

*Д.И. Бородин, А.М. Чайковская\**

## **ВИДЫ МУТАЦИЙ ГЕНА МВТР В БЕЛОРУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

*Научный руководитель канд. биол. наук, доц. Чаплинская Е.В.*

*Кафедра биологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** Статья посвящена сравнительному анализу видов мутаций гена МВТР в Республике Беларусь. Проведено ретроспективное исследование частоты различных видов мутаций у 202 пациентов с муковисцидозом. Показано, что доминирует мутация F508del (62,50%), гомозиготы встречаются в 35,58% случаев. Выявлены значительные популяционные различия видов мутаций в белорусской и российской популяциях. Доля недифференцированных мутаций в Республике Беларусь составляет (12,7%).

**Ключевые слова:** муковисцидоз, мутация, идентификация.

**Resume.** The article is devoted to a comparative analysis of the mutations of the CFTR gene types in the Republic of Belarus. A retrospective study of the frequency of different types of mutations in 202 patients with cystic fibrosis was carried out. It is shown that the F508del mutation dominates (62.50%), homozygotes occur in 35.58% of cases. There were significant population differences in the types of mutations in the Belarusian and Russian populations. The share of undifferentiated mutations in the Republic of Belarus is (12.7%).

**Keywords:** cystic fibrosis, mutation, identification.

**Актуальность.** Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание, при котором нарушается работа CFTR белка, который отвечает за транспорт ионов хлора в клетках. МВ вызван мутацией гена, расположенного на длинном плече 7-ой хромосомы (тип наследования - аутосомно-рецессивный). Известно более 2000 мутаций, которые обуславливают различное течение заболевания. В целом, во всем мире лишь небольшое число мутаций встречаются чаще, чем в 0,1% случаев. Распространённость различных мутаций зависит от этнической принадлежности. По данным ВОЗ, от 2 до 5% населения во всем мире являются носителями гена МВ. В настоящее время разработана классификация мутаций гена CFTR, согласно которой выделяют 6 отдельных классов мутаций. Мутации приводят к различным изменениям в белке CFTR: к полному его отсутствию, уменьшению количества, изменению структуры и функции. Самой распространенной является тяжелая мутация - ΔF508 (потеря аминокислоты фенилаланина в позиции 508), которая встречается у 66% -70% пациентов.

В настоящее время, благодаря совершенствованию диагностики и лечения МВ во всем мире наблюдается неуклонное увеличение средней продолжительности жизни пациентов. МВ трансформировался из фатального заболевания детства в хроническую болезнь взрослых. 50 лет назад большинство пациентов умирали в детском возрасте, а сейчас (по расчетным данным) пациент с МВ, родившийся в 2000 году в США, проживет в среднем 50 лет.

Прогресс в генетике МВ является актуальным и практически значимым как для первичной профилактики (дородовая ДНК-диагностика МВ) и дифференциальной диагностики сложных форм МВ, так и для развития генной терапии заболевания.

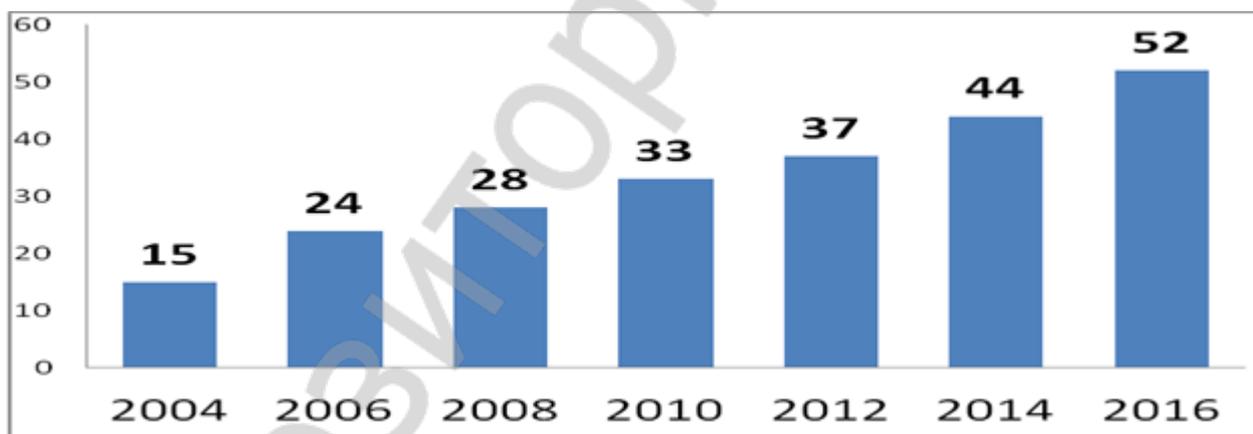
**Цель:** провести сравнительный анализ частоты встречаемости различных видов мутаций гена МВТР в белорусской и российской популяциях.

### Задачи:

1. Провести анализ динамики эпидемиологических данных по МВ в Республике Беларусь
2. Ретроспективный анализ видов мутаций в белорусской популяции с 1995 года
3. Сравнение результатов с данными литературы по Российской Федерации
4. Проспективное углубленное исследование видов мутаций гена МВТР

**Материал и методы.** Анализ эпидемиологических данных по распространенности МВ в Беларуси (РБ). Ретроспективный анализ результатов генетического обследования 208 пациентов с МВ в институте генетики РНПЦ «Мать и дитя» (на 30 наиболее распространенных мутаций) за период с 1995 года в сравнении с данными литературы по Российской Федерации (РФ). Проспективное повторное исследование видов мутаций у 16 взрослых пациентов с МВ в Университетской клинике «Motol» (Чехия, Прага) в 2018 году. Статистический анализ проводился стандартными статистическими методами («Biostat»).

**Результаты и их обсуждение.** В РБ, как и в других странах мира растет число пациентов с МВ и продолжительность их жизни. Около 20 лет тому назад первые пациенты в РБ достигли 18 летнего возраста. В настоящее время в РБ из 202 пациентов с МВ уже 52 взрослых, число которых с 2004 года выросло почти в 3,5 раза, а медиана их возраста составила 25,8 лет (рисунок 1).



*Рисунок 1* – Динамика количества взрослых пациентов с МВ в РБ

Для диагностики МВ важен неонатальный скрининг, который проводился в РБ только в 1995-1996 гг. По его результатам заболеваемость МВ составляла 1:8150 новорожденных, что примерно в 6 раз выше, чем в настоящее время. Это является свидетельством гиподиагностики заболевания, в результате чего пациенты с легкими формами скрываются под «маской» других заболеваний.

Наиболее распространенной мутацией в РБ, как и в других странах мира, является F508del, которая встречается в 62,50% случаев, среди которых гомозиготы – в 35,58%. Часто идентифицируются в РБ также CFTRdele2,3(21kb) – 7,21% случаев, 2184insA – 4,81% и N1303K – 2,64% случаев. Не идентифицированными остались 12,74% мутаций, что ниже, чем по данным российских исследователей (21,2%;  $\chi^2=12,180$   $p=0,000$ ). При распределении мутаций по классам оказалось, что

«тяжелые» (I – III классов) мутации преобладают, а «мягкие» мутации встречаются только в 4,56% случаев. Мутация G551D (VI класс), для лечения которой уже разработан препарат Kalydesco, к сожалению, не встречалась в белорусской популяции (таблица 1).

**Таблица 1** – Частота различных мутаций гена МВТР в РБ и РФ

Российская популяция		Белорусская популяция	
Мутация	частота	Мутация	частота
F508del	55,9%	F508del	62,50%
CFTRdele2,3	6,9%	CFTRdele2,3	7,21%
2143delT	2,0%	2184insA	4,81%
W1282X	1,8%	N1303K	2,64%
3849+10kbc>T	1,8%	G542X	2,40%
2184insA	1,7%	<b>3849+10kbc-T</b>	1,44%
N1303K G542X	1,5%	W1282R	0,96%
91677delTA	1,4%	R668C	0,72%
R334W	0,8%	R334W; 2789+5G>A; <b>2043delG; K710X;</b>	0,48%
L138ins; 3821delT; 394delTT	0,5%	<b>R347P; E92K; I206W; R792X; 1717-G&gt;A; 3272-16&gt;A; 541del; 712-1G&gt;T; R553X; W1310X; S549N</b>	0,24%
S1196X	0,4%	не идентифицированные	12,74%
3944delTG	0,3%		
604insA; 621+1G>T; 2789+5G>A; 2183AA>G	0,2%		
R347P; R668C; W1282R; R1162X; 1898-1G>A; 3667insTCAA; D572N; K598ins; 3120+1G>A; G480C	0,06%		
не идентифицированные	21,2%		

Сравнительный анализ показал, что F508del в РФ также доминирует, но наблюдается реже, чем в РБ (55,9% случаев;  $\chi^2=6,277$   $p=0,012$ ). Довольно большое количество мутаций встречается только в одной из популяции. Выявлены 12 мутаций, встречающихся в РБ в 3,36% случаев, но не диагностированных в России, и, напротив, в РБ не наблюдаются 18 мутаций (2143delT; W1282X; 3849+10kbc>T; 91677delTA; L138ins; 3821delT; 394delTT; S1196X; 3944delTG; 604insA; 621+1G>T; R1162X; 1898-1G>A; 3667insTCAA; D572N; K598ins; 3120+1G>A; G480C), которые встречаются в РФ в 10,22 % случаев.

Повторное генетическое исследование 16 образцов крови белорусских пациентов в Чехии с целью идентификации ранее не диагностированных мутаций позволило идентифицировать 3 мутации (2143delT, L1335P, 3849+10kb), которые

ранее не выявлялись в белорусской популяции, причем 1 из них не встречалась также и в российской популяции (L1335P).

#### **Выводы:**

1. В настоящее время в Республике Беларусь наблюдается рост общего числа пациентов с МВ, среди которых увеличивается доля взрослых, число которых с 2004 года выросло почти в 3,5 раза, а медиана возраста – на 29% и составила 25,8 лет, что свидетельствует об улучшении диагностики и лечения МВ.

2. Частота выявления МВ в 6 раз ниже, чем в период проведения неонатального скрининга (1995-996 гг), что свидетельствует о том, что часть пациентов с легкими формами остаются недиагностированными.

3. В белорусской популяции доминируют «тяжелые» мутации гена МВТР (95,5%) с преобладанием F508del (62,50%), гомозиготы встречаются в 35,58% случаев.

4. Сравнительный анализ выявил значительные популяционные различия видов мутаций в белорусской и российской популяциях. Однако, анализ затрудняет высокая доля недифференцированных мутаций, которая статистически значимо ниже в Республике Беларусь, чем в Российской Федерации (12,7 и 21,2%;  $p=0,000$ ).

5. Для улучшения диагностики и повышения результатов лечения пациентов с МВ целесообразно проводить неонатальный скрининг и осуществлять анализ на более широкий спектр мутаций.

*D.I. Borodin, A.M. Tchaikovskaya\**

### **THE TYPES OF THE CFTR GENERATOR MUTATIONS IN THE BELARUSIAN POPULATION**

*Tutor: associative professor Tchaplinskaya E. V.*

*Department of biology,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

#### **Литература**

1. Капранов, Н.И. Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы): методические рекомендации / Н.И. Капранов [и др.]; под ред. Н.И. Капранов, Н.Ю. Каширская. - М., 2011. – 92 с.

2. Мановицкая Н.В. Эпидемиология муковисцидоза в Республике Беларусь/ Н.В. Мановицкая, Г.Л. Бородина // Медицинский журнал – 2014. – № 2. – С. 26–31.

3. Петрова Н.В. Молекулярно-генетические и клинико-генотипические особенности муковисцидоза в российских популяциях: автореф. дисс. ... канд .мед.наук : 03.00.15 / Н.В. Петрова. - М., 2008. – 22 с.

4. Dodge, J.A. Cystic fibrosis mortality and survival in the United Kingdom, 1947 to 2003 / J.A. Dodge, P.A. Lewis, M.N. Stanton // Eur. Respir. J. - 2006.