

## МУТАЦИИ С282У И Н63D В ГЕНЕ HFE И ИХ АССОЦИАЦИЯ С РАЗВИТИЕМ ГЕМОХРОМАТОЗА В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

*Потехина Е.С.<sup>1</sup>, Самоходская Л.М.<sup>1</sup>, Чуланов В.П.<sup>2</sup>, Лавров А.В.<sup>3</sup>*

*Баев А.А.<sup>3</sup>, Ефименко А.Ю.<sup>1</sup>, Балацкий А.В.<sup>1</sup>, Бочков Н.П.<sup>3</sup>*

*Шипулин Г.А.<sup>2</sup>, Ткачук В.А.<sup>1</sup>, Бочков В.Н.<sup>1</sup>*

*1 – Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова*

*2 – Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ*

*3 – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова  
Москва*

Наследственный гемохроматоз (НГХ) является распространенным наследственным аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся нарушением обмена железа и его избыточным накоплением в органах и тканях. Большинство случаев НГХ вызвано двумя мутациями в гене HFE. Предполагается, что белок HFE снижает строство трансферринового рецептора к трансферрину, нагруженному железом. Замена цистеина в 282 положении на тирозин (С282У или G845A) приводит к нарушению структуры HFE, что ведет к усилению абсорбции железа в кишечнике. Доказана ассоциация гомозиготного генотипа С282У/С282У с наследственным гемохроматозом, которая особенно выражена в европейских популяциях. Среди пациентов с клиническими признаками НГХ частота гомозигот С282У/С282У зависит от этнической принадлежности и варьирует от 64% у итальянцев до почти 100% у жителей Северной Европы, Северной Америки и Австралии.

Вторая мутация в гене HFE, приводящая к НГХ, вызывается заменой гистидина в 63 положении на аспарагиновую кислоту (Н63D или С187G). Эта мутация приводит к незначительным изменениям в структуре белка HFE и в гомозиготном состоянии обладает более низкой пенетрантностью по сравнению с С282У. В североамериканских популяциях Н63D способствует развитию гемохроматоза образуя составную гетерозиготу с мутацией С282У. Частота составных гетерозигот среди больных с НГХ варьирует от 2,6% у англичан до 7,5% у австрийцев.

В русской популяции частоты С282У и Н63D и их участие в развитии НГХ изучены недостаточно, что затрудняет использование генотипирования для диагностики НГХ в России. В связи с этим мы проанализировали популяционные частоты мутаций С282У и Н63D у лиц русской этнической принадлежности, а также определили частоты этих мутаций у русских пациентов с клиническими признаками НГХ.

Для определения частот мутаций С282У и Н63D нами разработан метод мультиплексной аллель-специфичной ПЦР. Популяционную частоту определяли на выборке доноров русской этнической принадлежности. Аллельная частота мутации С282У (740 человек) составила 3,4%, а Н63D

(829 человек) – 15,3%. Эти данные близки к среднеевропейским аллельным частотам C282Y и H63D (таблица 1).

**Таблица 1.**  
**Популяционная частота мутантных аллелей C228Y и H63D гена HFE в некоторых географических районах (Adrian Bomford, Lancet 2002; 360:1673-81)**

Регион/(п обследованных)	Частота аллеля C282Y	Частота аллеля H63D
Ирландия (109)	14,2%	12,3%
Франция (254)	9,4%	-
Уэльс (10556)	8,3%	15,3%
Италия (2100)	1,6%	13%
Венгрия (996)	3,4%	-
Россия (наши данные)	3,4%	15,3%
Баски	-	30%
Африка, Азия	0%	0%

Частоты генотипов, включающих в себя мутации, также соответствуют среднемировым (таблица 2).

**Таблица 2.**  
**Частота мутантных генотипов**

C282Y H63D генотипы		Частота генотипа в русской популяции (наши данные)	Усредненная частота генотипа (США, Италия, Франция) (Elaine Lyon, Clinical Chemistry 2001; 47:7 1147-1156)
Wt/Wt	Wt/H63D	24.7 %	23 %
Wt/C282Y	Wt/Wt	5.3 %	8.6 %
Wt/Wt	H63D/H63D	2.9 %	3.1 %
C282Y/C282Y	Wt/Wt	0.3 %	0.0 (0.5) %
Wt/C282Y	Wt/H63D	1.1 %	1.3 %

Для определения вклада мутаций C282Y и H63D в развитие НГХ у больных русской этнической принадлежности был проведен анализ генотипа у 12 больных с клиническими и биохимическими признаками НГХ (таблица 3). Лишь у одного пациента из 12 обнаружена мутация C282Y в гетерозиготном состоянии (таблица 4). Мутация H63D присутствовала в гетерозиготном состоянии у 7 и в гомозиготном состоянии у 1 пациента. Таким образом, для русских пациентов с НГХ характерны так называемые «атипичные» генотипы, то есть отсутствие гомозиготности по C282Y мутации, или составной гетерозиготности C282Y/H63D.

Для выявления других возможных мутаций в гене HFE мы провели секвенирование этого гена у 12 больных с НГХ. Секвенирование всех 6 экзонов HFE гена по двум цепям не выявило ни одного отличия от референсной последовательности HFE, за исключением одного ранее описанного однонуклеотидного полиморфизма во втором интроне - IVS2(+4)T/C.

Таблица 3.  
Клинические параметры отбора пациентов с НГХ

№ больного	Насыщение трансферрина 50-100 %	Ферритин в сыворотке крови, 300-6000 мкг/л	Концентрация железа в плазме крови, свыше 32 мкмоль/л	Бронзовая пигментация или потемнение кожи	Данные биопсии печени, гепатомегалия, мелкоузловой цирроз	Наличие гепатита В	Наличие гепатита С	Возраст	Пол	Сахарный диабет	Артропатии	Импотенция
1	+	+	+	+	нд	+	+	56	М	+	-	+
2	+	нд	+	+	нд		+	54	Ж	+	+	-
3	+	+	+	+	+			42	М	+	-	-
4	+	-	+	-	нд			25	М	-	-	-
5	нд	нд	нд	+	нд		+	57	Ж	+?	-	+
6	+	нд	+	-	нд			34	Ж	-	-	-
7	+	+	+	+	нд		+	41	М	-	-	-
8	+	+	+	+	нд	+		47	М	+	-	-
9	+	нд	+	+	нд			64	М	-	-	-
10	нд	нд	-	+	+			47	Ж	+	+	-
11	+	нд	+	+	нд			38	М	-	-	-
12	нд	нд	+	-	+		+	42	М	-	+	+

Таблица 4.  
Генотипирование пациентов с клинической картиной НГХ  
(12 человек)

C282Y генотипы	H63D	Количество человек
Wt/Wt	Wt/H63D	6
Wt/C282Y	Wt/Wt	0
Wt/Wt	H63D/H63D	1
C282Y/C282Y	Wt/Wt	0
Wt/C282Y	Wt/H63D	1
Wt/Wt	Wt/Wt	4

#### Выводы.

1. Частоты мутаций C282Y и H63D в русской популяции близки к частотам в европейских популяциях, в которых эти мутации являются основным генетическим механизмом развития НГХ.

2. В группе больных с клиническим диагнозом НГХ мутация C282Y обнаружена лишь у 1 пациента из 12 (8%). Таким образом, мутация C282Y не играет существенной роли в развитии НГХ у русских.

3. В группе больных с клиническим диагнозом НГХ мутация H63D обнаружена у 8 человек из 12 (66%), что в 2 раза превышает частоту в общей популяции, и в 7 раз превышает частоту таких генотипов у больных с клиникой НГХ в мире (Elaine Lyon, *Clinical Chemistry* 2001; 47:7 1147-1156).

Таким образом, в русской популяции вариант H63D ассоциирован с развитием клинических проявлений НГХ и может служить дополнительным критерием при постановке диагноза.