

## СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНАХ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННОЙ АНЕВРИЗМОЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ, У БЕЛОРУССКИХ ПАЦИЕНТОВ

*\*Рудой А.С., \*Валюженич Я.И., \*\*Чакова Н.Н.,  
\*\*Долматович Т.В., \*\*Ниязова С.С.*

*\*Военно-медицинский институт в УО «Белорусский государственный  
медицинский университет,*

*\*\*ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»*

*Минск, Беларусь  
fildterap@bsmu.by.*

*Наследственные артропатии имеют отличные от классических представлений показания для превентивного профилактического хирургического вмешательства. При наследственных артропатиях показания к профилактико-ориентированным хирургическим вмешательствам основываются в основном также на диаметре аорты. Однако критический размер диаметра аорты, служащий показанием для хирургического лечения отличен при различных вариантах генетических мутаций.*

**Ключевые слова:** *мутация; ген; аневризма аорты; молекулярно-генетическое исследование; наследственные нарушения соединительной ткани.*

## SPECTRUM OF MUTATIONS IN GENES ASSOCIATED WITH HEREDITARY THORACIC AORTIC ANEURYSM IN BELARUSIAN PATIENTS

*\*Rudoy A.S., \*Valuzhenich Y.I., \*\*Chakova N.N.,  
\*\*Dolmatovich T.V., \*\*Niyazova S. S.*

*\*Military Medical Institute in the Belarusian State Medical University*

*\*\*Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus  
Minsk, Belarus*

*Hereditary arthropathies have different indications for preventive preventive surgical intervention from classical representations. In hereditary arthropathies, indications for prevention-oriented surgical interventions are also based mainly on the diameter of the aorta. However, the critical size of the aortic diameter, which serves as an indication for surgical treatment, is different in different variants of genetic mutations.*

**Key words:** *mutation; gene; aortic aneurysm; molecular genetic study hereditary disorders of connective tissue.*

Накопленный опыт и знания требуют более широкой осведомленности практикующих врачей о генетически обусловленной патологии грудного отдела и корня аорты, ассоциируемой с формированием ее аневризмы, рассечения (АРГА) и/или риском внезапной сердечной смерти в молодом возрасте.

Работа выполнена в рамках подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия» «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», 2021-2025 годы. Задание 01.02. «Разработать и внедрить

методы диагностики, лечения и медицинской профилактики разрыва (расслоения) наследственных аневризм грудной аорты».

В ходе очередного этапа исследования методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) проведено определение кодирующей последовательности 174 генов, ассоциированных с наследственными сердечнососудистыми заболеваниями, включая АРГА, с использованием набора TruSight™ Cardio Sequencing Panel. У 6 из 12 пациентов (50,0%) обнаружено 6 мутаций в 4 генах (*FBN1* (3 пациента), *NOTCH1*, *COL5A1*, *COL3A1*), ассоциированных непосредственно с наследственной аневризмой грудной аорты (АДГА) (таблица 1). Кроме того, выявлено 16 вариантов в 12 генах, связанных с развитием наследственных аритмий (*KCNE1*, *TRPM4*, *KCNA5*, *AKAP9* (3 пациента)), кардиомиопатий (*VCL*, *DTNA*, *PRDM16*, *MYPN*, *LMNA*, *MYBPC3* (3 пациента), *MYH7*, *PKP2*) и заболеваний обмена веществ (*APOB* (3 пациента), *GSKR*). Указанные генетические изменения, по-видимому, могут играть модифицирующую роль в фенотипическом проявлении основной мутации.

**Таблица 1** – Спектр мутаций в генах, ассоциированных с АДГА, у белорусских пациентов с данной патологией

Название гена	Хромосома	Экзон	Замена в ДНК	Замена в белке	dbSNP	Частота минорного аллеля в популяциях
<i>FBN1</i>	15	30	c.3624T>A	p.Cys1208Ter	rs765842423	-
<i>FBN1</i>	15	32	c.3848A>T	p.Glu1283Val	rs397515796	-
<i>FBN1</i>	15	32	c.3929G>A	<b>p.Gly1310Asp</b>	-	-
<i>FBN1</i>	15	48	c.5866T>C	<b>p.Cys1956Arg</b>	-	-
<i>FBN1</i>	15	57	c.6872A>G	<b>p.Asp2291Gly</b>	-	-
<i>FBN1</i>	15	62	c.7664G>T	p.Gly2555Val	rs1566891654	-
<i>FBN1</i>	15	62	c.7694G>C	<b>p.Cys2565Ser</b>	rs1566891645	-
<i>FBN1</i>	15	64	c.7849T>C	<b>p.Cys2617Arg</b>	-	-
<i>FBN1</i>	15	64	c.7851delC	<b>p.Cys2617fs</b>	-	-
<i>FBN1</i>	15	64	c.8021G>A	p.Cys2674Tyr	rs1555393827	-
<i>MYH11</i>	16	23	c.2893G>T	p.Ala965Ser	rs113696032	<0,0006
<i>MYH11</i>	16	34	c.4939C>A	<b>p.Leu1647Ile</b>	-	-
<i>NOTCH1</i>	9	5	c.851C>T	p.Pro284Leu	rs376104770	<0,0002
<i>NOTCH1</i>	9	19	c.3011C>T	p.Ser1004Leu	rs201163739	<0,0001
<i>TGFBR1</i>	9	4	c.722C>T	p.Ser241Leu	rs111854391	-
<i>COL5A1</i>	9	19	c.1943 C>G	p.Pro648Arg	rs143211526	<0,0001
<i>COL5A1</i>	9	64	c.5087C>T	<b>p.Pro1696Leu</b>	-	-
<i>COL5A2</i>	2	46	c.3308C>T	p.Pro1103Leu	rs150401168	<0,0001

Примечание: жирным шрифтом выделены новые варианты

4 новых мутаций являлись вероятно патогенными (DM) по предикторам *in silico*, остальные представляли собой варианты с неопределенной значимостью (VUS) или с частой встречаемостью менее 0,01%. 19 из 26 (73,1%) вариантов представлены в международных базах данных, 7 мутаций

обнаружены впервые. Все замены представлены миссенс-мутациями. На основе полученных данных сформирован предварительный список выявленных мутаций, для дальнейшего анализа их диагностической значимости у пациентов с наследственной АДГА.

Молекулярно-генетическое исследование необходимо для подтверждения конкретного диагноза (выявления наследственных синдромных и несиндромных (семейных) форм АДГА) и своевременного уточнения неблагоприятного прогноза течения патологии, что дает шанс пациентам с высоким риском диссекции на своевременную диагностику и лечение.

При этом установление генетического компонента с выделением «генетических артопатий» помогает вопросу проведения дифференциальной диагностики с каким-либо генетическим синдромом из рубрики ННСТ. В частности, могут рассматриваться такие классические «синдромные» формы АРГА, как при синдроме Марфана (МС), Луиса-Дитца (ЛДС) и др. При семейной форме заболевания выявление генетической причины заболевания у пробанда позволяет осуществлять направленный поиск патогенной мутации у асимптомных и малосимптомных родственников и диагностировать у них заболевание еще на доклинической стадии.