

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-17-25



Нейрофиброматоз 1-го типа: результаты собственного исследования (Республика Башкортостан)

Р.Н. Мустафин¹, М.А. Бермишева², Р.Р. Валиев³, Э.К. Хуснутдинова²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3;

²Институт биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»; Россия, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32

Контакты: Рустам Наилевич Мустафин ruji79@mail.ru

Введение. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – самый распространенный наследственный опухолевый синдром (частота встречаемости в мире – 1 : 3000 населения). Основными клиническими проявлениями болезни являются множественные пигментные пятна на коже и нейрофибромы, скелетные аномалии и когнитивный дефицит. В основе болезни лежат мутации в онкосупрессорном гене *NF1*. Характерен выраженный клинический полиморфизм НФ1 даже среди членов одной семьи, гено-фенотипических корреляций не выявлено. В связи с этим предполагается, что гены-модификаторы влияют на патогенез варьирующей экспрессивности болезни. **Материалы и методы.** Проведено клинко-эпидемиологическое и молекулярно-генетическое исследование больных НФ1 в Республике Башкортостан (РБ). Поиск внутригенных мутаций осуществлялся методом секвенирования 57 экзонов гена *NF1*, делеции всего гена – с использованием микросателлитного анализа.

Результаты. Частота встречаемости НФ1 в РБ составила 1 : 10 153 населения. Анализ клинических проявлений НФ1 у больных из РБ показал меньшую частоту встречаемости кист головного мозга у больных, рожденных в смешанном браке, что свидетельствует о протективной роли метисации. При наследовании НФ1 от матери определено более частое развитие скелетных аномалий и дизморфизма лица. Выявлены 1 делеция всего гена *NF1* у 1 пациента и 14 внутригенных мутаций у 20 больных НФ1 (с.205-1G>C, с.1278G>A, с.1369_1370insGGGTC, с.1570G>A, с.1973_1974delTC, с.2806A>T, с.2991-1G>C, с.3158C>G, с.3526_3528delAGA, с.3826delC, с.4514+5G>A, с.4537C>T, с.5758_5761delTTGA, с.6792C>A). Показано случайное распределение типов мутаций, не выявлено специфических особенностей клиники НФ1 в зависимости от типа мутаций.

Выводы. Протективная роль метисации в отношении кист головного мозга, а также преобладание скелетных аномалий при наследовании НФ1 от матери свидетельствуют о роли генов-модификаторов в патогенезе болезни. Идентификация мутаций в гене *NF1* позволит проводить пренатальную профилактику НФ1 у населения РБ.

Ключевые слова: ген *NF1*, гено-фенотипические корреляции, канцерогенез, мутации, нейрофибромин, нейрофиброматоз 1-го типа

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Валиев Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Нейрофиброматоз 1-го типа: результаты собственного исследования (Республика Башкортостан). Успехи молекулярной онкологии 2021;8(1):17–25. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-17-25.

Neurofibromatosis type 1: results of our own study (Republic of Bashkortostan)

R.N. Mustafin¹, M.A. Bermisheva², R.R. Valiev³, E.K. Khusnutdinova²

¹Bashkir State Medical University; 3 Lenin St., Ufa 450008, Russia;

²Institute of Biochemistry and Genetics Russian academy of sciences, Ufa Research Center, 71 October prospect, Ufa 450054, Russia;

³Bashkir State University, 32 Zaki Validi St., Ufa 450076, Russia

Contacts: Rustam Nailevich Mustafin ruji79@mail.ru

Introduction. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most common hereditary tumor syndrome (frequency of its occurrence in the world is 1 : 3000 of the population). The main clinical manifestations of the disease are multiple café-au-lait macules on the skin and neurofibromas, skeletal abnormalities and cognitive deficits. The disease is based on mutations in the oncosuppressor gene *NF1*. This disease is characterized by significant clinical polymorphism

of manifestations, even among members of the same family. No geno-phenotypic correlations were found for NF1. Therefore, it is assumed that modifier genes are the cause of the varying expressiveness of the disease.

Materials and methods. Clinical-epidemiological and molecular-genetic research of patients with NF1 in the Republic of Bashkortostan (RB) was carried out. Sequencing was used to search for intragenic mutations in 57 exons of the *NF1* gene. Microsatellite analysis was used to detect the deletion of the entire gene.

Results. The frequency of occurrence of NF1 in RB was 1 : 10 153 of the population. Analysis of the clinical manifestations of NF1 in RB patients showed a lower incidence of brain cysts in patients born in mixed marriages, which indicates the protective role of mestization. In patients with NF1 who inherited the disease from the mother, a more frequent development of skeletal anomalies and facial dysmorphism was determined. We identified 1 deletion of the entire *NF1* gene in 1 patient and 14 intragenic mutations (c.205-1G>C, c.1278G>A, c.1369_1370insGGGTC, c.1570G>A, c.1973_1974delTC, c.2806A>T, c.2991-1G>C, c.3158C>G, c.3526_3528delAGA, c.3826delC, c.4514+5G>A, c.4537C>T, c.5758_5761delTTGA, c.6792C>A) in 20 patients with NF1. We determined the random distribution of the types of mutations and did not reveal the specific features of the NF1 clinic depending on the type of mutations.

Conclusions. The protective role of crossbreeding in relation to brain cysts, as well as the predominance of skeletal anomalies in patients with NF1 inheritance from the mother, indicate the role of modifier genes in the pathogenesis of the disease. The identified mutations in the *NF1* gene will allow us to perform prenatal prevention of NF1 in RB patients.

Key words: *NF1* gene, geno-phenotypic correlations, carcinogenesis, mutations, neurofibromin, type 1 neurofibromatosis

For citation: Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Valiev R.R., Khusnutdinova E.K. Neurofibromatosis type 1: results of our own study (Republic of Bashkortostan). *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021; 8(1):17–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-17-25.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) — наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающийся в мире со средней частотой 1 : 3000 населения [1]. Болезнь вызвана мутациями в гене *NF1*, локализованном на 17q11.2. Ген кодирует активирующий ГТФазу (GTPase) белок нейрофибромин — негативный регулятор Ras/митоген-активируемых сигнальных путей, которые контролируют клеточный рост и пролиферацию [2]. В базе данных HGMD (Human Gene Mutation Database) описано более 3 тыс. различных герминативных мутаций в гене *NF1* как причина возникновения НФ1. Описаны также мутации *NF1* при спорадических неоплазмах в базах данных COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer), что говорит об их роли в канцерогенезе [3]. Соматические мутации *NF1* выявляются в образцах десмопластических меланом (45–90 % случаев), карцином яичника (12–34,4 %), кожных меланом (12–30 %), феохромоцитом (21–26 %), глиобластом (14–23 %), переходно-клеточных карцином мочевого пузыря (6–14 %), плоскоклеточного рака легкого (11 %) [4]. В гене *NF1* отсутствуют горячие точки мутагенеза. Около 5 % всех случаев НФ1 обусловлены крупными делециями, охватывающими весь ген *NF1* и фланкирующие области [4]. До 50 % случаев НФ1 — спорадические, вызванные мутациями *de novo* [1]. Продолжительность жизни при НФ1 на 8–20 лет короче общей популяции главным образом из-за злокачественных новообразований. Диагноз «НФ1» устанавливается при наличии у пациента двух и более признаков из перечисленных ниже:

- 1) шесть или более пятен цвета кофе с молоком (CALM — café-au-lait macules) диаметром более 5 мм в допубертате и более 15 мм в постпубертате,

- 2) веснушчатость в подмышечной или паховой областях,
- 3) две и более кожных нейрофибромы или одна плексиформная нейрофиброма,
- 4) две и более гамартумы радужки глаза (узелки Лиша),
- 5) глиома зрительного нерва,
- 6) специфические костные дисплазии,
- 7) наличие НФ1 у родственников первой степени родства [1].

CALM определяются у 99 % больных НФ1 старше года, веснушчатость — у 90 % старше 7 лет. Около 81 % детей с НФ1 имеют проблемы с поведением. Сколиоз диагностируется у 21–49 %, псевдоартроз — у 5 % [5], низкий рост — у 18–30 % взрослых больных НФ1 [6]. Более чем у половины детей с НФ1 выявляются изменения в T2-взвешенных сигналах при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Нарушения интеллекта определяются в 30–65 % случаев НФ1, среднее значение IQ составляет 85. Нейрофибромы обнаруживаются у 40–60 % больных НФ1, узелки Лиша — у 70 %, плексиформные нейрофибромы — у 30–50 %, злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов определяются у 8–13 %, глиомы зрительных нервов — у 15–20 % [7], опухоли ствола головного мозга — у 10 % [8], гидроцефалия — у 7,7 % [9]. Распространенность эпилепсии при НФ1 для всех возрастных категорий составляет 5,4 %, для детей — 3,7 % [10]. Мальформация Арнольда—Киари при НФ1 встречается с частотой 2 % [11].

Цель исследования — анализ эпидемиологических и клинических особенностей НФ1 в Республике Башкортостан (РБ), выявление мутаций в гене *NF1* у части пациентов с НФ1 для определения молекулярно-генетических причин развития болезни в РБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы больные НФ1 из числа жителей РБ, состоящие на учете у врача-генетика в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» (РМГЦ). Диагноз «НФ1» был установлен согласно принятым критериям [1]. Для выявления внутригенных мутаций *NF1* проведено секвенирование 57 экзонов гена, для определения делеции всего гена — микросателлитный анализ локусов GXA₁, TCCA_{int1}, IVS27AC28.4, IVS38TG53.0. Использовано оборудование Института биохимии и генетики ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН: автоматический секвенатор ABI PRISM, модель 310 (Applied Biosystems, США), с набором флюоресцентного мечения SYEnamic™ ET по протоколу “Amersham Pharmacia Biotech” DYEnamic™ ET Terminator Cycle Sequencing Kit. Для прочтения последовательностей нуклеотидов использовано приложение BioEdit v. 5.0.9. Для определения патогенетической значимости миссенс-мутации использованы пакеты программ: SIFT, Polyphen-2.0, PROVEAN, I-Mutant-3.0, PhD-SNP, SNAP, Meta-STR, mutation t@sting. Все исследования велись с соблюдением норм биомедицинской этики и соответствуют стандартам GCP (Good Clinical Practice). Для полученных качественных бинарных данных проводили статистическую обработку с использованием интерактивной таблицы сопряженности 2 × 2 с вычислением статистики связи (критерий χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, разработанной В.П. Леоновым (<http://www.biometrika.tomsk.ru/freq2.htm>), анализа четырехпольных таблиц сопряженности на сайте <http://med-statistic.ru/calculator>, а также с помощью точного критерия Фишера ($\varphi^*_{эм}$) для проверки нулевой гипотезы о том, что различия между двумя группами статистически значимы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В РБ с населением 4 051 333 человека на учете у врача-генетика в РМГЦ в 2020 г. состояли 399 больных НФ1 из 320 семей. Частота встречаемости составила 1 : 10 153, что значительно ниже, чем в среднем по миру (1 : 3000) [1], но превышает показатели по РБ за 2009 г. (1 : 21 277) [12]. Пациенты с НФ1 выявлены во всех городах и в 43 из 54 районов сельской местности РБ. По национальной принадлежности среди больных НФ1 36 % были рождены в смешанном браке, остальные 64 % — в семьях одной нации: у татар (26 %), русских (19 %), башкир (12 %), чувашей (3 %), марийцев (2 %), мордвы (1 %), казахов (0,5 %), таджиков (0,5 %). Соотношение мужчин (187) и женщин (212) составило приблизительно 1 : 1. Спорадические случаи НФ1 определены в 53 % случаев, наследование от матери — у 27 % и от отца — у 20 % пациентов. Анализ клинических проявлений НФ1 у больных в РБ по большинству симптомов показал результаты, сравнимые с данными по миру (табл. 1). Однако плексиформные нейрофибромы и глиомы зрительных нервов выявлены лишь

у 5 % больных НФ1. Нарушение интеллекта описано у 17,7 % больных, что несколько ниже данных мировой статистики [7].

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинических проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных в Республике Башкортостан (РБ) и мире

Table 1. Comparative characteristics of clinical manifestations of neurofibromatosis type 1 in patients from the Republic of Bashkortostan (RB) and in the world

Клиническое проявление Clinical manifestation	РБ, % (абс.) RB, % (abs.)	В мире, % In the world, %
CALM*	98,7 (394)	99,0
Нейрофибромы Neurofibromas	59,0 (235)	40,0–60,0
Сколиоз Scoliosis	19,0 (76)	21,0–49,0
Нарушения интеллекта Cognitive ipairments	17,7 (71)	30,0–65,0
Низкий рост Short stature	14,0 (56)	18,0–30,0
Плексиформные нейрофибромы Plexiform neurofibromas	5,0 (20)	30,0–50,0
Глиомы зрительных нервов Optic nerve gliomas	5,0 (20)	15,0–20,0
Опухоль головного мозга вне зрительных нервов Brain tumor outside optic nerves	4,3 (17)	10,0
Киста головного мозга Brain cyst	4,0 (16)	—
Гидроцефалия Hydrocephalus	4,0 (16)	7,7
Псевдоартроз Pseudoarthrosis	4,0 (16)	5,0
Эпилепсия Epilepsy	2,7 (11)	5,4
Мальформация Арнольда—Киари Arnold—Chiari malformation	1,3 (5)	2,0

*Café au lait macules — пятна цвета кофе с молоком.

*Café au lait macules — spots the color of coffee and milk.

Молекулярно-генетическое исследование ДНК 21 больного НФ1 из РБ, давшего письменное согласие на исследование, позволило выявить 14 внутригенных мутаций *NF1* у 20 больных из 16 семей и 1 протяженную делецию *NF1* у 1 пациента. Был проведен анализ особенностей клинических проявлений НФ1 у данных больных, гено-фенотипических корреляций обнаружено не было (табл. 2), что соответствует данным мировой литературы [13–16]. Девять из 14 выявленных нами мутаций в гене *NF1* описаны впервые в мире (с.205-1G>C, с.1278G>A, с.1369_1370insGGGTC, с.1570G>A, с.1973_1974delTC, с.3526_3528delAGA, с.3826delC,

с.4514+5G>A, с.5758_5761delTTGA). Сплайсинговая мутация с.2991-1G>C ранее описана у больных НФ1 из Германии [14]. Нонсенс-мутация с. 4537C>T оказалась наиболее известной в мире и встречалась у 7 больных в Германии [14], 2 – в Бельгии [16], 2 – в Корее [15] и 1 больного – в Испании [13]. Нонсенс-мутация с.6792C>A ранее выявлена у 3 пациентов с НФ1 в Германии [14], 2 – в Испании [13] и по 1 – в Бельгии [16] и Корее [15]. Две другие нонсенс-мутации были обнаружены в образцах спорадических злокачественных неоплазм у пациентов без НФ1: с.3158C>G – в тканях рака молочной железы, резистентного к гормональной терапии [3]; с.2806A>T – в феохромоцитоме [17].

Отсутствие гено-фенотипических корреляций даже у членов одной и той же семьи, соответствующее данным научной литературы [2, 4], позволяет сделать вывод о роли генов-модификаторов в развитии болезни. Анализ мировой литературы показал наличие работ в пользу данного предположения. Прежде всего об этом говорят данные о более тяжелых проявлениях НФ1 (ранняя манифестация и большее количество

нейрофибром, выраженные умственная отсталость и пороки сердца) при протяженных делециях *NF1*, что связано с вовлечением в делецию соседних генов [18], таких как *HSA66*, продукт экспрессии которого регулирует апоптоз за счет взаимодействия с опухолевым супрессором *Araf-1* (apoptotic protease activating factor-1) [19]. Экспериментальные исследования на мышах позволили предсказать роль мутаций в гене-онкосупрессоре *ATM* как инициаторов возникновения новых нейрофибром при НФ1 [20]. Анализ имеющихся данных о влиянии других генов на развитие клинических особенностей НФ1 позволил определить такие гены-модификаторы, как *AKT1*, *BRAF*, *EGFR*, *LIMK1*, *PAK1*, *PTEN*, *RAF1*, *SDC2*, *SMARCA4*, *VCP* [21]. В образцах нейрофибром выявлены повышенные уровни хемокинов *CXCL12* (в 512 раз) и *CXCR4* (в 120 раз), что свидетельствует о роли кодирующих их генов в патогенезе НФ1 [22]. Показано влияние микроРНК на развитие злокачественных опухолей при НФ1. К ним относятся *miR-34a*, *miR-10b* [23], *miR-204* [24], *miR-21* [25], *miR-24* [26].

Таблица 2. Мутации в гене *NF1* и клинические проявления нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) у больных в Республике Башкортостан

Table 2. Mutations in the *NF1* gene and clinical manifestations of neurofibromatosis type 1 (*NF1*) patients from the Republic of Bashkortostan

Экзон Exon	Мутация Mutation	№ семьи* (пол) Family number (gender)	Клиническое проявление Clinical manifestation
3	с.205-1G>C (сайт сплайсинга) с.205-1G>C (splicing site)	1 (женский) 1 (female)	CALM**, веснушчатость, сколиоз CALM*, freckles, scoliosis
12	с.1278G>A (p.W426X)	2-I (мужской) 2-I (male)	CALM, множественные нейрофибромы CALM, multiple neurofibromas
		2-II (женский) 2-II (female)	CALM, локальные нейрофибромы, сколиоз CALM, local neurofibromas, scoliosis
12	с.1369_1370insGGGTC (p.H457fs)	3 (мужской) 3 (male)	CALM, множественные нейрофибромы, глиома зрительного нерва CALM, multiple neurofibromas, optic nerve glioma
14	с.1570G>A (p.E524K)	4-I (женский) 4-I (female)	CALM, локальные нейрофибромы CALM, local neurofibromas
		4-II (мужской) 4-II (male)	CALM, выраженные нарушения физического и когнитивного развития CALM, significant impairment of physical and cognitive development
17	с.1973_1974delTC (p.L658Pfs)	5 (мужской) 5 (male)	CALM, множественные нейрофибромы, плексиформная нейрофиброма CALM, multiple neurofibromas, plexiform neurofibroma
21	с.2806A>T (p.K936X)	6 (женский) 6 (female)	CALM, множественные очаги гиперинтенсивности в подкорковых структурах на КТ головного мозга CALM, multiple foci of hyperintensity in the subcortical structures of the brain on CT
23	с.2991-1G>C (сайт сплайсинга) с.2991-1G>C (splicing site)	7-I (женский) 7-I (female)	CALM, множественные нейрофибромы CALM, multiple neurofibromas
		7-II (мужской) 7-II (male)	CALM, локальные нейрофибромы, дизморфизм лица, сколиоз, острый лимфолейкоз CALM, local neurofibromas, facial dysmorphism, scoliosis, acute lymphocytic leukemia
		8 (мужской) 8 (male)	CALM, локальные нейрофибромы CALM, local neurofibromas

Окончание табл. 2

End of table 2

Экзон Exon	Мутация Mutation	№ семьи* (пол) Family number (gender)	Клиническое проявление Clinical manifestation
24	c.3158C>G (p.S1053X)	9 (мужской) 9 (male)	CALM**
27	c.3526_3528delAGA (p.R1176del)	10 (мужской) 10 (male)	CALM, локальные нейрофибромы, нарушение физического и когнитивного развития, гидроцефалия CALM, local neurofibromas, impaired physical and cognitive development, hydrocephalus
		11–I (мужской) 11-I (male)	CALM, множественные нейрофибромы CALM, multiple neurofibromas
		11–II (мужской) 11-II (male)	CALM, эпилепсия, гидроцефалия CALM, epilepsy, hydrocephalus
28	c.3826delC (p.R1276EfsX8)	12 (мужской) 12 (male)	CALM, множественные нейрофибромы, деформация грудной клетки, опухоль головного мозга (мозжечка) CALM, multiple neurofibromas, chest deformity, brain (cerebellum) tumor
33	c.4514+5G>A (сайт сплайсинга) c.4514+5G>A (splicing site)	13 (женский) 13 (female)	CALM, множественные очаги гиперинтенсивности в подкорковых структурах на МРТ головного мозга CALM, multiple foci of hyperintensity in subcortical structures on MRI of the brain
34	c.4537C>T (p.R1513X)	14 (женский) 14 (female)	CALM, множественные нейрофибромы CALM, multiple neurofibromas
39	c.5758_5761delTTGA (p.L1920NfsX7)	15 (женский) 15 (female)	CALM, локальные нейрофибромы, сколиоз CALM, local neurofibromas, scoliosis
45	c.6792C>A (p.Y2264X)	16 (женский) 16 (female)	CALM, деформация грудной клетки, псевдоартроз голени, гидроцефалия CALM, chest deformity, pseudoarthrosis of the tibia, hydrocephalus
1–57	Протяженная делеция всего гена Extended deletion of entire gene	17 (мужской) 17 (male)	CALM, деформация грудной клетки CALM, chest deformity

*Арабской цифрой обозначен номер семьи; если число ее членов с выявленной мутацией больше одного, то каждый член семьи дополнительно обозначен римской цифрой. **Café-au-lait macules — пятна цвета кофе с молоком.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

*The arabic numeral indicates the family number; if the number of family members who have a mutation is more than one, then each family member is additionally designated with a Roman numeral. **Café-au-lait macules — spots the color of coffee and milk.

Abbreviations: CT — computed tomography; MRI — magnetic resonance imaging.

Для оценки возможного влияния генов-модификаторов на развитие особенностей НФ1 нами проведен анализ клинических проявлений болезни в зависимости от этнической принадлежности и наследования от матери или отца. У больных НФ1 от смешанных браков отмечены статистически значимо большая частота развития скелетных аномалий и мальформации Арнольда—Киари и меньшая распространенность кист головного мозга (табл. 3). Отмечена также тенденция к различиям в отношении плексиформных нейрофибром и опухолей головного мозга. Клинических особенностей НФ1 в зависимости от этнической принадлежности не выявлено, что совпадает с данными научной литературы [27].

При анализе проявлений НФ1 в зависимости от характера наследования мутации *NFI* (от матери, отца и спорадические случаи) было выявлено статистиче-

ски значимое преобладание частоты встречаемости сколиоза, низкого роста, дизморфизма лица, изолированных деформаций грудной клетки и псевдоартроза голени при наследовании от матери (табл. 4) в сравнении со спорадическими случаями НФ1.

Определена также статистически значимая разница в распространенности низкого роста (выше) и гидроцефалии (ниже) у пациентов, наследовавших мутацию *NFI* от отца, по сравнению со спорадическими случаями (табл. 5).

Кроме того, показано преобладание частоты встречаемости дизморфизма лица и гидроцефалии у пациентов, наследовавших НФ1 от матери, в сравнении с наследовавшими болезнь от отца (табл. 6). Полученные результаты могут свидетельствовать о вероятной роли импринтинга генов-модификаторов в развитии скелетных аномалий у больных НФ1.

Таблица 3. Анализ проявлений нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) у больных, рожденных в смешанном браке, в Республике Башкортостан

Table 3. Analysis of the manifestations of type 1 neurofibromatosis (NF1) in patients born in mixed marriage in the Republic of Bashkortostan

Клиническое проявление НФ1 Clinical manifestation of NF1	Число больных НФ1, % (абс.) Number of patients with NF1, % (abs.)		Показатели: критерий χ^2 ; значение p при степени свободы, равной 1; критерий Фишера $\varphi^*_{эмп}$ Indicators: χ^2 criterion, p value at degree of freedom equal to 1; Fisher's criterion $\varphi^*_{эмп}$
	от смешанных браков, $n = 144$ from mixed marriages, $n = 144$	одной национальности, $n = 255$ one nationality, $n = 255$	
Нейрофибромы Neurofibromas	56 (80)	56 (143)	$\chi^2 = 0,05$; $p = 0,8$; $\varphi^*_{эмп} = 0,096$
Плексиформные нейрофибромы Plexiform neurofibromas	4,17 (6)	6,7 (17)	$\chi^2 = 1,49$; $p = 0,2$; $\varphi^*_{эмп} = 1,065$
Скелетные аномалии Skeletal abnormalities	50,6 (73)	35 (89)	$\chi^2 = 10,47$; $p = 0,002$; $\varphi^*_{эмп} = 3,079$
Киста головного мозга Brain cyst	2 (3)	6,3 (16)	$\chi^2 = 4,2$; $p = 0,04$; $\varphi^*_{эмп} = 2,072$
Опухоль головного мозга Brain tumor	2,9 (4)	5,9 (15)	$\chi^2 = 3,67$; $p = 0,056$; $\varphi^*_{эмп} = 1,487$
Гидроцефалия Hydrocephalus	3,5 (5)	4,3 (11)	$\chi^2 = 0,02$; $p = 0,88$; $\varphi^*_{эмп} = 0,403$
Опухоль спинного мозга Spinal cord tumor	1,4 (2)	2 (5)	$\chi^2 = 0,38$; $p = 0,54$; $\varphi^*_{эмп} = 0,451$
Эпилепсия Epilepsy	4,17 (6)	1,57 (4)	$\chi^2 = 1,59$; $p = 0,2$; $\varphi^*_{эмп} = 1,525$
Мальформация Арнольда—Киари Arnold—Chiari malformation	5,6 (8)	0,78 (2)	$\chi^2 = 6,73$; $p = 0,01$; $\varphi^*_{эмп} = 2,868$

Примечание. Здесь и в табл. 4–6 полужирным начертанием выделены статистически значимые различия.

Note. Here and in Tables 4–6, statistically significant differences are highlighted in bold.

Таблица 4. Сравнительный анализ частот проявлений нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) при наследовании мутации от матери и спорадических случаях, % (абс.)

Table 4. Comparative analysis of the frequency of manifestations of type 1 neurofibromatosis (NF1) with inheritance of the mutation from the mother and sporadic cases, % (abs.)

Клиническое проявление Clinical manifestation	Наследование НФ1 от матери, $n = 108$ Inheritance from the mother, $n = 108$	Спорадические случаи, $n = 211$ Sporadic cases, $n = 211$	Показатели: критерий χ^2 ; значение p при степени свободы, равной 1; критерий Фишера $\varphi^*_{эмп}$ Indicators: χ^2 criterion, p value at degree of freedom equal to 1; Fisher's criterion $\varphi^*_{эмп}$
Нейрофибромы Neurofibromas	51,0 (55)	61,6 (130)	$\chi^2 = 3,35$; $p = 0,068$; $\varphi^*_{эмп} = 1,826$
Сколиоз Scoliosis	27,0 (29)	16,0 (34)	$\chi^2 = 5,2$; $p = 0,023$; $\varphi^*_{эмп} = 2,24$
Низкий рост Short stature	26,0 (28)	8,0 (17)	$\chi^2 = 20,86$; $p = 0,0005$; $\varphi^*_{эмп} = 4,15$
Дизморфизм лица Facial dysmorphism	21,0 (23)	11,0 (23)	$\chi^2 = 7,48$; $p = 0,0071$; $\varphi^*_{эмп} = 2,417$
Деформация грудной клетки Chest deformity	11,0 (12)	5,0 (11)	$\chi^2 = 5,3$; $p = 0,0217$; $\varphi^*_{эмп} = 1,851$
Псевдоартроз голени Pseudoarthrosis of the tibia	6,5 (7)	3,0 (6)	$\chi^2 = 4,4$; $p = 0,036$; $\varphi^*_{эмп} = 1,521$
Гидроцефалия Hydrocephalus	5,5 (6)	6,6 (14)	$\chi^2 = 0,14$; $p = 0,7$; $\varphi^*_{эмп} = 0,355$
Киста головного мозга Brain cyst	4,6 (5)	3,8 (8)	$\chi^2 = 0,13$; $p = 0,7$; $\varphi^*_{эмп} = 0,338$

Таблица 5. Сравнительный анализ частот проявлений нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) при наследовании мутации от отца и спорадических случаях, % (абс.)

Table 5. Comparative analysis of the frequency of manifestations of type 1 neurofibromatosis (NF1) with inheritance of a mutation from the father and sporadic cases, % (abs.)

Клинические проявления Clinical manifestations	Наследование НФ1 от отца, $n = 80$ Inheritance of NF1 from the father, $n = 80$	Спорадические случаи, $n = 211$ Sporadic cases, $n = 211$	Показатели: критерий χ^2 ; значение p при степени свободы, равной 1; критерий Фишера $\varphi^*_{\text{эмп}}$ Indicators: χ^2 criterion, p value at degree of freedom equal to 1; Fisher's criterion $\varphi^*_{\text{эмп}}$
Нейрофибромы Neurofibromas	63,8 (51)	61,6 (130)	$\chi^2 = 0,113$; $p = 0,7$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,343$
Сколиоз Scoliosis	20,0 (16)	16,0 % (34)	$\chi^2 = 0,7$; $p = 0,4$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,769$
Низкий рост Short stature	20,0 (16)	8,0 % (17)	$\chi^2 = 10,36$; $p = 0,002$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,666$
Дизморфизм лица Facial dysmorphism	6,0 (5)	11,0 (23)	$\chi^2 = 0,96$; $p = 0,329$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,337$
Деформация грудной клетки Chest deformity	5,0 % (4)	5,0 (11)	$\chi^2 = 0,64$; $p = 0,4245$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,069$
Псевдоартроз голени Pseudoarthrosis of the tibia	5,0 (4)	3,0 (6)	$\chi^2 = 29$; $p = 0,5884$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,876$
Гидроцефалия Hydrocephalus	0 (0)	6,6 (14)	$\chi^2 = 5,6$; $p = 0,019$
Киста головного мозга Brain cyst	2,6 (2)	3,8 (8)	$\chi^2 = 0,3$; $p = 0,6$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,564$

Таблица 6. Сравнительный анализ частот проявлений нейрофиброматоза 1-го типа (НФ1) в зависимости от наследования мутации от матери или отца

Table 6. Comparative analysis of the frequency of manifestations of type 1 neurofibromatosis (NF1) depending on the inheritance of the mutation from the mother or father, % (abs.)

Клинические проявления Clinical manifestations	Наследование НФ1, % (абс.) NF1 inheritance, % (abs.)		Показатели: критерий χ^2 ; значение p при степени свободы, равной 1; критерий Фишера $\varphi^*_{\text{эмп}}$ Indicators: χ^2 criterion, p value at degree of freedom equal to 1; Fisher's criterion $\varphi^*_{\text{эмп}}$
	по матери, $n = 108$ maternal, $n = 108$	по отцу, $n = 80$ paternal, $n = 80$	
Нейрофибромы Neurofibromas	51 (55)	63,8 (51)	$\chi^2 = 3$; $p = 0,08$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,769$
Сколиоз Scoliosis	27 (29)	20 (16)	$\chi^2 = 1,4$; $p = 0,23$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,463$
Низкий рост Short stature	26 (28)	20 (16)	$\chi^2 = 1,3$; $p = 0,19$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,112$
Дизморфизм лица Facial dysmorphism	21 (23)	6 (5)	$\chi^2 = 8,9$; $p = 0,0037$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 3,064$
Деформация грудной клетки Chest deformity	11 (12)	5 (4)	$\chi^2 = 2,9$; $p = 0,087$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,546$
Псевдоартроз голени Pseudoarthrosis of the tibia	6,5 (7)	5 (4)	$\chi^2 = 0,013$; $p = 0,91$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,441$
Гидроцефалия Hydrocephalus	5,5 (6)	0 (0)	$\chi^2 = 4,6$; $p = 0,03$
Киста головного мозга Brain cyst	4,6 (5)	2,6 (2)	$\chi^2 = 0,6$; $p = 0,44$; $\varphi^*_{\text{эмп}} = 0,773$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным РМГЦ, частота встречаемости НФ1 в РБ на 2020 г. составила 1 : 10 153, что на 68 % превышает аналогичные показатели за 2009 г. [12], но в 3,4 раза реже в сравнении с данными по миру [1]. Это свидетельствует как об эффективности работы центра, так и о возможных эпидемиологических особенностях НФ1 в РБ. Анализ клинических проявлений НФ1 у больных в РБ показал, что частота развития большинства из них соответствует данным научной литературы [5–11]. Однако более низкая частота регистрации глиом зрительных нервов (5 %) и плексиформных нейрофибром (5 %) в сравнении с их встречаемостью в мире (15–20 % [7–9] и 30–50 % [7–9] соответственно) говорит о необходимости внедрения комплексного обследования всех больных НФ1 с обязательным проведением МРТ головного мозга и проблемных областей (для выявления глиом, плексиформных нейрофибром). Так, магнитно-резонансная и компьютерная томография головного мозга была проведена 97 больным НФ1 из 399 (24,3 %), при этом у 92 из них (95 %) обнаружена патология, что свидетельствует об эф-

фективности этого метода диагностики. Нами выявлены эпидемиологические данные о развитии кист головного мозга при НФ1 (4 %), которые ранее не были представлены в научной литературе. Проведенный нами молекулярно-генетический анализ образцов ДНК 21 больного из 17 семей позволил выявить 14 внутригенных мутаций, из которых 9 ранее не были описаны в научной литературе. Распределение выявленных мутаций носит случайный характер: 1 протяженная делеция (6,7 % больных), 5 нонсенс-мутаций (33,2 %), 4 делеции (26,7 %), 3 мутации сайтов сплайсинга (20 %), 1 инсерция (6,7 %) и 1 миссенс-мутация (6,7 %). Не обнаружено мажорных мутаций, что соответствует данным научной литературы [4], не выявлено гено-фенотипических корреляций, что также согласуется с большинством исследований в мире [2, 4, 13–16]. Полученные нами данные о протективной роли метасации в отношении развития кист головного мозга при НФ1, а также о большей частоте развития скелетных аномалий и дизморфизма лица при наследовании НФ1 от матери свидетельствуют о роли генов-модификаторов в патогенезе НФ1.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H. et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17004. DOI: 10.1038/eye.2010.227.
- Kang E., Kim Y., Seo G.H. et al. Phenotype categorization of neurofibromatosis type I and correlation to *NF1* mutation types. *J Hum Genet* 2020;65(2):79–89. DOI: 10.1038/s10038-019-0695-0.
- Razavi P., Chang M.T., Xu G. et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancer. *Cancer Cell* 2018;34(3):427–38. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.
- Philpott C., Tovell H., Frayling I.M. et al. The *NF1* somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics* 2017;11(1):13. DOI: 10.1186/s40246-017-0109-3.
- Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am* 2019;103:1035–54. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
- Virdis R., Street M.E., Bandello M.A. et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(2):289–92.
- Anderson J.L., Gutmann D.H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015;132:75–86. DOI: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
- Costa A.D.A., Gutmann D.H. Brain tumors in neurofibromatosis type 1. *Neurooncol Adv* 2020;2:i85–7. DOI: 10.1093/oaajnl/vdz040.
- Glombova M., Petrak B., Lisy J. et al. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain Dev* 2019;41(8):678–90. DOI: 10.1016/j.braindev.2019.04.003.
- Bernardo P., Cinalli G., Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2020;36(10):2333–50. DOI: 10.1007/s00381-020-04710-7.
- Miraglia E., Fabbri G., Di Biasi C. et al. Chiari type 1 malformation in Neurofibromatosis type 1: experience of a center and review of the literature. *Clin Ter* 2016;167: e6–10. DOI: 10.7417/T.2016.1912.
- Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Хуснутдинова Э.К. Клинико-эпидемиологическое исследование нейрофиброматоза 1-го типа в Республике Башкортостан. *Якутский медицинский журнал* 2009;2(26):23–5 [Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Khusnutdinova E.K. Clinical and epidemiological study of neurofibromatosis type 1 in the Republic of Bashkortostan. *Yakutskij medicinskij zhurnal* = *Yakut Medical Journal* 2009;2(26):23–5. (In Russ.)].
- Ars E., Serra E., Garcia J. et al. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet* 2000;9(2):237–47. DOI: 10.1093/hmg/9.2.237.
- Fahsold R., Hoffmeyer S., Mischung C. et al. Minor Lesion Mutational Spectrum of the Entire NF1 Gene Does Not Explain Its High Mutability but Points to a Functional Domain Upstream of the GAP-Related Domain. *Am J Hum Genet* 2000;66:790–818. DOI: 10.1086/302809.
- Jeong S., Park S., Kim H. The Spectrum of NF1 Mutations in Korean Patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Korean Med Sci* 2006;21(1):107–11. DOI: 10.1038/jhg.2016.33.
- Messiaen L.M., Callens T., Mortier G. et al. Exhaustive Mutation Analysis of NF1 Gene Allows Identification of 95 % of Mutations and Reveals a High Frequency of Unusual Splicing Defects. *Hum Mutat* 2000;15:541–55. DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15:6.
- Welander J., Andreasson A., Juhlin C.C. et al. Rare germline mutations identified by targeted next-generation sequencing of susceptibility genes in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):E1352–60. DOI: 10.1210/jc.2013-4375.
- Bartelt-Kirbach B., Wuepping M., Dodrimont-Lattke M., Kaufmann D. Expression analysis of genes lying in the NF1 microdeletion interval points to four candidate modifiers for neurofibroma formation. *Neurogenetics* 2009;10:79–85. DOI: 10.1007/s10048-008-0154-0.

19. Sharafi P., Ayter S. Possible modifier genes in the variation of neurofibromatosis type 1 clinical phenotypes. *J Neurogenet* 2018;32(2):65–77.
20. Yu Y., Choi K., Wu J. et al. NF1 patient missense variants predict a role for ATM in modifying neurofibroma initiation. *Acta Neuropathol* 2020;139(1):157–74. DOI: 10.1007/s00401-019-02086-w.
21. Kowalski T.W., Reis L.B., Andreis T.F. et al. Systems Biology Approaches Reveal Potential Phenotype-Modifier Genes in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)* 2020;12(9):E2416. DOI: 10.3390/cancers12092416.
22. Karaosmanoglu B., Kocafe C.Y., Soylemezoglu F. et al. Heightened CXCR4 and CXCL12 expression in NF1-associated neurofibromas. *Childs Nerv Syst* 2018;34(5):877–82. DOI: 10.1007/s00381-018-3745-6.
23. Subramanian S., Thayani V., West R.B. et al. Genome-wide transcriptome analyses reveal p53 inactivation mediated loss of miR-34a expression in malignant peripheral nerve sheath tumours. *J Pathol* 2010;220:58–70. DOI: 10.1002/path.2633.
24. Gong M., Ma J., Li M. et al. MicroRNA-204 critically regulates carcinogenesis in malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro Oncol* 2012;14:1007–17. DOI: 10.1093/neuonc/nos124.
25. Itani S., Kunisada T., Morimoto Y. et al. MicroRNA-21 correlates with tumorigenesis in malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) via programmed cell death protein 4 (PDCD4). *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1501–9. DOI: 10.1007/s00432-012-1223-1.
26. Weng Y., Chen Y., Chen J. et al. Identification of serum microRNAs in genome-wide serum microRNA expression profiles as novel noninvasive biomarkers for malignant peripheral nerve sheath tumor diagnosis. *Med Oncol* 2013;30:531. DOI: 10.1007/s12032-013-0531-x.
27. Abadin S.S., Zoellner N.L., Schaeffer M. et al. Racial/Ethnic Differences in Pediatric Brain Tumor Diagnoses in Patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr* 2015;167(3):613–20. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.076.

Вклад авторов

Р.Н. Мустафин: проведение экспериментальных исследований, обработка полученных результатов, анализ научной литературы по теме статьи, написание текста рукописи;
 М.А. Бермисева: проведение экспериментальных исследований, обработка полученных результатов;
 Р.Р. Валиев: обработка полученных результатов, разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи;
 Э.К. Хуснутдинова: разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи.

Authors' contributions

R.N. Mustafin: experimental research, processing the results, analysis of scientific literature on the topic, article writing;
 M.A. Bermisheva: experimental research, processing the results;
 R.R. Valiev: processing the results, developing the research design, article editing;
 E.K. Khusnutdinova: developing the research design, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>
 М.А. Бермисева / M.A. Bermisheva: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>
 Р.Р. Валиев / R.R. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-7117-2315>
 Э.К. Хуснутдинова / E.K. Khusnutdinova: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Родители пациентов детского возраста подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study. Parents of children's patients gave written informed consent to the participate of children in the study.