2019). Эндотелиальная дисфункция проявляется снижением продукции оксида азота (NO), увеличением продукции воспалительных цитокинов и рецепторов (Varghese et al., 2023). Кроме того, по последним данным, в эндотелиальную дисфункцию, вызванную окисленным ЛПНП, вовлечены такие эпигенетические факторы, как микроРНК и длинные некодирующие РНК (Xu et al., 2019; Schober et al., 2022).

Помимо атерогенных поражений крупных сосудов эндотелиальная дисфункция, обусловленная окисленным ЛПНП, нарушает работу печеночных синусоидных капилляров (Pasarín et al., 2012). Это способствует нарушению эндоте-

лий-зависимой микроциркуляции печени и повышению внутрипеченочного сосудистого сопротивления, что является начальным этапом неалкогольной жировой болезни печени (Yokomori et al., 2006).

Помимо влияния на эндотелиоциты окисленная форма ЛПНП при СГХС вызывает реакции окислительного стресса непосредственно в клетках печени, что приводит к поражению печени в виде неалкогольной жировой болезни, способствующей фиброзу и гепатокарциноме (Urano et al., 2000; Ma et al., 2002; Holvoet et al., 2008; Brenner et al., 2013; Ho et al., 2019). По последним данным, важнейшую роль в развитии и прогрессировании данного заболевания играет ЭПР, задействованный в одновременном восприятии и регулировании липидного и белкового гомеостаза (Yin, 2018). Проблема кумулятивного действия стресса ЭПР, наблюдающегося при мутациях 2-го класса и окисленных формах ЛПНП, недостаточно изучена и требует вовлечения новых релевантных моделей (Bril et al., 2016; Nass et al., 2017; van den Berg et al., 2019; Varghese et al., 2023).

Животные модели СГХС

Существует ряд животных моделей, используемых для изучения патологии и терапии СГХС: мыши *LDLR*^{-/-} (Emini Veseli et al., 2017; Poznyak et al., 2020), кролики с наследственной гиперлипидемией (WHHL) (Shiomi, 2020), *LDLR*^{-/-} золотые сирийские хомяки (He et al., 2019), *LDLR*^{-/-} *ApoBec1*^{-/-} мыши (Kassim et al., 2010), мыши с дефектным рецептором *LdlrE208X* (Zhao et al., 2020) и др. Большинство животных моделей не отражает в полной мере картины развития атеросклероза у человека, поскольку животные имеют отличия в молекулярных аспектах метаболизма липопротеинов, а также в спектре локализации очаговых атеросклеротических поражений (Xu, Weng, 2020).

Примером таких различий является то, что у человека печень синтезирует исключительно полноразмерную форму аполипопротеина В (*ApoB*), называемую *ApoB100*, которая содержит в своей карбоксиконцевой области мотив, опосредующий связывание с *LDLR* (Kassim et al., 2010). Однако мыши экспрессируют в печени высокие уровни каталитического полипептида-1, редактирующего мРНК *ApoB* (*ApoBEC1*), что приводит к редактированию транскрипта РНК *ApoB* и продуцированию усеченной формы белка *ApoB*, называемого *ApoB48*, который не связывается с *LDLR*.

В настоящее время не существует гуманизированных животных моделей СГХС. Более того, их создание представляет собой крайне сложную задачу в силу вовлеченности в формирование патологии не только гепатоцитов, но и эндотелиоцитов, макрофагов и комплексной системы секреторных факторов.

Клеточные модели СГХС

Гепатоциты и эндотелиоциты из биопсийного материала пациентов не всегда доступны, из них нельзя получить большое количество клеток, кроме того, такие первичные клетки имеют ограниченный пролиферативный потенциал (Podevin et al., 2010; Caron et al., 2019). Идеальным источником в такой ситуации являются пациент-специфические ИПСК, полученные из соматических клеток, например из

моноклеаров крови путем репрограммирования к плюрипотентному состоянию, из которых в результате направленной дифференцировки можно получить релевантные клеточные типы: гепатоциты и эндотелиальные клетки.

В настоящее время создан ряд клеточных моделей на основе ИПСК пациентов с СГХС (Cayo et al., 2012; Omer et al., 2017; Caron et al., 2019; Okada et al., 2019; Ge et al., 2021; Qi et al., 2022). Нами получены три линии ИПСК от пациентов-компаундных гетерозигот с патогенными и вероятно патогенными аллельными вариантами гена *LDLR* (Zakharova et al., 2022b, 2022a, 2022c). В качестве релевантных дифференцированных производных для моделирования СГХС до недавнего времени рассматривались только гепатоцит-подобные клетки. Наша группа впервые получила дифференцированные эндотелиальные производные от пациентов с СГХС, в том числе от пациента с патогенными аллельными вариантами класса II гена *LDLR* (Zakharova et al., 2023). Мы обнаружили, что эндотелиальные производные, полученные из ИПСК пациентов с СГХС, демонстрируют пониженный уровень зрелой формы белка LDLR и сниженную способность к поглощению липопротеинов низкой плотности. Эндотелиальные клетки с мутантным LDLR обнаруживают специфический профиль транскриптома с пониженной регуляцией генов транспорта монокарбоновых кислот, экзоцитоза и клеточной адгезии, а также с усиленной регуляцией сигнальных путей клеточной секреции и активации лейкоцитов. Эти результаты указывают на то, что эндотелиальные клетки пациентов с СГХС сами по себе более предрасположены к окислительному стрессу и воспалению, что вместе с повышенным внешним уровнем холестерина может ускорять эндотелиальную дисфункцию, способствуя более быстрому прогрессированию атеросклероза и других сердечно-сосудистых патологий, связанных с СГХС (Zakharova et al., 2024).

Генетическая коррекция СГХС

В ряде работ на моделях пациент-специфичных ИПСК и их дифференцированных гепато-производных с помощью CRISPR/Cas9 произведена коррекция патогенных аллельных вариантов, связанных с СГХС (Omer et al., 2017; Caron et al., 2019; Okada et al., 2019). В линиях клеток с исправленным генотипом восстанавливается функционирование белка LDLR. Полученные изогенные линии представляют собой идеальную модель для исследования молекулярных механизмов заболевания и тестирования потенциальных лекарственных препаратов, поскольку «больные» и скорректированные контрольные линии имеют одинаковый генетический фон. Тем не менее использование классической системы CRISPR/Cas9 с двуцепочечными разрывами имеет ограничения в связи с возможным проявлением нецелевых эффектов.

Одним из новых многообещающих подходов в моделировании и лечении наследственных заболеваний является CRISPR/Cas9-опосредованное редактирование оснований (base editing). Этот метод разработан в 2016 г. (Porto et al., 2020). С тех пор претерпел усовершенствования и считается более безопасным, дающим значительно меньше нецелевых эффектов, а, значит, и более перспективным для

клинического применения по сравнению с использованием классической нуклеазы Cas9 (Hu et al., 2018; Porto et al., 2020; Caneparì, Cantore, 2023).

С помощью редактирования оснований на модельных клетках проведена успешная коррекция патогенных вариантов в генах *APOE4* (связан с болезнью Альцгеймера), *TP53* (вызывает некоторые виды рака), *HFE* (наследственный гемохроматоз), β -глобина (для коррекции серповидно-клеточной анемии), ламина А (для исправления патогенного аллельного варианта, вызывающего прогерия Хатчинсона – Гилфорда) (Komor et al., 2016; Gaudelli et al., 2017; Koblan et al., 2021; Newby et al., 2021).

В 2021 г. опубликована работа, в которой с помощью аденинового редактора оснований на модели макак скорректирована гетерозиготная форма СГХС путем внесения замены в последовательность гена *PCSK9* (Rothgangl et al., 2021). Внесенная замена нарушала синтез белка PCSK9, вызывающего деградацию рецепторов липопротеинов низкой плотности. Это привело к увеличению LDLR на поверхности гепатоцитов макак и, как следствие, к значительному и стойкому снижению показателей ЛПНП в плазме крови. Данная работа легла в основу первого клинического исследования по использованию редактирования оснований в терапевтических целях, начатого в 2022 г. компанией Verve Therapeutics с участием трех пациентов, страдающих гетерозиготной формой СГХС (ClinicalTrials.gov ID NCT05398029). Препарат VERVE-101 представляет собой систему из редактора адениновых оснований и гидовой РНК, направляющей модифицированный белок-никазу Cas9n в целевой район последовательности гена *PCSK9*. В ноябре 2023 г. в журнале Science опубликовано сообщение Американской кардиологической ассоциации об успешном применении данного препарата: у трех пациентов уровень ЛПНП снизился на 39–55 % в течение 6 мес. Компания Verve Therapeutics планирует провести более масштабное плацебо-контролируемое клиническое исследование препарата VERVE-101 в 2025 г.

Заключение

Семейная гиперхолестеринемия в настоящее время представляет серьезную проблему для мирового общественного здравоохранения. Это моногенное заболевание, приводящее к атеросклеротическому поражению артерий, высокому и зачастую раннему риску сердечно-сосудистых патологий, обуславливающее до 10 % всех случаев повышенного содержания холестерина в плазме крови человека. Несмотря на понимание важности исследований СГХС для профилактики и лечения атеросклероза, помощь пациентам далека от оптимальной. В основе большинства случаев заболевания – патогенные варианты в гене рецептора липопротеинов низкой плотности *LDLR*.

Половину из них составляют патогенные аллельные варианты, вызванные неправильным фолдингом белка LDLR и приводящие к нарушению или полному отсутствию транспорта белка LDLR из ЭПР в аппарат Гольджи и на поверхность клеток, или мутации класса II (Hobbs et al., 1990; Gent, Braakman, 2004; Omer et al., 2020). Большинство из них относится к классу II на основании биоинформатических предсказаний. Функциональное подтверждение принадлежно-

сти к мутациям транспорта на данный момент описано для немногим более трех десятков аллельных вариантов (Oomen et al., 2020).

Несмотря на то что мутации класса II – самая многочисленная группа, насчитывающая около 500 патогенных аллельных вариантов гена *LDLR*, в настоящее время в мире представлены всего две релевантные клеточные модели на основе ИПСК пациентов с мутациями класса II. Одна из них создана нашей группой (Omer et al., 2017, 2020; Zakharova et al., 2022b).

Животные модели не отражают в полной мере особенностей патогенеза СГХС. В большинстве случаев выбор мишеней и тестирование потенциальных терапевтических препаратов для лечения пациентов с мутациями *LDLR* класса II происходит на моделях сверхэкспрессии нарушенного *LDLR* в нерелевантных перевиваемых клеточных культурах (HepG2, HEK293, HeLa, CHO) (Pathak et al., 1988; Jørgensen et al., 2000; Li et al., 2004; Sørensen et al., 2006; Kizhakkedath et al., 2019; Varghese et al., 2023). Оказалось, что молекулярные механизмы патологии и ответа на тестируемые препараты отличаются в модели дифференцированных производных ИПСК от пациента с патогенными аллельными вариантами *LDLR* класса II и в моделях сверхэкспрессии нарушенного *LDLR* в перевиваемых клеточных культурах (Omer et al., 2020). Кроме того, некоторые потенциальные терапевтические препараты действуют мутационно-специфично (Oomen et al., 2020). Это может быть причиной неэффективности таргетных препаратов и требует дополнительного создания моделей на основе ИПСК пациентов и исследования молекулярного механизма патологии.

Список литературы / References

- Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В., Гуревич В.С., Воевода М.И., Сергиенко И.В., Шахтштейн Е.В., Покровский С.Н., Коновалов Г.А., Леонтьева И.В., Константинов В.О., Щербаклова М.Ю., Захарова И.Н., Балахонova Т.В., Филиппов А.Е., Ахмеджанов Н.М., Александрова О.Ю., Липовецкий Б.М. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019;15(1):58-98
- [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V., Gurevich V.S., Voevoda M.I., Sergienko I.V., Shakhshneider E.V., Pokrovsky S.N., Kononov G.A., Leontyeva I.V., Konstantinov V.O., Shcherbakova M.Yu., Zakharova I.N., Balakhonova T.V., Filippov A.E., Akhmedzhanov N.M., Aleksandrova O.Yu., Lipovetsky B.M. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58-98 (in Russian)]
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М. ..., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471.
- [Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M. ..., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Filippov A.E., Halimov Y.S., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. DOI 10.15829/1560-4071-2023-5471 (in Russian)]
- Akiyamen L.E., Genest J., Shan S.D., Reel R.L., Albaum J.M., Chu A., Tu J.V. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016461-e016461. DOI 10.1136/bmjopen-2017-016461
- Almanza A., Carlesso A., Chintia C., Creedan S., Doultinos D., Leuzzi B., Luis A., McCarthy N., Montibeller L., More S., Papaioannou A., Püschel F., Sassano M.L., Skoko J., Agostinis P., de Bellerocane J., Eriksson L.A., Fulda S., Gorman A.M., Healy S., Kozlov A., Muñoz-Pinedo C., Rehm M., Chevet E., Samali A. Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications. *FEBS J*. 2019;286(2):241-278. DOI 10.1111/FEBS.14608
- Alphonse P.A.S., Jones P.J.H. Revisiting human cholesterol synthesis and absorption: The reciprocity paradigm and its key regulators. *Lipids*. 2016;51(5):519-536. DOI: 10.1007/s11745-015-4096-7
- Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., Kirby A., Sourjina T., Peto R., Collins R., Simes R.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-1278. DOI 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
- Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E.H., Keech A., Simes J. ..., Olsson G., Pears J., De Micco D., Buck G., Herrington W.G., Kearney P.M., Kirby A., Lewis D.A., Pollicino C., Sourjina T. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681. DOI 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- Balzan S., Lubrano V. LOX-1 receptor: A potential link in atherosclerosis and cancer. *Life Sci*. 2018;198:79-86. DOI 10.1016/j.lfs.2018.02.024
- Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S., Galicia-Garcia U., Ostolaza H., Martin C. Familial hypercholesterolemia: The most frequent cholesterol metabolism disorder caused disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2018a;19(11):3426. DOI 10.3390/ijms19113426
- Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S., Galicia-Garcia U., Ostolaza H., Martin C. Validation of LDLr activity as a tool to improve genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia: A retrospective on functional characterization of LDLr variants. *Int. J. Mol. Sci*. 2018b; 19(6):1676. DOI 10.3390/IJMS19061676
- Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C.J., Daemen M.J., Demer L.L., Hegele R.A., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., Watts G.F., Bruckert E., Fazio S., Ference B.A., Graham I., Horton J.D., Landmesser U., Laufs U., Masana L., Pasterkamp G., Raal F.J., Ray K.K., Schunkert H., Taskinen M.R., van de Sluis B., Wiklund O., Tokgozoglu L., Catapano A.L., Ginsberg H.N. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: Pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J*. 2020;41(24):2313-2330. DOI 10.1093/eurheartj/ehz962
- Brenner C., Galluzzi L., Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J. Hepatol*. 2013;59(3):583-594. DOI 10.1016/J.JHEP.2013.03.033
- Bril F., Sninsky J.J., Baca A.M., Superko H.R., Sanchez P.P., Biernacki D., Maximos M., Lomonaco R., Orsak B., Suman A., Weber M.H., McPhaul M.J., Cusi K. Hepatic steatosis and insulin resistance, but not steatohepatitis, promote atherogenic dyslipidemia in NAFLD. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016;101(2):644-652. DOI 10.1210/JC.2015-3111
- Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47. DOI 10.1126/science.3513311
- Bu G., Schwartz A.L. RAP a novel type of ER chaperone. *Trends Cell Biol*. 1998;8(7):272-276. DOI 10.1016/S0962-8924(98)01283-5
- Canepari C., Cantore A. Gene transfer and genome editing for familial hypercholesterolemia. *Front. Mol. Med*. 2023;3:1140997. DOI 10.3389/FMMED.2023.1140997
- Caron J., Pène V., Tolosa L., Villaret M., Luce E., Fourrier A., Heslan J.M., Saheb S., Bruckert E., Gómez-Lechón M.J., Nguyen T.H., Rosenberg A.R., Weber A., Dubart-Kupperschmitt A. Low-density lipoprotein receptor-deficient hepatocytes differentiated from induced pluripotent stem cells allow familial hypercholesterolemia modeling, CRISPR/Cas-mediated genetic correction, and productive hepatitis C virus infection. *Stem Cell Res. Ther*. 2019;10(1):221. DOI 10.1186/s13287-019-1342-6
- Cayo M.A., Cai J., Delaforest A., Noto F.K., Nagaoka M., Clark B.S., Colery R.F., Si-Tayeb K., Duncan S.A. JD induced pluripotent stem cell-derived hepatocytes faithfully recapitulate the pathophysiology of familial hypercholesterolemia. *Hepatology*. 2012;56(6):2163-2171. DOI 10.1002/hep.25871

- Chemello K.V., García-Nafra J., Gallo A., Martín C., Lambert G., Blom D. Lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia. *J. Lipid Res.* 2021;62:100062. DOI 10.1016/j.jlcr.2021.100062
- Culi J., Mann R.S. Boca, an endoplasmic reticulum protein required for wingless signaling and trafficking of LDL receptor family members in *Drosophila*. *Cell.* 2003;112(3):343-354. DOI 10.1016/S0092-8674(02)01279-5
- De Caterina R., Massaro M., Libby P. Chapter 1. Endothelial Functions and Dysfunctions. In: De Caterina R., Libby P. (Eds.). *Endothelial Dysfunctions in Vascular Disease*. Blackwell Publishing, 2007.
- Ellgaard L., Helenius A. Quality control in the endoplasmic reticulum. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003;4(3):181-191. DOI 10.1038/nrm1052
- Emini Veseli B., Perrotta P., De Meyer G.R.A., Roth L., Van der Donck C., Martinet W., De Meyer G.R.Y. Animal models of atherosclerosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;816:3-13. DOI 10.1016/j.ejphar.2017.05.010
- Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181148. DOI 10.1371/journal.pone.0181148
- Esser V., Russell D.W. Transport-deficient mutations in the low density lipoprotein receptor. Alterations in the cysteine-rich and cysteine-poor regions of the protein block intracellular transport. *J. Biol. Chem.* 1988;263(26):13276-13281. DOI 10.1016/s0021-9258(18)37701-9
- Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E., Hegele R.A., Krauss R.M., Raal F.J., Schunkert H., Watt G.F., Borén J., Fazio S., Horton J.D., Masana L., Nicholls S.J., Nordestgaard B.G., Van De Sluis B., Taskiran M.R., Tokgözoğlu L., Landmesser U., Laufs U., Wiklund O., Stock J.K., Chapman M.J., Catapano A.L. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 2017;38(32):2459-2472. DOI 10.1093/eurheartj/ehx144
- García-García U., Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S., Larrea-Sebal A., Alonso-Estrada R., Aguilo-Arce J., Ostolaza H., Palacios L., Martín C. Mutation type classification and pathogenicity assignment of sixteen missense variants located in the EGF-precursor homology domain of the LDLR. *Sci. Rep.* 2020;10(1):1727. DOI 10.1038/s41598-020-58734-9
- Gardner B.M., Pincus D., Gotthardt K., Gallagher C.M., Walter P. Endoplasmic reticulum stress sensing in the unfolded protein response. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013;5(3):a013169. DOI 10.1101/cshperspect.a013169
- Gaudelli N.M., Komor A.C., Rees H.A., Packer M.S., Badran A.H., Bryson D.I., Liu D.R. Programmable base editing of A·T to G·C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature.* 2017;551(7681):464-471. DOI 10.1038/nature24644
- Ge W., Song Y., Chu M., Liu Y., Yang B., Wang K., Yu B., Song C., Wang Y., Yang J. Generation of a human iPSC line CIBi009-A from a patient with familial hypercholesterolemia carrying variants of *LDLR* c.T1241G and *APOB* c.G1618T. *Stem Cell Res.* 2021;53:102347. DOI 10.1016/j.scr.2021.102347
- Gent J., Braakman I. Low-density lipoprotein receptor structure and folding. *Cell. Mol. Life Sci.* 2004;61(19-20):2461-2470. DOI 10.1007/s00018-004-4090-3
- Goldstein J.L., Brown M.S. The LDL receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009;29(4):431-438. DOI 10.1161/ATVBAHA.108.179564
- Gradinaru D., Borsa C., Ionescu C., Prada G.I. Oxidized LDL and NO synthesis-Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech. Ageing Dev.* 2015;151:101-113. DOI 10.1016/j.mad.2015.03.003
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., De Ferranti S., Faiella-Tommasino J., Forman D.E., Goldberg R., Heidenreich P.A., Hlatky M.A., Jones D.W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C.E., Orringer C.E., Peralta C.A., Saseen J.J., Smith S.C., Sperling L., Virani S.S., Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2019;139(25):e1082-e1143. DOI 10.1161/CIR.0000000000000625
- He K., Wang J., Shi H., Yu Q., Zhang X., Guo M., Sun H., Lin X., Wu Y., Wang L., Wang Y., Xian X., Liu G. An interspecies study of lipid profiles and atherosclerosis in familial hypercholesterolemia animal models with low-density lipoprotein receptor deficiency. *Am. J. Transl. Res.* 2019;11(5):3116-3127
- Hendricks-Sturrrup R.M., Clark-Locascio J., Lu C.Y. A global review on the utility of genetic testing for familial hypercholesterolemia. *J. Pers. Med.* 2020;10(2):23. DOI 10.3390/jpm10020023
- Hetz C., Martinon F., Rodriguez D., Glimcher L.H. The unfolded protein response: Integrating stress signals through the stress sensor IRE1 α . *Physiol. Rev.* 2011;91(4):1219-1243. DOI 10.1152/physrev.00001.2011
- Ho C.M., Ho S.L., Jeng Y.M., Lai Y.S., Chen Y.H., Lu S.C., Chen H.L., Chang P.Y., Hu R.H., Lee P.H. Accumulation of free cholesterol and oxidized low-density lipoprotein is associated with portal inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J. Inflamm.* 2019;16:7. DOI 10.1186/S12950-019-0211-5
- Hobbs H.H., Russell D.W., Brown M.S., Goldstein J.L. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. *Annu. Rev. Genet.* 1990;24:133-170. DOI 10.1146/annurev.ge.24.120190.001025
- Hobbs H.H., Brown M.S., Goldstein J.L. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum. Mutat.* 1992;1(6):445-466. DOI 10.1002/humu.1380010602
- Holvoet P., Lee D.H., Steffes M., Gross M., Jacobs D.R. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA.* 2008;299(19):2287. DOI 10.1001/JAMA.299.19.2287
- 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. *J. Clin. Lipidol.* 2011;5(3 Suppl.):S9. DOI 10.1016/j.jacl.2011.03.452
- Hu J.H., Miller S.M., Geurts M.H., Tang W., Chen L., Sun N., Zeina C.M., Gao X., Rees H.A., Lin Z., Liu D.R. Evolved Cas9 variants with broad PAM compatibility and high DNA specificity. *Nature.* 2018;556(7699):57-63. DOI 10.1038/nature26155
- Hu T., Zhu P., Liu Y., Zhu H., Geng J., Wang B., Yuan G., Peng Y., Xu B. PM2.5 induces endothelial dysfunction via activating NLRP3 inflammasome. *Environ. Toxicol.* 2021;36(9):1886-1893. DOI 10.1002/TOX.23309
- Jain T., Nikolopoulou E.A., Xu Q., Qu A. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis. *Pharmacol. Ther.* 2018;183:22-33. DOI 10.1016/j.pharmthera.2017.09.003
- Jørgensen M.M., Jensen O.N., Holst H.U., Hansen J.J., Corydon T.J., Bross P., Bolund L., Gregersen N. Grp78 is involved in retention of mutant low density lipoprotein receptor protein in the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 2000;275(43):33861-33868. DOI 10.1074/jbc.M004663200
- Kallapur A., Sallam T. Pharmacotherapy in familial hypercholesterolemia—Current state and emerging paradigms. *Trends Cardiovasc. Med.* 2023;33(3):170-179. DOI 10.1016/J.TCM.2021.12.011
- Karagöz G.E., Acosta-Alvear D., Walter P. The unfolded protein response: detecting and responding to fluctuations in the protein-folding capacity of the endoplasmic reticulum. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2019;11(9):a033886. DOI 10.1101/cshperspect.a033886
- Kassim S.H., Li H., Vandenberghe L.H., Hinderer C., Bell P., Marchadier D., Wilson A., Cromley D., Redon V., Yu H., Wilson J.M., Rader D.J. Gene therapy in a humanized mouse model of familial hypercholesterolemia leads to marked regression of atherosclerosis. *PLoS One.* 2010;5(10):e13424. DOI 10.1371/journal.pone.0013424
- Kizhakkedath P., John A., Al-Sawafi B.K., Al-Gazali L., Ali B.R. Endoplasmic reticulum quality control of LDLR variants associated with familial hypercholesterolemia. *FEBS Open Bio.* 2019;9(11):1994-2005. DOI 10.1002/2211-5463.12740
- Koblan L.W., Erdos M.R., Wilson C., Cabral W.A., Levy J.M., Xiong Z.M., Tavaréz U.L., Davison L.M., Gete Y.G., Mao X., Newby G.A., Doherty S.P., Narisu N., Sheng Q., Krilow C., Lin C.Y., Gordon L.B., Cao K., Collins F.S., Brown J.D., Liu D.R. In vivo base editing rescues Hutchinsonin-Gilford progeria syndrome in mice. *Nature.* 2021;589(7843):608-614. DOI 10.1038/s41586-020-03086-7
- Komor A.C., Kim Y.B., Packer M.S., Zuris J.A., Liu D.R. Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature.* 2016;533(7603):420-424. DOI 10.1038/nature17946
- Li Y., Lu W., Schwartz A.L., Bu G. Receptor-associated protein facilitates proper folding and maturation of the low-density lipoprotein recep-

- tor and its class 2 mutants. *Biochemistry*. 2002;41(15):4921-4928. DOI 10.1021/bi011894i
- Li Y., Lu W., Schwartz A.L., Bu G. Degradation of the LDL receptor class 2 mutants is mediated by a proteasome-dependent pathway. *J. Lipid Res.* 2004;45(6):1084-1091. DOI 10.1194/JLR.M300482-JLR200
- Li Y., Lu G., Sun D., Zuo H., Wang D.W., Yan J. Inhibition of endoplasmic reticulum stress signaling pathway: A new mechanism of statins to suppress the development of abdominal aortic aneurysm. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174821. DOI 10.1371/journal.pone.0174821
- Ma W., Goldberg E., Goldberg J. ER retention is imposed by COPII protein sorting and attenuated by 4-phenylbutyrate. *Elife*. 2017;6:e26624. DOI 10.7554/eLife.26624
- Ma Y., Brewer J.W., Diehl J.A., Hendershot L.M. Two distinct stress signaling pathways converge upon the CHOP promoter during the mammalian unfolded protein response. *J. Mol. Biol.* 2002;318(5):1351-1365. DOI 10.1016/S0022-2836(02)00234-6
- Mollazadeh H., Carbone F., Montecucco F., Pirro M., Sahebkar A. Oxidative burden in familial hypercholesterolemia. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(8):5716-5725. DOI 10.1002/jcp.26466
- Mörck C., Olsen L., Kurth C., Persson A., Storm N.J., Svensson E., Jansson J.O., Hellqvist M., Enejder A., Faergeman N.J., Pilon M. Statins inhibit protein lipidation and induce the unfolded protein response in the non-sterol producing nematode *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(43):18285-18290. DOI 10.1073/PNAS.0907117106
- Mundi S., Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., van Hinsbergh V.W.M., Iruela-Arispe M.L., De Caterina R. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-A review. *Cardiovasc. Res.* 2018;114(1):35-52. DOI 10.1093/cvr/cvx226
- Nass K.J., van den Berg E.H., Faber K.N., Schreuder T.C.M.A., Blokzijl H., Dullaart R.P.F. High prevalence of apolipoprotein B dyslipoproteinemias in non-alcoholic fatty liver disease: The lifelines cohort study. *Metabolism*. 2017;72:37-46. DOI 10.1016/j.metabol.2017.04.004
- Newby G.A., Yen J.S., Woodard K.J., Mayuranathan T., Lazzarotto C.R., Li Y., Sheppard-Tillman H., Porter S.N., Yao Y., Mayberry K., Everette K.A., Jang Y., Podracky C.J., Thaman E., Lechavue C., Sharma A., Henderson J.M., Richter M.F., Zhao K.T., Miller S.M., Wang T., Koblan L.W., McCaffrey A.P., Tisdale J.F., Kalfa T.A., Pruett-Miller S.M., Tsai S.Q., Weiss M.J., Liu D.R. Base editing of haematopoietic stem cells rescues sickle cell disease in mice. *Nature*. 2021;595(7866):295-302. DOI 10.1038/S41586-021-03609-W
- Okada H., Nakanishi C., Yoshida S., Shimojima M., Yokawa J., Mori M., Tada H., Yoshimuta T., Hayashi K., Yamano T., Hanayama R., Yamagishi M., Kawashiri M.A. Function and immunogenicity of gene-corrected iPSC-derived hepatocyte-like cells in restoring low density lipoprotein uptake in homozygous familial hypercholesterolemia. *Sci. Rep.* 2019;9(1):4695. DOI 10.1038/s41598-019-41056-w
- Omer L., Hudson E.A., Zheng S., Hoying J.B., Shan Y., Boyd N.L. CRISPR correction of a homozygous low-density lipoprotein receptor mutation in familial hypercholesterolemia induced pluripotent stem cells. *Hepatology*. 2017;1(9):886-898. DOI 10.1002/hep4.1110
- Omer L., Hindi L., Militello G., Stivers K.B., Tien K.C., Boyd N.L. Familial hypercholesterolemia class II low-density lipoprotein receptor response to statin treatment. *DMM Dis. Model. Mech.* 2020;13(4):dmm042911. DOI 10.1242/dmm.042911
- Oommen D., Kizhakkedath P., Jawabri A.A., Varghese D.S., Ali B.R. Proteostasis regulation in the endoplasmic reticulum: an emerging theme in the molecular pathology and therapeutic management of familial hypercholesterolemia. *Front. Genet.* 2020;11:570355. DOI 10.3389/fgene.2020.570355
- Pang J., Chan D.C., Watts G.F. The knowns and unknowns of contemporary statin therapy for familial hypercholesterolemia. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22(11):64. DOI 10.1007/S11883-020-00884-2
- Pasarín M., La Mura V., Gracia-Sancho J., García-Calderó H., Rodríguez-Vilarrupla A., García-Pagán J.C., Bosch J., Abrahales J.G. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a Model of NAFLD. *PLoS One*. 2012;7(4):e32785. DOI 10.1371/journal.pone.0032785
- Pathak R.K., Merkle R.K., Cummings R.D., Goldstein J.L., Brown M.S., Anderson R.G.W. Immunocytochemical localization of mutant low density lipoprotein receptors that fail to reach the Golgi complex. *J. Cell Biol.* 1988;106(6):1831-1841. DOI 10.1083/JCB.106.6.1831
- Pirillo A., Norata G.D., Catapano A.L. LOX-1, OxLDL, and atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:152786. DOI 10.1155/2013/152786
- Podevín P., Carpentier A., Pné V., Aoudjehane L., Carrière M., Zadi S., Hernandez C., Calle V., Mritet J., Scatton O., Dreux M., Cosset F., Wakita T., Bartenschlager R., Demignot S., Conti F., Rosenberg A.R., Calmus Y. Production of infectious hepatitis C virus in primary cultures of human adult hepatocytes. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1355-1364.e6. DOI 10.1053/j.gastro.2010.06.058
- Porto E.M., Komor A.C., Slaymaker I.M., Yeo G.W. Base editing: advances and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020;19(12):839-859. DOI 10.1038/s41573-020-0084-6
- Poznyak A.V., Silaeva Y.Y., Orekhov A.N., Deykin A.V. Animal models of human atherosclerosis: Current progress. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020;53(6):e9557. DOI 10.1590/1414-431x20209557
- Poznyak A.V., Nikiforov N.G., Markin A.M., Kashirskikh D.A., Myasodova V.A., Gerasimova E.V., Orekhov A.N. Overview of OxLDL and its impact on cardiovascular health: focus on atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 2021;11:613780. DOI 10.3389/fphar.2020.613780
- Qi Z., Cui Y., Shi L., Wang J., Zhao Q., Luan J., Han J. Generation of a non-integrated induced pluripotent stem cell line (SMBi009-A) from urine-derived cells of a Chinese Familial hypercholesterolemia patient. *Stem Cell Res.* 2022;59:102624. DOI 10.1016/j.scr.2021.102624
- Rader D.J., Cohen J., Hobbs H.H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* 2003;111(12):1795-1803. DOI 10.1172/jci18925
- Rothgangl T., Dennis M.K., Lin P.J.C., Oka R., Witzigmann D., Villiger L., Qi W., Hruzova M., Kissling L., Lenggenhager D., Borrelli C., Egli S., Frey N., Bakker N., Walker J.A., Kadina A.P., Victorov D.V., Pacesa M., Kreutzer S., Kontarakis Z., Moor A., Jinek M., Weissman D., Stoffel M., van Boxtel R., Holden K., Pardi N., Thöny B., Häberle J., Tam Y.K., Semple S.C., Schwank G. In vivo adenine base editing of PCSK9 in macaques reduces LDL cholesterol levels. *Nat. Biotechnol.* 2021;39(8):949-957. DOI 10.1038/s41587-021-00933-4
- Schober A., Maleki S.S., Nazari-Jahantigh M. Regulatory non-coding RNAs in atherosclerosis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2022;270:463-492. DOI 10.1007/164_2020_423
- Schröder M., Kaufman R.J. The mammalian unfolded protein response. *Annu. Rev. Biochem.* 2005;74:739-789. DOI 10.1146/annurev.biochem.73.011303.074134
- Schuster S., Cabrera D., Arrese M., Feldstein A.E. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;15(6):349-364. DOI 10.1038/S41575-018-0009-6
- Sharma M., Mitnala S., Vishnubhotla R.K., Mukherjee R., Reddy D.N., Rao P.N. The riddle of nonalcoholic fatty liver disease: progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015;5(2):147-158. DOI 10.1016/j.jceh.2015.02.002
- Shiomi M. The history of the WHHL rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia (II) – contribution to the development and validation of the therapeutics for hypercholesterolemia and atherosclerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2020;27(2):119-131. DOI 10.5551/jat.RV17038-2
- Sørensen S., Ranheim T., Bakken K.S., Lerer T.P., Kulseth M.A. Retention of mutant low density lipoprotein receptor in endoplasmic reticulum (ER) leads to ER stress. *J. Biol. Chem.* 2006;281(1):468-476. DOI 10.1074/jbc.M507071200
- Stapleton P.A., Goodwill A.G., James M.E., Brock R.W., Frisbee J.C. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: Interventional strategies. *J. Inflamm.* 2010;7:54. DOI 10.1186/1476-9255-7-54
- Sun Z., Brodsky J.L. Protein quality control in the secretory pathway. *J. Cell Biol.* 2019;218(10):3171-3187. DOI 10.1083/JCB.201906047
- Szegezdi E., Logue S.E., Gorman A.M., Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep.* 2006;7(9):880-885. DOI 10.1038/sj.embor.7400779
- Talmud P.J., Futema M., Humphries S.E. The genetic architecture of the familial hyperlipidaemia syndromes: Rare mutations and common variants in multiple genes. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014;25(4):274-281. DOI 10.1097/MOL.0000000000000090
- Tian K., Ogura S., Little P.J., Xu S.W., Sawamura T. Targeting LOX-1 in atherosclerosis and vasculopathy: current knowledge and future perspectives. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019;1443(1):34-53. DOI 10.1111/NYAS.13984
- Tian Y., Wong V.W.S., Chan H.L.Y., Cheng A.S.L. Epigenetic regulation of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Se-*

- min. Cancer Biol.* 2013;23(6 Pt. B):471-482. DOI 10.1016/J.SEMCAN-CER.2013.08.010
- Tolleshaug H., Hobgood K.K., Brown M.S., Goldstein J.L. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Multiple mutations disrupt transport and processing of a membrane receptor. *Cell.* 1983;32(3):941-951. DOI 10.1016/0092-8674(83)90079-X
- Trapani L., Segatto M., Pallottini V. Regulation and deregulation of cholesterol homeostasis: The liver as a metabolic "power station." *World J. Hepatol.* 2012;4(6):184-190. DOI 10.4254/wjh.v4.i6.184
- Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D., Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J. Hepatol.* 2015;62(1 Suppl.):S15-S24. DOI 10.1016/j.jhep.2015.02.039
- Tveten K., Holla Ø.L., Ranheim T., Berge K.E., Leren T.P., Kulseth M.A. 4-Phenylbutyrate restores the functionality of a misfolded mutant low-density lipoprotein receptor. *FEBS J.* 2007;274(8):1881-1893. DOI 10.1111/J.1742-4658.2007.05735.X
- Urano F., Wang X.Z., Bertolotti A., Zhang Y., Chung P., Harding H.P., Ron D. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science.* 2000;287(5453):664-666. DOI 10.1126/science.287.5453.664
- van den Berg E.H., Wolters A.A.B., Dullaart R.P.F., Moshage H., Zurakowski D., de Meijer V.E., Blokzijl H. Prescription of statins in suspected non-alcoholic fatty liver disease and high cardiovascular risk, a population-based study. *Liver Int.* 2019;39(7):1343. DOI 10.1111/LIV.14116
- Van Tits L., De Graaf J., Hak-Lemmers H., Bredie S., Demacker P., Holvoet P., Stalenhoef A. Increased levels of low-density lipoprotein oxidation in patients with familial hypercholesterolemia and in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Lab. Invest.* 2003;83(1):13-21. DOI 10.1097/01.LAB.0000048633.76607.E0
- Varghese D.S., Oommen D., John A., Ali B.R. GRP78/BiP alleviates oxLDL-induced hepatotoxicity in familial hypercholesterolemia caused by missense variants of LDLR in a HepG2 cellular model. *Lipids Health Dis.* 2023;22(1):69. DOI 10.1186/s12944-023-01835-x
- Varret M., Rabes J.-P. Missense Mutation in the LDLR Gene: A Wide Spectrum in the Severity of Familial Hypercholesterolemia. In: Cooper D.N., Chen J.-M. (Eds.). *Mutations in Human Genetic Disease*. Intech, 2012. DOI 10.5772/36432
- Wang Y., Xie Y., Ma J., Gong R., Yan Z., Wang W., Wang Y., Xu B., Li X. Lovastatin induces apoptosis of HepG-2 cells by activating ROS-dependent mitochondrial and ER stress pathways. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017;10(12):11480-11488
- Watts G.F., Gidding S., Wierzbicki A.S., Toth P.P., Alonso R., Brown W.V., Bruckert E., Defesche J., Lin K.K., Livingston M., Mata P., Parhofer K.G., Raal F.J., Santos R.D., Sijbrands E.J.G., Simpson W.G., Sullivan D.R., Susekov A.V., Tomlinson B., Wiegman A., Yamashita S., Kastelein J.J.P. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Int. J. Cardiol.* 2014;171(3):309-325. DOI 10.1016/j.ijcard.2013.11.025
- Xu J.Z., Chai Y.L., Zhang Y.L. Effect of rosuvastatin on high glucose-induced endoplasmic reticulum stress in human umbilical vein endothelial cells. *Genet. Mol. Res.* 2016;15(4):15048935. DOI 10.4238/gmr15048935
- Xu S., Ogura S., Chen J., Little P.J., Moss J., Liu P. LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013;70(16):2859-2872. DOI 10.1007/S00018-012-1194-Z
- Xu S., Kamato D., Little P.J., Nakagawa S., Pelisek J., Jin Z.G. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics. *Pharmacol. Ther.* 2019;196:15-43. DOI 10.1016/j.pharmthera.2018.11.003
- Xu S., Weng J. Familial hypercholesterolemia and atherosclerosis: animal models and therapeutic advances. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31(5):331-333. DOI 10.1016/j.tem.2020.02.007
- Yin X.M. Autophagy in liver diseases: A matter of what to remove and whether to keep. *Liver Res.* 2018;2(3):109-111. DOI 10.1016/j.livres.2018.09.001
- Yokomori H., Yoshimura K., Ohshima S., Nagai T., Fujimaki K., Nomura M., Oda M., Hibi T. The endothelin-1 receptor-mediated pathway is not involved in the endothelin-1-induced defenestration of liver sinusoidal endothelial cells. *Liver Int.* 2006;26(10):1268-1276. DOI 10.1111/J.1478-3231.2006.01365.X
- Yuan G., Wang J., Hegele R.A. Heterozygous familial hypercholesterolemia: An underrecognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ.* 2006;174(8):1124-1129. DOI 10.1503/cmaj.051313
- Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Tmoyan N.A., Elisaphenko E.A., Kalinin A.P., Sleptcov A.A., Nazarenko M.S., Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Parfyonova Y.V., Zakian S.M. Induced pluripotent stem cell line ICGi037-A, obtained by reprogramming peripheral blood mononuclear cells from a patient with familial hypercholesterolemia due to heterozygous p.Trp443Arg mutations in LDLR. *Stem Cell Res.* 2022a;60:102703. DOI 10.1016/j.scr.2022.102703
- Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Tmoyan N.A., Elisaphenko E.A., Zulkova E.S., Sleptcov A.A., Nazarenko M.S., Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Parfyonova Y.V., Zakian S.M. Induced pluripotent stem cell line ICGi036-A generated by reprogramming peripheral blood mononuclear cells from a patient with familial hypercholesterolemia caused due to compound heterozygous p.Ser177Leu/p.Cys352Arg mutations in LDLR. *Stem Cell Res.* 2022b;59:102653. DOI 10.1016/j.scr.2022.102653
- Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Tmoyan N.A., Elisaphenko E.A., Zubkova E.S., Sleptcov A.A., Nazarenko M.S., Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Parfyonova Y.V., Zakian S.M. Induced pluripotent stem cell line ICGi038-A, obtained by reprogramming peripheral blood mononuclear cells from a patient with familial hypercholesterolemia due to compound heterozygous c.1246C > T/c.940 + 3_940 + 6del mutations in LDLR. *Stem Cell Res.* 2022c;60:102702. DOI 10.1016/j.scr.2022.102702
- Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Arssan M.A., Sleptcov A.A., Nazarenko M.S., Zarubin A.A., Zheltysheva N.V., Shevchenko V.A., Tmoyan N.A., Saaya S.B., Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Parfyonova Y.V., Zakian S.M. iPSC-derived endothelial cells reveals LDLR-dysfunction and dysregulated gene expression profiles in familial hypercholesterolemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):689. DOI 10.3390/ijms25020689
- Zhang L.C., Wang H.H. The essential functions of endoplasmic reticulum chaperones in hepatic lipid metabolism. *Dig. Liver Dis.* 2016;48(7):709-716. DOI 10.1016/j.dld.2016.03.016
- Zhao H., Li Y., He L., Pu W., Yu W., Li Y., Wu Y.T., Xu C., Wei Y., Ding Q., Song B.L., Huang H., Zhou B. In vivo AAV-CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2020;141(1):67-79. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042476
- Zmijewski J.W., Moellering D.R., Le Goffe C., Landar A., Ramachandran A., Darley-Usmar V.M. Oxidized LDL induces mitochondrially associated reactive oxygen/nitrogen species formation in endothelial cells. *Am. J. Physiol. Hear. Circ. Physiol.* 2005;289(2):H852-H861. DOI 10.1152/ajpheart.00015.2005

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.12.2023. После доработки 29.12.2023. Принята к публикации 29.12.2023.