

О. М. Малышева<sup>1</sup>, Е. П. Михаленко<sup>1</sup>, М. В. Артюшевская<sup>2</sup>, А. В. Кильчевский<sup>1</sup>

## РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ В ГЕНАХ СИНТЕЗА И СБОРКИ СУРФАКТАНТА, АПОПТОЗА И ПИРОПТОЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

<sup>1</sup>Институт генетики и цитологии НАН Беларуси  
Республика Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Академическая, 27  
e-mail: o.malysheva@igc.by

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
Республика Беларусь, 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это хроническое заболевание легких у недоношенных новорожденных, которое характеризуется значительной генетической предрасположенностью. После рождения у недоношенных детей из-за незрелости легочной ткани и дефицита сурфактанта возникает необходимость в респираторной поддержке. Искусственная вентиляция легких усиливает воспалительные процессы и окислительный стресс, что приводит к повреждению и гибели клеток в результате апоптоза, пироптоза, аутофагии и ферроптоза. Изучение патогенеза БЛД, в частности молекулярных механизмов клеточной гибели, позволит усовершенствовать профилактику и лечение заболевания.

Цель исследования заключалась в определении редких вариантов нуклеотидной последовательности генов синтеза и сборки сурфактанта (*ABCA3*, *SFTPB*, *SFTPC*, *NKX2-1*, *FOXF1*), апоптоза и пироптоза (183 гена) у недоношенных новорожденных с БЛД.

Выполнено полноэкзомное секвенирование 45 образцов ДНК недоношенных новорожденных срока гестации 27–32 недели с БЛД. Проведен отбор нуклеотидных замен в 188 генах с MAF <0,005 (за исключением синонимичных) по базе данных GnomAD v4.1.0. Клиническая значимость вариантов определена по ClinVar и программам предсказания патогенности *in silico* (<https://genebe.net/>).

В исследуемой выборке у 40 недоношенных новорожденных выявлено 70 вариантов нуклеотидной последовательности изучаемых генов с MAF <0,005, приводящих к изменению аминокислотной последовательности. В ходе анализа клинической значимости вариантов обнаружено пять вероятно патогенных замен. Инсерция гуанина в положении с.1143 гена *FOXO3* (rs34133353) выявлена у 4-х недоношенных новорожденных и приводит к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона (с.1143dupG p.Leu382AlafsTer3). В гене *IKBKG*, расположенном на X хромосоме, замена (rs1557236929) приводит к потере стоп-кодона и образованию дополнительной аминокислотной последовательности (с.1260G > C p.Ter420Tyrext\*27). По базе данных ClinVar вариант относится к вероятно патогенным, однако *in silico* вариант благоприятный. В генах *CAPN2* и *CASP6* обнаружены несинонимичные вероятно патогенные (*in silico*) варианты нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии: с.1112C > T p.Ala371Val (rs145466296) и с.338G > A p.Cys113Tyr (rs1268546033) соответственно. Представленные замены ассоциированы с клеточной гибелью.

Анализ редких вариантов в генах синтеза и сборки сурфактанта выявил вариант с конфликтной интерпретацией патогенности по базе данных ClinVar в гене *ABCA3* (rs369277188), который приводит к замене цитозина на тимин в положении с.3241 (p.Arg1081Trp).

Обнаруженные редкие замены в генах *FOXO3*, *IKBKG*, *CAPN2*, *CASP6* и *ABCA3* могут влиять на процессы клеточной гибели и метаболизм сурфактанта, что подчеркивает необходимость изучения генетической детерминанты при БЛД.

Государственное научное учреждение  
«Институт генетики и цитологии  
Национальной академии наук Беларуси»

Общественное объединение  
«Общество генетиков и селекционеров»

## **VI Международная научная конференция**

**«ГЕНЕТИКА И БИОТЕХНОЛОГИЯ XXI ВЕКА:  
ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ»**  
посвященная 60-летию Института генетики и цитологии НАН Беларуси

**Материалы конференции**

**18–20 ноября 2025 г.**

Минск, 2025