

Э. Э. Кешабянц, Н. А. Бекетова [и др.] // Спортивная медицина: наука и практика. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 58-66.

4. Методы оценки витаминной обеспеченности населения : учеб-метод. пособие / В. Б. Спиричев, В. М. Коденцова, О. А. Вржесинская [и др.]. – Москва : Альтекс, 2001. – 68 с.

5. Controversies of antioxidant vitamins supplementation in exercise: ergogenic or ergolytic effects in humans? / C. L. Draeger, A. Naves, N. Marques [et al.] // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 4.

6. Gey, K. F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health / K. F. Gey // Biofactors. – 1998. – Vol. 7, № 1-2. – P. 143–174.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Бобрик П.Ю., Вертёлко В.Р., Жаранкова Ю.С., Любушкин А.В.,
Гурьянова И.Е.**

*Республиканский научно-исследовательский центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь*

Актуальность. Сегодня благодаря стремительному развитию технологий высокопроизводительное секвенирование прочно вошло в практику большого числа клиничко-диагностических лабораторий, осуществляющих генетический скрининг наследственных заболеваний. Наиболее всеобъемлющим является полногеномное секвенирование, позволяющее проанализировать все нуклеотидные замены как в кодирующих участках ДНК, так и в не кодирующих. При необходимости диагностики ограниченного числа генов, связанных с определённой группой заболеваний, более экономически обоснованным считается таргетное секвенирование. Золотой серединой можно назвать секвенирование экзона, позволяющее детектировать замены во всех кодирующих участках генома человека при меньшей стоимости и с более высоким покрытием по сравнению с полногеномным секвенированием. Тем не менее, в литературе имеется достаточно сведений, подтверждающих, что в не кодирующих участках ДНК также могут находиться патогенные нуклеотидные замены [2]. Секвенирование экзона позволяет провести поиск патогенных вариантов, связанных с большинством известных моногенных заболеваний, даже если такие варианты находятся в не кодирующих областях генома. Достигается это благодаря наличию зондов к таким участкам ДНК с уже описанными ранее патогенными заменами. Высокопроизводительное секвенирование с последующей корректной биоинформатической обработкой и интерпретацией данных создают возможность для определения генетической природы заболевания и подтверждения диагноза.

Цель. Целью работы является демонстрация возможностей полноэкзомного секвенирования для выявления клинически значимых нуклеотидных замен на примере пациента с патогенными вариантами в гене *CFTR*.

Материалы и методы исследования. В исследование включён пациент 2021 года рождения, проходивший обследование на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Впервые направлен в учреждение в возрасте 3-х лет с диагнозом «острый гнойный средний отит; хронический полипозный риносинусит; острый фарингит; острый трахеит». Пациенту выполняли генетическое тестирование методом полноэкзомного секвенирования на анализаторе DNBSEQ-G50 (MGI, Китай) с использованием набора для пробоподготовки ДНК-библиотек MGIEasy FS Library Prep Set (MGI, Китай) и зондов KAPA HyperCap Target Enrichment Probes (Roche, Швейцария). Первичную и вторичную биоинформатическую обработку данных осуществляли с использованием системы ZLIMS (MGI, Китай). Результаты секвенирования анализировали с использованием облачного интерфейса Franklin (Qiagen, Германия) и Integrative Genomics Viewer (Broad Institute, Великобритания). Выявленные варианты анализировали с применением онлайн-ресурсов Varsome (<https://varsome.com>) и ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Анализ патогенности выявленных нарушений осуществляли для вариантов с частотой встречаемости в популяциях <1% (по gnomAD). Анализ научных литературных источников осуществляли с использованием базы данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Результаты и их обсуждение. Пациент, мальчик от первой беременности, первых родов. Поступил с диагнозом «острый гнойный средний отит; хронический полипозный риносинусит; острый фарингит; острый трахеит». Ребёнок обследован по поводу затяжного насморка, при обследовании выявлены полипы придаточных пазух носа. Аллергологический и наследственный анамнез не отягощён. В объёме проведённого иммунологического обследования данных в пользу первичного иммунодефицита выявлено не было. Показатели иммунограммы и уровни иммуноглобулинов находились в пределах возрастной нормы.

По результатам полноэкзомного секвенирования, а также последующей биоинформатической обработки данных у пациента в гене *CFTR* обнаружены две патогенные нуклеотидные замены (*CFTR*:c.1521_1523del и *CFTR*:c.3718-2477C>T). Варианты выявлены в гетерозиготном состоянии и соответствуют следующим критериям фильтрации: частота встречаемости в популяциях менее 1%, общая глубина прочтения >10, частота альтернативного аллеля более 30%.

Варианты в гене *CFTR* описаны у пациентов с муковисцидозом – наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся поражением желёз внешней секреции и тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания. Согласно последней классификации Международного союза иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS) муковисцидоз включён в пятую группу врождённых ошибок иммунитета.

Обнаруженная гетерозиготная делеция трёх нуклеотидов (TCT) в одиннадцатом экзоне гена *CFTR* приводит к выпадению аминокислоты фенилаланина в 508-м положении (*CFTR*(NM_000492.4):c.1521_1523del, p.Phe508del, rs113993960). По некоторым данным, в европейской популяции рассматриваемый вариант встречается более чем в 50% случаев муковисцидоза. Делеция p.Phe508del неоднократно фиксировалась у пациентов с данным заболеванием как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном состоянии [3]. По данным ресурса gnomAD Genomes (v4.1.0), частота встречаемости варианта *CFTR*:c.1521_1523del в популяциях составляет 0,788%. Согласно данным Germline Variant Classification (Varsome) и ClinVar рассматриваемый вариант классифицирован по системе ACMG как «Патогенный».

Секвенирование экзона в некоторых случаях позволяет обнаруживать патогенные нуклеотидные замены и в некодирующих участках генов. Так, у пациента обнаружена глубокая интронная замена *CFTR*(NM_000492.4):c.3718-2477C>T (rs75039782). По данным ресурса gnomAD Genomes (v4.1.0), частота встречаемости данного варианта в популяциях составляет 0,0118%. Согласно данным Germline Variant Classification (Varsome) и ClinVar рассматриваемый вариант классифицирован по системе ACMG как «Патогенный». Согласно литературным данным, замена *CFTR*:c.3718-2477C>T приводит к aberrantному сплайсингу [1].

Для проявления заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования необходимо наличие варианта либо в гомозиготном состоянии, либо в компаунд-гетерозиготном. В рассматриваемом случае у пациента выявлены две патогенные замены в гетерозиготном состоянии, что соответствует понятию компаунд-гетерозигота. На основании результатов полноэкзомного секвенирования, а также дополнительных лабораторных тестов пациенту был выставлен диагноз «муковисцидоз».

Выводы. По результатам секвенирования экзона и биоинформатической обработки данных у пациента выявлено два патогенных варианта в гене *CFTR*. Один из вариантов является глубокой интронной заменой, приводящей, по литературным данным, к aberrantному сплайсингу. На основании результатов исследования пациенту был выставлен диагноз «муковисцидоз». За счёт наличия специфичных зондов полноэкзомное секвенирование позволяет детектировать замены даже в некодирующих участках ДНК и создаёт возможность для определения генетической причины заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michaels, W. E. Antisense oligonucleotide-mediated correction of *CFTR* splicing improves chloride secretion in cystic fibrosis patient-derived bronchial epithelial cells / W. E. Michaels, R. J. Bridges, M. L. Hastings // *Nucleic Acids Research*. – 2020. – Vol. 48, № 13. – P. 7454–7467.
2. Classification of non-coding variants with high pathogenic impact / L. Moyon, C. Berthelot, A. Louis [et al.] // *PLoS Genetics*. – 2022. – Vol. 18, № 4. – P. e1010191.

3. Pathogenic Variants and Genotypes of the CFTR Gene in Russian Men with Cystic Fibrosis and CBAVD Syndrome / V. Chernykh, S. Krasovsky, O. Solovova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 22. – P. 16287.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вегеро Ю.И., Сушинский М. А.

*Гомельский государственный медицинский университет,
Гомель, Беларусь*

Актуальность: Онкогематологические заболевания являются большой проблемой в настоящее время, так как они наносят огромный вред организму человека и тяжело поддаются лечению, простыми словами это процесс превращения нормальных клеток кровеносной системы в опухолевые. Этот процесс происходит из-за накопления отклонений в клетке и изменений в регуляции деления клеток. Со времён открытия данных заболеваний наука сделала много шагов в сторону как лечения, так и профилактики онкогематологических заболеваний. В последнее время больше внимания направленно на метаболические характеристики опухолевых клеток. Показано, что генетические изменения сочетаются с метаболическим перепрограммированием. Это включает усиление гликолиза, известное как эффект Варбурга. Это даёт опухолевым клеткам преимущество по отношению к здоровым. Поэтому так важно изучать биохимические и метаболические стороны онкогематологических заболеваний, так как они позволяют выявить новые диагностические методы, уточняют прогноз заболеваний и позволяют рассматривать метаболические пути как возможность цели для лечения.

Цель: Цель данной работы заключается в изучении литературы онкогематологических заболеваний с целью улучшения диагностики и лечения данных заболеваний, так как по прогнозам их процент на долю всех онкологических заболеваний может вырасти до 10%, что составляет свыше 4,6 млн. случаев в год.

Материалы и методы исследования: Для данной работы были использованы исследования последних 5–7 лет, связанные с современной онкогематологией, которые позволяют более углубленно изучить то, как можно выявить хромосомные аномалии, влияющие на течение заболевания.

Результаты и их обсуждение: В настоящее время в современной диагностике онкогематологических заболеваний ключевую роль играют цитогенетические исследования, которые позволяют выявлять хромосомные аномалии, которые, в свою очередь, напрямую влияют на течение заболевания, прогноз и выбор терапии. Традиционно для их обнаружения применяют GTG-окрашивание. Этот метод позволяет выявлять как числовые, так и структурные аномалии хромосом, что особенно важно при острых лейкозах,