

Для цитирования: Мустафин Р.Н., Бермишева М.А., Карунас А.С., Хуснутдинова Э.К. Анализ клинических проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных из Республики Башкортостан с «in-frame» делециями в гене *NF1*. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(6): 40–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-40-47

For citation: Mustafin R.N., Bermisheva M.A., Karunas A.S., Khusnutdinova E.K. Analysis of clinical manifestations of neurofibromatosis type 1 in patients with in-frame mutations in the *NF1* gene from the Republic of Bashkortostan. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(6): 40–47. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-6-40-47

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕЙРОФИБРОМАТОЗА 1-ГО ТИПА У БОЛЬНЫХ ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН С «IN-FRAME» ДЕЛЕЦИЯМИ В ГЕНЕ *NF1*

Р.Н. Мустафин¹, М.А. Бермишева², А.С. Карунас², Э.К. Хуснутдинова²

¹ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Россия, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3

²Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ

«Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук

Россия, 450054, г. Уфа, пр-т Октября, 71

Аннотация

Введение. Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) – наследственный опухолевый синдром, который проявляется множественными неоплазмами (нейрофибромами) и пятнами цвета «кофе с молоком». Характерными для пациентов с НФ1 являются поражение опорно-двигательной системы, интеллектуальная недостаточность и злокачественные новообразования. НФ1 обусловлен герминальными мутациями в гене *NF1*, выявление которых может стать основой для патогенетического лечения опухолевого синдрома. Согласно ряду исследований, для больных НФ1 с «in-frame» делециями, приводящими к выпадению аминокислот, характерны более легкие формы болезни без нейрофибром. **Цель исследования** – идентификация делеций в гене *NF1* без сдвига рамки считывания у пациентов с НФ1 из Республики Башкортостан; характеристика особенностей клинической симптоматики НФ1 у данной группы пациентов. **Материал и методы.** Проведен анализ амбулаторных карт больных НФ1 из Республики Башкортостан, объективное клиническое обследование самих пациентов, секвенирование образцов их ДНК с идентификацией делеций в гене *NF1* без сдвига рамки считывания. Было исследовано 26 пациентов в возрасте от 3 до 69 лет (12 женщин и 14 мужчин). **Результаты.** Ретроспективный анализ амбулаторных карт и исследование самих больных показали, что частота встречаемости НФ1 в республике 1:7403,6 человек. Идентифицированы 2 делеции без сдвига рамки считывания в гене *NF1* у 6 пациентов с НФ1 из 3 неродственных семей: *NF1*:NM_000267.3:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del (у 2 больных одновременно с миссенс-мутацией в том же экзоне: *NF1*:NM_000267.3:exon21:c.A2687G:p.D896G); *NF1*:NM_000267.3:exon27:c.3526_3528delAGA:p.Arg1176del. Описаны клинические проявления НФ1 у пациентов с выявленными мутациями и их сравнительная характеристика со всеми больным НФ1 в республике. В общей группе больных НФ1 из РБ более редко обнаруживаются нейрофибромы и злокачественные опухоли, глиомы зрительных нервов, когнитивные нарушения. **Заключение.** У пациентов с НФ1 из Республики Башкортостан с выявленными нами делециями в гене *NF1* без сдвига рамки считывания не обнаружены кисты и опухоли головного мозга, плексиформные нейрофибромы и глиомы. Нами впервые проведен анализ ранее не описанных в научной литературе делеций в гене *NF1* у больных НФ1 без сдвига рамки считывания и выявлены гено-фенотипические корреляции, что согласуется с результатами других научных исследований.

Ключевые слова: ген *NF1*, гено-фенотипические корреляции, мутации, нейрофиброматоз 1-го типа, нейрофибромы, опухоли, «in-frame» делеции.

ANALYSIS OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 IN PATIENTS WITH IN-FRAME MUTATIONS IN THE *NF1* GENE FROM THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

R.N. Mustafin¹, M.A. Bermisheva², A.S. Karunas², E.K. Khusnutdinova²

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

²Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences
71, Prospekt Oktyabrya, Ufa, 450054, Russia

Abstract

Background. Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disorder that is characterized by multiple light brown patches of skin (café-au-lait spots) and neurofibromas. It can lead to an increased risk of malignant tumors, cognitive impairment, and skeletal abnormalities. NF1 is caused by heterozygous mutations in the *NF1* gene, and identifying the specific mutation can form the basis for pathogenetic treatment of tumor syndrome. Several studies indicate that patients with the NF1 in-frame deletions tend to have a milder form of the disease that is characterized by the absence of neurofibromas. **The purpose of the study** was to identify in-frame deletions in the *NF1* gene in patients from the Republic of Bashkortostan as well as to characterize the clinical symptoms of NF1 in this group of patients. **Material and Methods.** An analysis of outpatient records of NF1 patients from the Republic of Bashkortostan was conducted, along with an objective clinical examination of the patients and DNA sequencing to identify in-frame deletions in the *NF1* gene. Twenty-six patients (12 females and 14 males) aged 3 to 69 years were studied. **Results.** The retrospective analysis of outpatient records and examination of NF1 patients showed the NF1 incidence of 1:7403.6 people. Two in-frame deletions in the *NF1* gene were identified in 6 patients with NF1 from 3 unrelated families: NF1:NM_000267.3:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del; NF1:NM_000267.3:exon27:c.3526_3528delAGA:p.Arg1176del. The clinical manifestations of NF1 in patients with identified mutations and their comparative characteristics with all NF1 patients in the Republic were described. In the general group of NF1 patients from the Republic, a rarer detection of neurofibromas and malignant tumors, optic nerve gliomas, and cognitive impairment was revealed. **Conclusion.** In patients with NF1 from the Republic of Bashkortostan with in-frame deletions in the *NF1* gene, no brain cysts or tumors, plexiform neurofibromas, and optic nerve gliomas were detected. Although the mutations we identified have not previously been described in the scientific literature, our analysis of clinical features is consistent with the findings of other authors regarding the presence of phenotypic correlations with in-frame deletions.

Key words: *NF1* gene, genotype-phenotypic correlations, mutations, neurofibromatosis type 1, neurofibromas, tumors, in-frame deletions.

Введение

Нейрофиброматоз 1-го типа (НФ1) является тяжелым моногенным заболеванием из группы наследственных опухолевых синдромов и встречается, согласно проведенному метаанализу, с частотой 1 на 3 164 человека, варьируя в разных странах от 1:2132 до 1:4712 [1]. Причиной НФ1 являются герминальные мутации в гене *NF1*. Продукт экспрессии гена *NF1* – ГТФаз-активирующий белок нейрофибромин. Основным функциональным доменом данного белка служит GRD (GAP-related domain), негативно реагирующий на активность протоонкогенов RAS (RAt Sarcoma) [2]. В структуре этого белка идентифицированы также цистеин/серин богатый домен (CSRD) и Sec14 (homology-like, pleckstrin homology-like and syndecan-2 binding domain) домены [3]. Ген *NF1* локализован на 17q11.2 и состоит из 57 экзонов [4]. У большинства больных НФ1 определяют множественные светло-коричневые пятна на коже (CALM – café-au-lait macules), размерами более 5 мм у детей и

более 15 мм у взрослых. Данные пятна являются опухолевыми разрастаниями меланоцитов в коже вследствие «двойного удара» гена *NF1*, согласно теории Кнудсона [5]. Также характерными для НФ1 являются другие опухолевые проявления, к которым относятся узелки Лиша радужной оболочки глаз (гамартомы), нейрофибромы (кожные, подкожные и/или плексиформные) и глиомы зрительных нервов. Кроме того, у пациентов с НФ1 выявляют дисплазию клиновидной кости, псевдоартроз, истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей [6]. При наличии двух и более из вышеперечисленных признаков, в соответствии с критериями Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health – NIH), диагноз нейрофиброматоза 1-го типа устанавливается клинически. При наличии подтвержденного случая НФ1 у кровных родственников достаточно 1 признака болезни [7].

Различается частота клинических проявлений, характерных для НФ1, например, кожные и/или

подкожные нейрофибромы выявляют более чем у 99 % пациентов [7], соответствующие критериям НФ1 светло-коричневые пятна определяются у 96,5 % больных НФ1, веснушчатость подмышечных и паховых областей – у 90 % [8]. Узелки Лиша выявляют у 70 %, а плексиформные нейрофибромы – у 50 % больных НФ1 [7]. Глиомы зрительных нервов идентифицируются главным образом по результатам МРТ у 27 % пациентов. Опухоли головного мозга определяют у 10 %, гидроцефалию – у 7,7 % [9], эпилепсию – у 8,1 % больных НФ1 [10]. Высокоспецифичными для НФ1 являются злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов (MPNST), идентифицируемые у 13 % пациентов с НФ1, как правило, в результате перерождения уже существующих плексиформных нейрофибром; MPNST отличаются высокой летальностью [11].

Помимо опухолевых проявлений, интеллектуальный дефицит выявляют у 40 % больных НФ1 [12], сколиоз позвоночника различной степени – у 26,6 %, что превышает распространенность данной скелетной аномалии в общей популяции [13], низкий рост – у 24 % [14], псевдоартроз – у 5 % [7], который развивается вследствие образования «фиброзных гамартом» длинных трубчатых костей с потерей гетерозиготности гена *NF1* в данных тканях [15]. Характерная для НФ1 дисплазия крыла клиновидной кости определяется в среднем у 9 %, асимметрия лица – у 10 %, макроцефалия – у 25 % [16], аномалии черепа, приводящие к лицевому дизморфизму, – у 53 % пациентов с НФ1 [17], деформация грудной клетки – у 3,5 % больных НФ1, что значительно выше, чем в общей популяции (0,3 %) [18].

В настоящее время в базе данных ClinVar содержится информация о 14 556 герминальных мутациях в гене *NF1*, среди которых 4 255 патогенные, 967 вероятно патогенные, 5 429 с неопределенным значением, 3 443 вероятно доброкачественные, 278 доброкачественные и 694 конфликтного значения. Среди всех типов мутаций преобладают однонуклеотидные замены ($n=108\ 34$), однако большинство из них относятся к категории с неопределенным значением, вероятно доброкачественных и с конфликтной патогенностью, поскольку на уровне белка проявляются миссенс-мутации. В то же время выявлено 2 453 делеции, большинство из которых – патогенные.

Хотя в большинстве научных публикаций не было описано взаимосвязи специфических мутаций в гене *NF1* с особенностями клинических проявлений НФ1 [2–4, 6], есть отдельные данные, утверждающие обратное. Так, трехнуклеотидная делеция без сдвига рамки считывания *NF1*:exon22:c.2970-2972del(p.Met990del) приводит к развитию НФ1 с более легким течением, без видимых нейрофибром (кожных или плексиформных) [19]. Данная мутация позднее была иденти-

фицирована в другом исследовании у больной НФ1 также с легким течением, без развития кожных и плексиформных нейрофибром, что позволяет предположить наличие гено-фенотипических корреляций [20].

Цель исследования – идентификация делеций в гене *NF1* без сдвига рамки считывания у пациентов с НФ1 из Республики Башкортостан; характеристика особенностей клинической симптоматики НФ1 у данной группы пациентов.

Материал и методы

Для описания клинико-эпидемиологических особенностей НФ1 в регионе проведен анализ амбулаторных карт больных НФ1 из Республики Башкортостан, состоящих на учете у врача-генетика в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» с установленным диагнозом НФ1. Проанализировано 546 амбулаторных карт с использованием клинико-генеалогического метода для определения доли спорадических случаев наследования болезни от отца и от матери в семьях с НФ1. Также проведено объективное обследование 125 пациентов.

Для выявления внутригенных делеций без сдвига рамки считывания были взяты образцы крови у 26 пациентов, выделена ДНК и проведено секвенирование гена *NF1* на автоматическом секвенаторе ABI Genetic Analyzer 3500 («Applied Biosystems») по протоколу «Amersham Pharmacia Biotech» DY-Enamic™ ET Terminator Cycle Sequencing Kit.

Для статистической обработки данных проведен анализ четырехпольных таблиц сопряженности на сайте <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. Проведено сравнение особенностей клинических проявлений НФ1 у больных с выявленными «in-frame» делециями с общей группой больных НФ1 из Республики Башкортостан. У пациентов было взято добровольное информированное согласие на обследование в соответствии с протоколом. Описание и представление результатов статистического анализа соответствуют Руководству «Статистический анализ и методы» [21]. В соответствии с данным Руководством в статье использовались «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Использовались уровень значимости p и критерий χ^2 , указана цель анализа, приведена описательная статистика для каждого из анализируемых признаков, пороговая величина α -ошибки уровня значимости $p = 0,001$.

Результаты

В Республике Башкортостан зарегистрировано 546 больных НФ1 из 434 семей, что с учетом населения республики на 1 января 2025 г. (4 042 377 человек) составляет 1:7403,6. Выявлено 300 (55 %) спорадических случаев и 246 (45 %) наследованных

от одного из родителей (установлено путем анализа амбулаторных карт и составления родословных). Распределение пациентов по этническому составу соответствует особенностям региона, соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:1 (52 % женщин и 48 % мужчин). Пигментные пятна определены у всех больных НФ1, у 325 пациентов (59,5 %) были обнаружены кожные или подкожные нейрофибромы, у 34 (6 %) – плексиформные нейрофибромы, у 80 (15 %) – когнитивные нарушения, MPNST описаны у 2 (0,37 %) больных НФ1.

У части пациентов определено поражение головного мозга, вызывающее у 20 (3,7 %) больных эпилепсию, у 23 (4 %) – гидроцефалию, у 28 (5 %) – кисту головного мозга, у 22 (4 %) – опухоли головного мозга, у 35 (6,4 %) – глиомы зрительных нервов. Сколиоз определен у 97 (18 %), низкий рост – у 75 (14 %), деформация грудной клетки – у 31 (5,7 %), псевдоартроз костей голени – у 15 (3 %), дизморфизм лица – у 49 (9 %) пациентов.

В результате секвенирования 57 экзонов гена *NF1* у больных НФ1 из Республики Башкортостан выявлены следующие «in-frame» делеции. Был проведен поиск патогенных вариантов – мутаций в экзонах гена *NF1*. В результате этого найдены описанные изменения в гене *NF1*, являющиеся причинами НФ1. Полученные данные не исключают наличия однонуклеотидных замен в интронах, которые не являются патогенными, поэтому не учитывались в качестве вероятных причин заболевания.

Гексануклеотидная делеция *NF1:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del* одновременно с наличием миссенс-мутации в том же экзоне: *NF1:NM_000267.3:exon21:c.A2687G:p.D896G* определена у женщины в возрасте 34 лет. Ранее в мировой научной литературе обе данные мутации у больных НФ1 не были описаны, отсутствуют они и в базе данных ClinVar. Несмотря на одновременное обнаружение двух мутаций в гене *NF1*, у данной пациентки не выявлены видимые нейрофибромы и множественные светло-коричневые пятна на коже. У ее матери, 57 лет, со спорадическим случаем НФ1 (то есть вновь возникшим НФ1 в результате мутации в половой клетке одного из родителей), с теми же мутациями, определены CALM, дизморфизм лица, аномалия Кимерли, дисплазия соединительной ткани с нестабильностью шейных позвонков, множественными подкожными нейрофибромами, которые стали появляться в 23 года после родов. Данная находка обнаружена впервые, и сведения о частоте ее встречаемости, согласно мировым базам данных, отсутствуют.

Трехнуклеотидная делеция *NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del* определена в двух неродственных семьях у 4 больных. В первой семье у мужчины, 63 лет (спорадический НФ1), определены множественные CALM и подкожные нейрофибромы. У его сына, 31 года, выявлены CALM, врожденная гидроцефалия, эпилепсия, без видимых нейрофибром (кожных или подкожных).

Таблица 1/Table 1

Характеристика клинических проявлений НФ1 у больных из Республики Башкортостан с выявленными «in-frame» мутациями
Characteristics of clinical manifestations of NF1 in patients from the Republic of Bashkortostan with identified in-frame mutations

Пол (возраст) пациента/наследование/ Patient's gender (age)/inheritance	Клинические проявления/Clinical manifestations	Название выявленной мутации/ Name of the identified mutation
Жен (34)/от матери/ Female (34)/from mother	CALM, низкий рост, деформация грудной клетки, когнитивные нарушения/ CALM, short stature, chest wall deformity, cognitive impairment	<i>NF1:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del + NF1:NM_000267.3:exon21:c.A2687G:p.D896G</i>
Жен (57)/ спорадический/ Female (57)/sporadic	CALM, множественные нейрофибромы, дизморфизм лица, дисплазия соединительной ткани, аномалия Кимерли/ CALM, multiple neurofibromas, facial dysmorphism, connective tissue dysplasia, Kimerle anomaly	
Муж (63)/ спорадический/ Male (63)/sporadic	CALM, множественные нейрофибромы/ CALM, multiple neurofibromas	<i>NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del</i>
Муж (31)/от отца/ Male (31)/from father	CALM, врожденная гидроцефалия, эпилепсия/ CALM, congenital hydrocephalus, epilepsy	
Жен (69)/от матери/ Female (69)/from mother	CALM, множественные нейрофибромы/ CALM, multiple neurofibromas	
Муж (40)/от матери/ Male (40)/from mother	CALM, множественные нейрофибромы, гидроцефалия, когнитивные нарушения, дизморфизм лица/ CALM, multiple neurofibromas, hydrocephalus, cognitive impairment, facial dysmorphism	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Мутация NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del идентифицирована в другой неродственной семье у женщины, 69 лет (наследование НФ1 от матери), с множественными светло-коричневыми пятнами на коже и множественными кожными и подкожными нейрофибромами. У ее сына, 40 лет, с наследова-

нием НФ1 от матери с CALM – множественные кожные и подкожные нейрофибромы, гидроцефалия, умеренное снижение интеллекта, дизморфизм лица, косоглазие. В табл. 1 обобщены данные о клинических признаках НФ1 у больных с делеция-ми в гене *NF1* без сдвига рамки считывания.

Таблица 2/Table 2

Клинические особенности нейрофиброматоза 1-го типа у больных из Республики Башкортостан в сравнении с мировыми данными

Clinical features of neurofibromatosis type 1 in patients from the Republic of Bashkortostan in comparison with global data

Клинические проявления/ Clinical manifestations	Частота у больных НФ1 из РБ (n=546)/ Frequency in patients with NF1 from the Republic of Bashkortostan (n=546)	Частота у больных НФ1 в мире [1] (n=2 594 817)/ Prevalence rate in patients with NF1 worldwide [1] (n=2 594 817)	Критерий χ^2 ; значение p при степени свободы 1/ χ^2 test; p-value at 1 degree of freedom
Нейрофибромы/Neurofibromas	325 (59,5 %)	2 568 869 (99 %) [7]	$\chi^2=46,664$; p<0,001
Плексиформные нейрофибромы/ Plexiform neurofibromas	34 (6 %)	1 297 408 (50 %) [7]	$\chi^2=48,016$; p<0,001
MPNST	2 (0,37 %)	337 326 (13 %) [11]	$\chi^2=11,060$; p<0,001
Глиомы зрительных нервов/Optic nerve gliomas	35 (6,4 %)	700 601 (27 %) [9]	$\chi^2=16,004$; p<0,001
Опухоли головного мозга/Brain tumors	22 (4 %)	259 481 (10 %) [9]	$\chi^2=2,765$; p=0,097
Киста головного мозга/Brain cyst	28 (5 %)	–	$\chi^2=5,128$; p=0,024
Эпилепсия/Epilepsy	20 (3,7 %)	210 180 (8,1 %) [10]	$\chi^2=1,418$; p=0,234
Гидроцефалия/Hydrocephalus	22 (4 %)	199 801 (7,7 %) [9]	$\chi^2=1,418$; p=0,234
Когнитивные нарушения/ Cognitive impairment	80 (15 %)	1 037 926 (40 %) [12]	$\chi^2=15,674$; p<0,001
Деформация грудной клетки/ Chest deformity	31 (5,7 %)	96 008 (3,7 %) [18]	$\chi^2=0,116$; p=0,734
Сколиоз/Scoliosis	97 (17,4 %)	690 221 (26,6 %) [13]	$\chi^2=2,914$; p=0,088
Низкий рост/Short stature	75 (13,8 %)	622 756 (24 %) [14]	$\chi^2=3,25$; p=0,072
Псевдоартроз/Pseudoarthrosis	15 (3 %)	129 741 (5 %) [7]	$\chi^2=0,521$; p=0,471
Дизморфизм лица/Facial dysmorphism	49 (9 %)	1 375 253 (53 %) [17]	$\chi^2=39,841$; p<0,001
Макроцефалия/Macrocephaly	28 (5 %)	648 704 (25 %) [16]	$\chi^2=15,686$; p<0,001

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Сравнительная характеристика проявлений нейрофиброматоза 1-го типа у больных с «in frame» делециями с общей группой всех больных из РБ

Comparative characteristics of the manifestations of neurofibromatosis type 1 in patients with in-frame deletions with the general group of all patients from the Republic of Bashkortostan

Клинические проявления/ Clinical manifestations	Частота у больных с «in frame» делециями из РБ (n=6)/ Frequency in patients with in-frame deletions from Republic of Bashkortostan (n=6)	Частота у больных из РБ (n=546)/ Frequency in patients from the Republic of Bashkortostan (n=546)	Критерий χ^2 с поправкой Йейтса; значение p при степени свободы 1/ χ^2 test with Yates' correction; p-value at 1 degree of freedom
Нейрофибромы/Neurofibromas	4 (67 %)	325 (59,5 %)	$\chi^2=0,004$; p=0,950
Гидроцефалия/Hydrocephalus	2 (33 %)	23 (4 %)	$\chi^2=5,879$; p=0,016
Эпилепсия/Epilepsy	1 (17 %)	20 (3,7 %)	$\chi^2=0,340$; p=0,560
Дизморфизм лица/Facial dysmorphism	2 (33 %)	75 (14 %)	$\chi^2=0,617$; p=0,433
Деформация грудной клетки/Chest deformity	2 (33 %)	31 (5,7 %)	$\chi^2=3,905$; p=0,049
Когнитивные нарушения/Cognitive impairment	2 (33 %)	80 (15 %)	$\chi^2=0,494$; p=0,483

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: created by the authors.

Обсуждение

Характеристика особенностей НФ1 у больных из РБ свидетельствует о том, что по сравнению с мировыми данными в нашей республике значимо реже определяются нейрофибромы (кожные и подкожные), MPNST, глиомы зрительных нервов, интеллектуальный дефицит (табл. 2). Кроме того, нами идентифицированы кисты головного мозга у 5 % пациентов из РБ – в проанализированной литературе отсутствуют данные о частоте их встречаемости при НФ1. Другие характерные для НФ1 проявления у больных из РБ – без значимых отличий от мировых данных [7, 9–14, 16–18].

Далее был проведен сравнительный анализ клинических проявлений НФ1 у больных в зависимости от наличия/отсутствия «in-frame» мутаций. Установлено, что у пациентов с «in-frame» мутациями не обнаружено плексиформных нейрофибром, глиом зрительных нервов, опухолей и кист головного мозга и сколиоза, по сравнению с общей группой больных НФ1 из РБ. Частота эпилепсии, дизморфизма лица, гидроцефалии и когнитивных нарушений в зависимости от наличия/отсутствия «in-frame» мутаций достоверно не отличалась (табл. 3). Для всех больных из РБ (n=546) генетический анализ не проводился, но диагноз НФ1 у всех больных был установлен (путем анализа амбулаторных карт) в соответствии с принятым НИИ критерием постановки диагноза. Наиболее характерной для больных НФ1 из РБ с мутацией NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del оказалась гидроцефалия (у двух неродственных пациентов с НФ1).

Нами впервые обнаружены мутации NF1: c.2674_2679del:p.S892_K893del и NF1: c.3526_3528del:p.Arg1176del, которые не были ранее идентифицированы, что актуализирует данную работу. Обнаруженные гено-фенотипические корреляции больных НФ1 из РБ с этими мутациями свидетельствуют о влиянии делеции одной аминокислоты в гене на развитие более мягких клинических проявлений болезни, что было отражено в предшествующих публикациях в отношении других мутаций в гене *NF1*. Так, в исследовании из Великобритании у пациентов с «in-frame» делецией p.Met992del также описаны гено-фенотипические корреляции в виде стертого течения НФ1 с отсут-

ствием нейрофибром (кожных или плексиформных [19]); единичные случаи когнитивного дефицита, деформация грудной клетки, низкий рост, сколиоз и макроцефалия отмечены у пациентов из США [22]. При исследовании пациентов с НФ1 из Турции с мутацией c.2970_2972delAAT:p.Met992del также определена стертая клиническая картина только с CALM, без нейрофибром [23]. Полученные данные о сходных клинических проявлениях НФ1 у пациентов из разных стран с мутацией в гене *NF1* c.2970_2972delAAT:p.Met992del позволяют говорить о гено-фенотипических корреляциях при «in frame» мутациях. Нами впервые получены данные, расширяющие возможности диагностики НФ1, т.к. в других исследованиях не обнаружено мутаций, идентифицированных нами. Определение молекулярных механизмов развития НФ1 является основой для назначения патогенетической терапии при данном заболевании [24].

Заключение

Частота НФ1 в РБ составила 1:7403,6, что более чем в 2 раза реже среднемировых статистических данных. Кроме того, анализ симптомов, характерных для НФ1, показал, что нейрофибромы (кожные, подкожные и плексиформные), злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов, глиомы зрительных нервов и интеллектуальный дефицит были обнаружены у пациентов из РБ достоверно реже по сравнению с результатами анализа НФ1 в других странах. Выявлено развитие кист головного мозга у 5 % больных НФ1 из РБ. Секвенирование образцов ДНК пациентов позволило впервые выявить 2 «in-frame» мутации: NF1:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del и NF1:exon27:c.3526_3528del:p.Arg1176del. Впервые описано два случая наличия одновременно миссенс-мутации NF1:NM_000267.3:exon21:c.A2687G:p.D896G с «in-frame» делецией в том же экзоне (NF1:exon21:c.2674_2679del:p.S892_K893del). Обнаруженные нами данные соответствуют результатам исследований НФ1 других авторов о гено-фенотипических корреляциях «in-frame» делеций в гене *NF1*. Полученные данные могут свидетельствовать о роли типа мутации в патогенезе НФ1 и использоваться для разработки методов его лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lee T.J., Chopra M., Kim R.H., Parkin P.C., Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2023; 18(1): 292. doi: 10.1186/s13023-023-02911-2.
2. Thomas S.L., Deadwyler G.D., Tang J., Stubbs Jr E.B., Muir D., Hiatt K.K., Clapp D.W., Vries G.H. Reconstitution of the NF1 GAP-related domain in NF1-deficient human Schwann cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 348 (3): 971–80. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.07.159.
3. Bergoug M., Doudeau M., Godin F., Mosrin C., Vallée B., Bénédetti H. Neurofibromin Structure, Functions and Regulation. *Cells.* 2020; 9(11): 2365. doi: 10.3390/cells9112365.
4. Mo J., Moya S.L., McKay R.M., Le L.Q. Neurofibromin and suppression of tumorigenesis: beyond the GAP. *Oncogene.* 2022; 41(9): 1235–51. doi: 10.1038/s41388-021-02156-y.

5. De Schepper S., Maertens O., Callens T., Naeyaert J.M., Lambert J., Messiaen L. Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2008; 128(4): 1050–53. doi: 10.1038/sj.jid.5701095.
6. Gutmann D.H., Ferner R.E., Listernick R.H., Korf B.R., Wolters P.L., Johnson K.J. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17004. doi:10.1038/nrdp.2017.4.
7. Ly K.L., Blakeley J.O. The diagnosis and management of neurofibromatosis type 1. *Med Clin North Am.* 2019; 103(6): 1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
8. Miraglia E., Moliterni E., Iacovino C., Roberti V., Laghi A., Moramarco A., Giustini S. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter.* 2020; 171(5): 371–77. doi: 10.7417/CT.2020.2242.
9. Glombova M., Petrak B., Lisy J., Zamecnik J., Sumerauer D., Liby P. 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.

10. Wu F, Ji X, Shen M, Cheng P, Gao Y, Liu W, Chen J, Feng S, Wu H, Di F, Li Y, Wang J, Zhang X, Chen Q. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of seizures in neurofibromatosis type 1: A systematic review and single arm meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2024; 208: 107476. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2024.107476.

11. Lim Z, Gu T.Y., Tai B.C., Puhaindran M.E. Survival outcomes of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNSTs) with and without neurofibromatosis type 1 (NF1): a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2024; 22(1): 14. doi: 10.1186/s12957-023-03296-z.

12. Crow A.J.D., Janssen J.M., Marshall C., Moffit A., Brennan L., Kohler C.G., Roalf D.R., Moberg P.J. A systematic review and meta-analysis of intellectual, neuropsychological, and psychoeducational functioning in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet. A.* 2022; 188(8): 2277–92. doi: 10.1002/ajmg.a.62773.

13. Wang D., Zhang B.H., Wen X., Chen K.H., Xiao H.T., Xu X.W., Li Q.F. Clinical features and surgical treatments of scoliosis in neurofibromatosis type 1: a systemic review and meta-analysis. *Eur Spine J.* 2024; 33(7): 2646–65. doi: 10.1007/s00586-024-08194-w.

14. Virdis R., Street M.E., Bandello M.A., Tripodi C., Donadio A., Villani A.R., Cagazzi L., Garavelli L., Bernasconi S. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003; 16(s2): 289–92.

15. Stevenson D.A., Little D., Armstrong L., Crawford A.H., Eastwood D., Friedman J.M., Gregg T., Gutierrez G., Hunter-Schaedle K., Kendler D.L., Kolanczyk M., Monsell F., Oetgen M., Richards B.S., Schindeler A., Schorry E.K., Wilkes D., Viskochil D.H., Yang F.C., Eleftheriou F. Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. *J Pediatr Orthop.* 2013; 33(3): 269–75. doi: 10.1097/BPO.0b013e31828121b8.

16. Chauvel-Picard J., Lion-Francois L., Beuriat P.A., Paulus C., Szathmari A., Mottolese C., Gleizal A., Di Rocco F. Craniofacial bone alterations in patients with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst.* 2020; 36(10): 2391–99.

17. Luna E., Janini M., Lima F., Pontes R.R.A., Guedes F.R., Geller M., Silva L.E., Motta A.T., Cunha K.S. Craniomaxillofacial morphology alterations in children, adolescents and adults with neurofibromatosis 1: A cone beam computed tomography analysis of a Brazilian sample. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018; 23(2): 168–79. doi: 10.4317/medoral.22155.

18. Francis L., Subramanyam R., Mahmoud M. Severe spinal and chest deformity secondary to neurofibromatosis. *Can J Anaesth.* 2016; 63(4): 488–89. doi: 10.1007/s12630-015-0543-4.

19. Upadhyaya M., Huson S.M., Davies M., Thomas N., Chuzhanova N., Giovannini S., Evans D.G., Howard E., Kerr B., Griffiths S., Consoli C., Side L., Adams D., Pierpont M., Hachen R., Barnicoat A., Li H., Wallace P., van Biervliet J.P., Stevenson D., Viskochil D., Baralle D., Haan E., Riccardi V., Turnpenny P., Lazaro C., Messiaen L. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2007; 80(1): 140–51. doi: 10.1086/510781.

20. Quintans B., Pardo J., Campos B., Barros F., Volpini V., Carracedo A., Sobrido M.J. Neurofibromatosis without Neurofibromas: Confirmation of a Genotype-Phenotype Correlation and Implications for Genetic Testing. *Case Rep Neurol.* 2011; 3(1): 86–90. doi: 10.1159/000327557.

21. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1: 11–16. [Lang T., Altman D. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL Guidelines. *Medical technologies. Assessment and choice.* 2014; 1: 11–16. (in Russian)]. EDN: TIXQTT.

22. Koczkowska M., Chen Y., Callens T., et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet.* 2018; 102(1): 69–87. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.12.001.

23. Gunes N., Yeşil G., Geyik F., Kasap B., Celkan T., Kebudi R., Tüysüz B. Neurofibromatosis type 1: Expanded variant spectrum with multiplex ligation-dependent probe amplification and genotype-phenotype correlation in 138 Turkish patients. *Ann Hum Genet.* 2021; 85(5): 155–65. doi: 10.1111/ahg.12422.

24. Мустафин Р.Н. Возможности диагностики и лечения нейрофиброматоза 1-го типа в России. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(3): 119–24. [Mustafin R.N. Prospects for diagnostics and treatment of neurofibromatosis type 1 in Russia. *Siberian Journal of Oncology.* 2023; 22(3): 119–24. (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-3-119-124. EDN: WTIXDC.

Поступила/Received 13.12.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 18.11.2025

Принята к публикации/Accepted 01.12.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мустафин Рустам Наилевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 4810-2535. Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

Бермишева Марина Алексеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 6220-2619. ORCID: 0000-0002-0584-3969.

Карунас Александра Станиславовна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 4882-6737. ORCID: 0000-0002-2570-0789.

Хуснутдинова Эльза Камилевна, доктор биологических наук, профессор, член-корр. РАО, академик АНРБ, главный научный сотрудник лаборатории, Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук; заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (г. Уфа, Россия). SPIN-код: 7408-9797. Researcher ID (WOS): A-4810-2013. Author ID (Scopus): 35381528600. ORCID: 0000-0003-2987-3334.

ВКЛАД АВТОРОВ

Мустафин Рустам Наилевич: разработка концепции научной статьи, разработка дизайна исследования, статистическая обработка, сбор материала исследования, сбор и обработка данных, подбор и анализ литературных источников, редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Бермишева Марина Алексеевна: разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Карунас Александра Станиславовна: обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Хуснутдинова Эльза Камилевна: общее руководство проектом, разработка дизайна исследования, обработка результатов исследования, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Rustam N. Mustafin, PhD, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): S-2194-2018. Author ID (Scopus): 56603137500. ORCID: 0000-0002-4091-382X.

Marina A. Bermisheva, PhD, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-0584-3969.

Alexandra S. Karunas, DSc, Chief Researcher, Laboratory, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences (Ufa, Russia). ORCID: 0000-0002-2570-0789.

Elza K. Khusnutdinova, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Education, Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Chief Researcher, Laboratory, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology (Ufa, Russia). Researcher ID (WOS): A-4810-2013. Author ID (Scopus): 35381528600. ORCID: 0000-0003-2987-3334.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Rustam N. Mustafin: study concept and design, statistical data processing, drafting of the manuscript, collection of research material, data collection, selection and analysis of literary sources, literature review, processing of research results, writing of the manuscript, editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Marina A. Bermisheva: development of research design, processing of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Alexandra S. Karunas: processing of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Elza K. Khusnutdinova: general management of the project, development of research design, processing of research results, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.