



Итоги селективного биохимического скрининга дефицита лизосомной кислой липазы и секвенирования гена *LIPA* у пациентов группы риска

С.В. Штыкалова*, А.А. Егорова, О.С. Глотов, А.В. Киселев, И.Ю. Коган

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: изучить распространенность дефицита лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) (болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина) и результаты секвенирования гена *LIPA* среди пациентов из групп высокого риска в ходе проведения селективного биохимического скрининга.

Материал и методы. Образцы 2805 пациентов представлены сухими пятнами крови на тест-бланках из фильтровальной бумаги. Биохимическое исследование активности фермента ЛКЛ проводили по протоколу Гамильтона с использованием 4-метилумбеллиферилпальмитата в качестве субстрата и ингибитора ЛКЛ Lalistat-2. Для построения калибровочной кривой использовали значения серийных разведений 4-метилумбеллиферона. Изменения флуоресценции в лунках регистрировали при волне поглощения 355 нм и излучения 460 нм. Для проведения генетического исследования из сухих пятен крови пациентов со сниженной активностью фермента ЛКЛ проводили секвенирование гена *LIPA* (NM_001127605) на приборе Illumina MiSeq («Illumina», США).

Результаты. В результате проведенного биохимического скрининга на дефицит ЛКЛ среди пациентов из групп высокого риска было обнаружено 20 пациентов со сниженными значениями активности фермента ЛКЛ. Для 17 пациентов был проведен поиск вариантов в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения. У 9 пациентов были найдены патогенные генетические варианты, обуславливающие снижение активности ЛКЛ и проявление клинических симптомов. В 100 % обнаруженных случаев генетические нарушения в гене *LIPA* включали однонуклеотидную замену с.894G>A. Вместе с данным вариантом были обнаружены два ранее не описанных варианта (с.35dup и с.176A>G) в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Выводы. Разнообразие клинических симптомов и широкий диапазон возраста проявления симптомов (в случае болезни накопления эфиров холестерина) обуславливают ошибки при постановке диагноза. Вариант с.894G>A является наиболее распространенным в мире среди пациентов с подтвержденным диагнозом дефицита ЛКЛ и присутствует во всех подтвержденных случаях данного исследования, что позволяет предположить, что данный вариант является превалирующим среди патогенных вариантов в гене *LIPA* в российской популяции. Статус патогенности обнаруженных ранее не описанных вариантов (с.35dup и с.176A>G) требует дополнительного исследования.

Ключевые слова: дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, лизосомные болезни накопления, NGS, ген *LIPA*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: авторы выражают благодарность Ю.А. Эйсмунту, Ю.С. Кошевой, В.Б. Королевой и В.А. Грешняковой за помощь в наборе материала и проведении этапа генетического тестирования.

Финансирование: статья подготовлена к публикации в рамках выполнения государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 1021062812133-0-3.2.2 «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения «больших акушерских синдромов», а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов».

Для цитирования: Штыкалова С.В., Егорова А.А., Глотов О.С., Киселев А.В., Коган И.Ю. Итоги селективного биохимического скрининга дефицита лизосомной кислой липазы и секвенирования гена *LIPA* у пациентов группы риска. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1360-3612>

Results of Selective Biochemical Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and Sequencing of the *LIPA* Gene in the Risk Group Patients

Sofia V. Shtykalova*, Anna A. Egorova, Oleg S. Glotov, Anton V. Kiselev, Igor Yu. Kogan

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to study the prevalence of lysosomal acid lipase deficiency (Wolman disease and cholesteryl ester storage disease) among high-risk patients using selective biochemical screening.

Material and methods. Samples from 2805 patients are collected as dried blood spots on filter paper test forms. Biochemical study of the lysosomal acid lipase (LAL) enzyme activity was carried out according to Hamilton's protocol of, using 4-methylumbelliferyl palmitate as a substrate and LAL inhibitor Lalstat-2. Changes in fluorescence in the wells were recorded on Wallac 1420 Multilabel Counter analyzer at absorption wavelength of 355 nm and emission wavelength of 460 nm. Sequencing of the *LIPA* gene (NM_001127605) was carried out on an Illumina MiSeq device (Illumina, USA) from dried blood spots from patients with reduced LAL enzyme activity to define genetic variations.

Results. As a result of biochemical screening for LAL deficiency among patients from high-risk groups, 20 patients with reduced values of LAL enzyme activity were found. For 17 patients, search for mutations in the *LIPA* gene was carried out using NGS. In 9 patients, pathogenic genetic variants were found that led to decrease in LAL activity and the manifestation of clinical symptoms. In 100 % of detected cases, genetic mutations in the *LIPA* gene included single nucleotide substitution c.894G>A. Along with this mutation, two previously undescribed mutations (c.35dup and c.176A>G) were discovered in a compound heterozygous state.

Conclusions. The variety of clinical symptoms and wide range of ages at which symptoms may begin (in the case of cholesteryl ester storage disease) can lead to errors in diagnosis. The c.894G>A variant is the most common variant worldwide among patients with a confirmed diagnosis of LAL deficiency and was present in all confirmed cases in this study, suggesting that this variant is the predominant mutation in the *LIPA* gene in Russian population. Pathogenicity status of previously undescribed discovered mutations (c.35dup and c.176A>G) needs to be determined.

Keywords: lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesteryl ester storage disease, lysosomal storage diseases, NGS, *LIPA* gene

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to Yu.A. Eismont, Yu.S. Kosheva, V.B. Koroleva and V.A. Greshnyakova for assistance in collecting material and stages of genetic testing.

Funding: the article was prepared for publication within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 1021062812133-0-3.2.2 "Optimization of methods for prediction, prevention and treatment of "major obstetric syndromes", as well as strategies for delivery in pregnant women from high-risk groups, in order to improve obstetric and perinatal outcomes".

For citation: Shtykalova S.V., Egorova A.A., Glotov O.S., Kiselev A.V., Kogan I.Yu. Results of Selective Biochemical Screening for Lysosomal Acid Lipase Deficiency and Sequencing of the *LIPA* Gene in the Risk Group Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1360-3612>

Введение

Дефицит лизосомной кислой липазы (ОММ 278000) — орфанное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Данное заболевание обусловлено нарушением работы фермента лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) вследствие мутаций в гене *LIPA*. ЛКЛ участвует в расщеплении сложных липидов и триглицеридов; недостаточность данного фермента ведет к их накоплению в клетках и тканях [1]. К основным клиническим проявлениям дефицита ЛКЛ относят гепатомегалию, фиброз печени, дислипидемию и повышение содержания трансаминаз в сыворотке крови [2]. В зависимости от тяжести заболевания и момента появления первых симптомов дефицит ЛКЛ принято подразделять на две формы: инфантильная форма и болезнь накопления эфиров холестерина [3]. Для инфантильной формы дефицита ЛКЛ (болезни Вольмана) характерны ранняя манифестация заболевания (в течение первых 6 месяцев жизни) и летальный исход в возрасте до года в результате быстро прогрессирующей полиорганной недостаточности [4]. Болезнь накопления эфиров холестерина отличается широкой вариабельностью как в клинических проявлениях, так и во времени

манифестации, что зачастую затрудняет постановку диагноза [5]; в качестве основных симптомов данной формы дефицита ЛКЛ отмечают дислипидемию и прогрессирующие поражения печени [6].

Частота встречаемости дефицита ЛКЛ варьирует и по разным данным составляет 1:40 000 и 1:300 000 чел. [7]. Метаанализ имеющихся данных позволил уточнить частоту данного заболевания, установив, что она соответствует 1:177 000 [8]. Исследование с целью установления частоты встречаемости дефицита ЛКЛ в России не проводилось, ожидаемую частоту определяют как 1:100 000—1:150 000 [4, 6]. Однако проведенный анализ на установление частоты носительства «мутантной аллели» гена *LIPA* указывает на частоту 1:67 600, что в два раза превышает ожидаемую [9]. По последним данным, частота мажорного патогенного варианта c.894G>A (rs116928232) в России оценивается около 0,001919 (<http://ruseq.ru/#/variant/10-89222511-C-T>) [10]. Однако по другим вариантам информации крайне мало. Поэтому имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости проведения расширенного исследования популяции для установления истинной частоты встречаемости заболевания.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Наиболее распространенным генетическим дефектом гена *LIPA*, приводящим к нарушению работы ЛКЛ, является мутация в 8-м экзоне, затрагивающая сайт сплайсинга (с.G894A, p.delS275_Q298). В результате нарушения сплайсинга образуется укороченный белок, лишенный ферментативной активности в результате отсутствия 24 аминокислот. Выявляемая остаточная активность фермента ЛКЛ связана с ошибками сплайсинга «мутантной» формы [11]. Данное генетическое нарушение в гене *LIPA* выявляется приблизительно у 50 % больных с установленным диагнозом дефицита ЛКЛ [5].

В настоящей работе представлены результаты селективного скрининга дефицита лизосомной кислой липазы за 2019–2024 гг.

Цель исследования: изучить распространенность дефицита лизосомной кислой липазы (болезни Вольмана и болезни накопления эфиров холестерина) и результаты секвенирования гена *LIPA* среди пациентов из групп высокого риска в ходе проведения селективного биохимического скрининга.

Материалы и методы

Биологические образцы пациентов

В программу селективного скрининга дефицита ЛКЛ были приняты пациенты, у которых присутствует хотя бы один из следующих признаков: увеличение печени/селезенки; персистирующая диарея; синдром мальабсорбции; дефицит массы тела, задержка роста; повышение уровня холестерина, повышение уровня аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы, липопротеинов низкой плотности, гамма-глутамилтрансферазы; снижение уровня липопротеинов высокой плотности; анемия; тромбоцитопения; повышение уровня лактатдегидрогеназы, ферритина; стеатоз/фиброз/цирроз печени; увеличение и кальцификаты надпочечников; заболевание печени невирусного генеза в анамнезе. Образцы 2805 пациентов представлены сухими пятнами крови на тест-бланках из фильтровальной бумаги. Добровольное информированное согласие на проведение исследования было подписано всеми пациентами и/или их законными представителями.

Анализ активности ЛКЛ

Биохимическое исследование активности фермента ЛКЛ проводили по протоколу J. Hamilton et al. [12] с использованием 4-метилумбеллиферилпальмитата («Sigma-Aldrich», США) в качестве субстрата и ингибитора ЛКЛ Lalistat-2 («Sigma-Aldrich», США). Для построения калибровочной кривой использовали значения серийных двукратных разведений 50 мкМ 4-метилумбеллиферона («Sigma-Aldrich», США). Изменения флуоресценции в лунках регистрировали на анализаторе Wallac 1420 Multilabel Counter («Perkin Elmer», США) при волне поглощения 355 нм и излучения 460 нм.

*Поиск мутаций в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения*

Для проведения генетического исследования из сухих пятен крови пациентов со сниженной активностью фермента ЛКЛ была выделена геномная ДНК с использованием набора Blood DNA Mini Kit («Foregene», КНР) по протоколу производителя. Измерение концентрации образцов проводили с использованием набора реагентов Qubit dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 3.0 («Thermo Fisher Scientific», США). Для подготовки библиотеки для таргетного секвенирования использовался набор реагентов KAPA CustomPanel («Roche», Швейцария). Было проведено секвенирование гена *LIPA* (NM_001127605) на приборе Illumina MiSeq («Illumina», США) с использованием набора реагентов V2 (300 циклов). Для анализа данных в качестве референсной использовалась сборка генома человека «1000 Genomes» (b37) [13]. Все образцы анализировались с использованием биоинформатической обработки на основе программного обеспечения BWA-MEM версии 0.7.15-r1140, PicardTools версии 2.2.2 (broadinstitute.github.io/picard/) и набора инструментов для анализа генома (Genome Analysis Tool kit, GATK) версии 3.5 (github.com/broadinstitute/gatk/releases) в соответствии с рекомендациями GATK Best Practices (software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/) [14] с учетом частот в RUSeq. Метрики обогащения последовательности были получены с помощью инструмента Picard CalculateHsMetrics. Все образцы, включенные в набор данных, были генотипированы с помощью инструмента GATK GenotypeGVCFs. Варианты были отфильтрованы с использованием пороговых значений, рекомендованных GATK. Аннотацию вариантов проводили с использованием пакетов SnpEff и SnpSift. Для аннотации вариантов использовали следующие ресурсы и базы данных: dbSNP build 146, 1000 Genomes phase 3; Exome Aggregation Consortium г. 0.3.1; ClinVar version 2018-04-01 и dbNSFP version 2.9. Для определения изменений сплайсинга использовался сервер NetGene2 (cbs.dtu.dk/services/NetGene2).

Результаты и обсуждение

Алгоритм осуществления селективного скрининга дефицита ЛКЛ

Установленный алгоритм проведения исследования на выявление дефицита ЛКЛ приведен на рисунке 1.

На начальном этапе происходит сбор биологического материала и необходимых сопроводительных документов (направление на проведение исследования и добровольное информированное согласие на проведение исследования). Затем биологический материал (сухие пятна крови) и направления поступают в лабораторию, в которой проводится биохимический анализ активности фермента ЛКЛ.



Рисунок 1. Алгоритм проведения селективного скрининга на выявление дефицита ЛКЛ

Figure 1. Algorithm for selective screening for LAL deficiency

Результаты биохимического анализа обрабатываются и сравниваются с интервалами значений, представленными в таблице 1, в соответствии с которыми делается заключение об активности фермента ЛКЛ.

Образцы пациентов со сниженной активностью фермента направляются на генетическое исследование — поиск патогенных вариантов в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения. Одновременно с этим производится повторный забор материала и биохимический анализ активности фермента ЛКЛ. После проведения генетического исследования лечащим врачам направляется заключение.

Результаты биохимического скрининга

В ходе проведения селективного биохимического скрининга было проанализировано 2805 образцов. Активность ЛКЛ в 2785 образцах соответствовала установленным референсным значениям,

в то время как для 20 образцов была зарегистрирована пониженная активность фермента.

Основная масса значений активности ЛКЛ в норме определяется в диапазоне 0,6–1,5 нмоль/панч/час. Среднее значение активности ЛКЛ в норме составило $1,22 \pm 0,77$ нмоль/панч/час, медиана — 1,06 нмоль/панч/час.

Среди образцов, значения которых не соответствовали референсным значениям для здоровых индивидов, у 5 образцов активность фермента ЛКЛ была незначительно снижена, у 3 образцов — снижена, у 12 образцов — резко снижена (рис. 3). Часть образцов со сниженной активностью фермента ЛКЛ была направлена на поиск мутаций в гене *LIPA* методом секвенирования нового поколения в рамках подтверждающего этапа диагностики.

Результаты генетической диагностики

Для пациентов, у которых активность фермента ЛКЛ находилась в диапазонах, соответствующих

Таблица 1. Референсные значения активности фермента ЛКЛ и заключения

Table 1. Reference values for LAL activity and conclusions

Интервалы значений активности фермента ЛКЛ (нмоль/панч/час) <i>Ranges of LAL enzyme activity values (nmol/punch/hour)</i>	Заключение об активности фермента ЛКЛ <i>Conclusion on the activity of LAL enzyme</i>
0–0,061	Резко снижена / <i>Significantly reduced</i>
0,061–0,080	Снижена / <i>Reduced</i>
0,080–0,110	Незначительно снижена / <i>Insignificantly reduced</i>
> 0,110	В пределах референсных значений / <i>Within reference values</i>

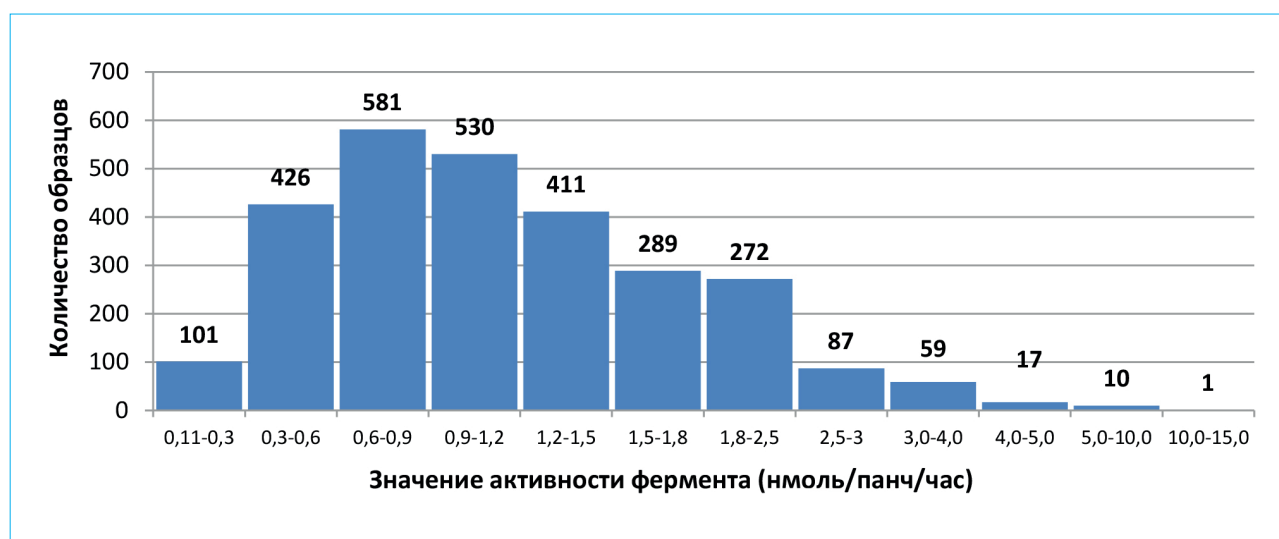


Рисунок 2. Распределение значений активности фермента ЛКЛ среди здоровых индивидов

Figure 2. Distribution of LAL enzyme activity values among healthy individuals

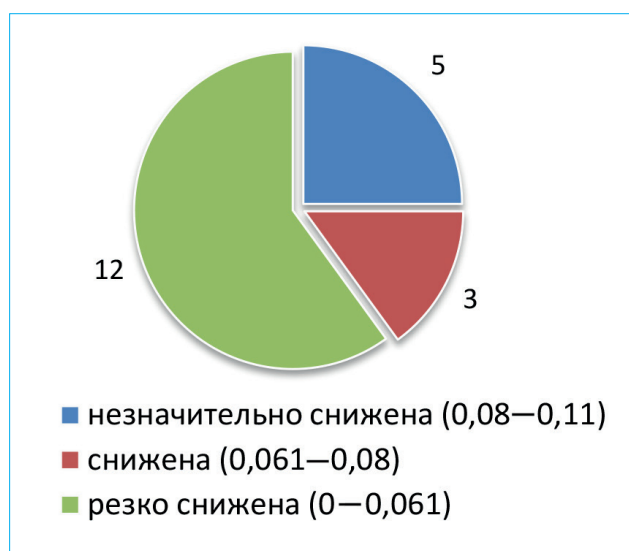


Рисунок 3. Количество образцов со сниженной активностью фермента ЛКЛ

Figure 3. Number of samples with reduced LAL activity

сниженным значениям, предполагающим патологию, была проведена подтверждающая генетическая диагностика — поиск патогенных вариантов в гене *LIPA* методом секвенирования. Поиск вариантов в гене *LIPA* был проведен для всех образцов с резко сниженной активностью фермента. С конца 2023 г. было решено расширить критерии отбора образцов для подтверждающей диагностики, включив в анализ образцы со сниженной и незначительно сниженной активностью ЛКЛ. Были проанализированы 2 образца со сниженной активностью и 3 образца с незначительно сниженной

активностью фермента ЛКЛ. Результаты подтверждающего этапа диагностики представлены в таблице 2.

В нескольких случаях было зарегистрировано резкое снижение активности фермента ЛКЛ, но отсутствовали генетические нарушения в гене *LIPA*, что позволяет предположить наличие других патологических процессов, влияющих на активность данного фермента. Наиболее распространенным нарушением в гене *LIPA*, приводящим к снижению активности ЛКЛ, являлся патогенный вариант с.894G>A. В 6 случаях подтверждающей диагностики он был обнаружен в гомозиготном состоянии, еще в трех случаях — в компаунд-гетерозиготном состоянии. Замена с.796G>T, являющаяся второй по частоте встречаемости среди пациентов с дефицитом ЛКЛ, была выявлена у одного пациента [15]. Ранее сообщалось, что у пациента с вариантом с.796G>T значительно снижалась активность фермента ЛКЛ (0,030 нмоль/панч/час), что соответствует значениям активности при дефиците ЛКЛ и может обуславливать ряд клинических проявлений заболевания [16]. Были обнаружены ранее не описанные варианты: замена с.176A>G (p.Tyr59Cys) и однонуклеотидная дупликация с.35, приводящая к сдвигу рамки считывания при трансляции, в компаунд-гетерозиготном состоянии с вариантом с.894G>A. Ранее было отмечено, что наличие варианта с.894G>A как в гомозиготном, так и в гетерозиготных состояниях ассоциировано с болезнью накопления эфиров холестерина и более мягким фенотипом дефицита ЛКЛ в целом [15].

Исходя из клинической картины, возраста манифестации и результатов молекулярно-генетического тестирования у 9 пациентов был заподозрен диагноз «болезнь накопления эфиров холестерина». Возрастной интервал проявления

Таблица 2. Результаты подтверждающей диагностики у пациентов со сниженными значениями активности фермента ЛКЛ

Table 2. Results of confirmatory diagnostics in patients with reduced values of LAL activity

Материал <i>Material</i>	Возраст (лет) <i>Age (years)</i>	Активность ЛКЛ (нмоль/панч/час) <i>LAL activity (nmol/punch/hour)</i>	Мутации в гене <i>LIPA</i> <i>Mutations in the LIPA gene</i>
Пациент 1 <i>Patient 1</i>	43	0	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 2 <i>Patient 2</i>	3	0	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 3 <i>Patient 3</i>	5	0	c.894G>A/c.35dup
Пациент 4 <i>Patient 4</i>	14	0	c.894G>A/c.796G>T (p.G266*)
Пациент 5 <i>Patient 5</i>	1	0,0010	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 6 <i>Patient 6</i>	7	0,0080	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 7 <i>Patient 7</i>	14	0,0100	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 8 <i>Patient 8</i>	11	0,0288	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 9 <i>Patient 9</i>	26	0,0378	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 10 <i>Patient 10</i>	17	0,0400	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 11 <i>Patient 11</i>	4	0,0430	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 12 <i>Patient 12</i>	6	0,0510	c.894G>A/c.176A>G (p.Y59C)
Пациент 13 <i>Patient 13</i>	3	0,0640	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 14 <i>Patient 14</i>	5	0,0645	c.894G>A в гомозиготном состоянии <i>c.894G>A in a homozygous state</i>
Пациент 15 <i>Patient 15</i>	1	0,09075	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 16 <i>Patient 16</i>	46	0,1000	Не обнаружены / <i>Not found</i>
Пациент 17 <i>Patient 17</i>	11	0,1024	Не обнаружены / <i>Not found</i>

клинических симптомов составил от 4 до 17 лет. Таким образом, частота дефицита ЛКЛ среди пациентов с характерными для заболевания клиническими проявлениями составляет 1:312 человек, при этом частота гомозиготного носительства патогенного варианта c.894G>A составила 1:500 пациентов. Результаты повторной биохимической диагностики трех образцов с резко сниженной активностью фермента, для которых не было найдено генетических нарушений в гене *LIPA*, находились в диапазоне нормальных значений, что предполагает возможные технические ошибки при изготовлении сухих пятен крови, приводящие к ложноположительным результатам [17]. Чтобы исключить возможность получения ложноположительного результата, рекомендуется в дальнейшем

проводить исследование активности контрольного фермента — β-галактозидазы в образцах со сниженной активностью фермента ЛКЛ [17]. В образцах с незначительно сниженной активностью фермента ЛКЛ (пациенты 15–17) не было найдено патогенных вариантов, затрагивающих ген *LIPA*. Полученный результат указывает на необходимость пересмотра интервалов значений активности фермента, указывающих на патологию.

Выводы

Дефицит лизосомной кислой липазы — наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *LIPA*. Разнообразие клинических симптомов и широкий диапазон возраста

проявления симптомов (в случае с болезнью накопления эфиров холестерина) обуславливают ошибки при постановке диагноза. Слабая изученность распространенности дефицита ЛКЛ в российской популяции, а также наличие математически установленных ожидаемых частот дефицита ЛКЛ в России обуславливают необходимость проведения массового исследования. Вариант с.894G>A является наиболее распространенным в мире среди

пациентов с подтвержденным диагнозом дефицит ЛКЛ (болезнь накопления эфиров холестерина) и присутствует во всех подтвержденных случаях данного исследования, что позволяет предположить, что данный вариант является также преобладающим в гене *LIPA* в российской популяции. Статус патогенности обнаруженных ранее не описанных вариантов (с.35dup и с.176A>G) необходимо еще определить.

Литература / References

1. Jones S.A., Valayannopoulos V., Schneider E., Eckert S., Banikazemi M., Bialer M., et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med.* 2016;18(5):452–8. DOI: 10.1038/gim.2015.108
2. Burton B.K., Balwani M., Feillet F., Barić I., Burrow T.A., Camarena Grande C., et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373(11):1010–20. Doi: 10.1056/NEJMoa1501365
3. Бокова Т.А., Чибрина Е.В. Дефицит лизосомной кислой липазы — орфанное заболевание в практике педиатра. *РМЖ.* 2021;29(4):31–4. [Bokova T.A., Chibrina E.V. Lysosomal acid lipase deficiency — orphan disease in the practice of pediatricians. *RMJ.* 2021;29(4):31–4. (In Russ.)].
4. Строчкова Т.В., Багаева М.Э., Матинян И.А. Дефицит лизосомной кислой липазы. *РМЖ.* 2017;25(19):1346–51. [Strokovaya T.V., Bagayeva M.E., Matinyan I.A. Deficiency of lysosomal acid lipase. *RMJ.* 2017;25(19):1346–51. (In Russ.)].
5. Korbilius M., Kuentzel K.B., Bradić I., Vujić N., Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med.* 2023;29(6):425–38. DOI: 10.1016/j.molmed.2023.03.001
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнева Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(3):239–43. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Vishnyova E.A., et al. Deficiency of lysosomal acid lipase: Clinical recommendations for child health care delivery. *Pediatric Pharmacology.* 2016;13(3):239–43. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573
7. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol.* 2013;58(6):1230–43. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014
8. Carter A., Brackley S.M., Gao J., Mann J.P. The global prevalence and genetic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency: A rare condition that mimics NAFLD. *J Hepatol.* 2019;70(1):142–50. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.028
9. Федяков М.А., Барбитов Ю.А., Серебрякова Е.А., Первунина Т.М., Власов Н.Н., Корниенко Е.А. и др. Исследование частоты встречаемости дефицита лизосомной кислой липазы в российской популяции. *Педиатрическая фармакология.* 2018;15(2):184–5. [Fedyakov M.A., Barbitov Yu.A., Serebryakova E.A., Pervunina T.M., Vlasov N.N., Kornienko E.A., et al. The incidence of lysosomal acid lipase deficiency in the Russian population. *Pediatric Pharmacology.* 2018;15(2):184–5. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1876
10. Barbitoff Y.A., Khmelkova D.N., Pomerantseva E.A., Slepchenkov A.V., Zubashenko N.A., Mironova I.V., et al. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: Insights from 6,096 exome samples. *MedRxiv.* 2021; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.02.21265801v1.full.pdf>. DOI: 10.1101/2021.11.02.21265801
11. Mashima R., Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: Genetics, screening, and preclinical study. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15549. DOI: 10.3390/ijms232415549
12. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta.* 2012;413(15–16):1207–10. DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.019
13. 1000 Genomes Project Consortium; Auton A., Brooks L.D., Durbin R.M., Garrison E.P., Kang H.M., Korbel J.O., et al. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015;526(7571):68–74. DOI: 10.1038/nature15393
14. Van der Auwera G.A., Carneiro M.O., Hartl C., Poplin R., Del Angel G., Levy-Moonshine A., et al. From FastQ data to high-confidence variant calls: The genome analysis toolkit best practices pipeline. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2013.43(1110): 11.10.1–33. DOI: 10.1002/0471250953.bi1110s43
15. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строчкова Т.В., Жаркова М.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. *Медицинская генетика.* 2019;18(8):3–16. [Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaullina V.S., Mikhaylova S.V., Strokovaya T.V., Zharkova M.S., et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: Molecular characteristic and epidemiology. *Medical Genetics.* 2019;18(8):3–16. (In Russ.)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.08.3-16
16. Mayanskiy N., Brzhozovskaya E., Pushkov A., Strokovaya T., Vlasov N., Surkov A., et al. A kinetic assay of total lipase activity for detecting lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) and the molecular characterization of 18 LAL-D patients from Russia. *JIMD Rep.* 2019;48(1):75–82. DOI: 10.1002/jmd2.12050
17. Lukacs Z., Barr M., Hamilton J. Best practice in the measurement and interpretation of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta.* 2017;471:201–5. DOI: 10.1016/j.cca.2017.05.027

Сведения об авторах

Штыкалова Софья Валерьевна* — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Information about the authors

Sofia V. Shtykalova* — Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Контактная информация: sofia.shtykalova@gmail.com;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5738-9640>

Егорова Анна Алексеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: egorova_anna@yahoo.com;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-7812>

Глотов Олег Сергеевич — доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: olglotov@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Киселев Антон Вячеславович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и геномной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: kiselev-anton-otta@yandex.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Коган Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Контактная информация: ikogan@mail.ru;
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Contact information: sofia.shtykalova@gmail.com;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5738-9640>

Anna A. Egorova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: egorova_anna@yahoo.com;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6345-7812>

Oleg S. Glotov — Dr. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Laboratory of Genomics, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: olglotov@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

Anton V. Kiselev — Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Gene Therapy, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: kiselev-anton-otta@yandex.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2487-2423>

Igor Yu. Kogan — Dr. Sci. (Medicine), Director, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Contact information: ikogan@mail.ru;
199034, Saint Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>

Поступила: 07.08.2024 Принята: 28.08.2024 Опубликовано: 30.12.2024
Submitted: 07.08.2024 Accepted: 28.08.2024 Published: 30.12.2024