ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 1, с. 95–102

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

УДК 575.174.015.3

ЧАСТОТА МУТАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ НАСЛЕДСТВЕННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА I ТИПА, БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА–КОНОВАЛОВА И СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ, И ОСОБЕННОСТИ ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ В РУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

© 2021 г.
Д. Д. Абрамов[1], В. В. Кадочникова[2], Е. Г. Якимова[2], М. В. Белоусова[1], А. В. Маерле[1], И. В. Сергеев[2], И. Б. Козлов[2, *], А. Е. Донников[3], И. А. Кофиади[2, **], Д. Ю. Трофимов[4]

[1]*ООО "ДНК-Технология", Москва, 117587 Россия*

[2]*Государственный научный центр Институт иммунологии, Москва, 115522 Россия*

[3]*Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, 117997 Россия*

[4]*Институт репродуктивной генетики Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Москва, 117997 Россия*

**e-mail: kozlov.nrcii@gmail.com*

***e-mail: kofiadi@mail.ru*

Поступила в редакцию 31.01.2020 г.
После доработки 11.06.2020 г.
Принята к публикации 29.06.2020 г.

Данная статья является продолжением цикла работ, посвященных определению частоты носительства мутаций, ассоциированных с развитием распространенных моногенных заболеваний, среди представителей русской популяции. Установлены частоты распространения мутаций в генах *HFE*, *ATP7B* и *MEFV* у доноров первичной кроводачи, идентифицирующих себя как русские и постоянно проживающих на территории Российской Федерации. Для проведения SNP-генотипирования использован метод примыкающих проб. При генотипировании были обнаружены 57 носителей мутации C282Y гена *HFE*, наиболее значимой в развитии гемохроматоза I типа (частота в выборке 911 доноров 6.3%, или 1 : 16), и 18 носителей мутации H1069Q в гене *ATP7B*, связанной с развитием болезни Вильсона–Коновалова (частота в выборке 1032 доноров 1.7%, или 1 : 57). Также установлена высокая частота носительства (частота в выборке 1212 доноров 7.3%, или 1 : 14) мутации K695R в гене *MEFV*, ассоциированной с развитием семейной средиземноморской лихорадки, характеризующейся легким фенотипом и неполной пенетрантностью.

Ключевые слова: наследственный гемохроматоз I типа, *HFE*, болезнь Вильсона–Коновалова, *ATP7B*, семейная средиземноморская лихорадка, *MEFV*, генотипирование, русская популяция.

DOI: 10.31857/S0016675821010021

Наследственный гемохроматоз – заболевание, характеризующееся врожденным нарушением обмена железа в организме человека, приводящим к его накоплению в тканях. Избыток железа вызывает нарушения функций печени, поджелудочной железы, сердца и других органов, в том числе репродуктивных. Несвоевременно начатое лечение или его отсутствие могут привести к развитию тяжелой полиорганной патологии [1, 2].

Наиболее распространен наследственный гемохроматоз I типа – моногенное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, связанное с нарушениями функций гена *HFE* (продукт гена участвует в поддержании гомеостаза железа). В настоящий момент известно несколько замен одиночных нуклеотидов в гене *HFE*, связанных с риском развития гемохроматоза. Среди них наибольшей клинической значимостью обладают C282Y, H63D и S65C. Замена C282Y является наиболее распространенной (обнаруживается у 87–90% больных) и приводит к замене аминокислоты цистеин на тирозин в 282-м положении. Она приводит к неспособности белка HFE взаимодействовать с рецептором трансферрина (TfR1), в результате чего формируется ложный сигнал о низком содержании железа в организме и усиливается его всасывание. Большинство пациентов с типичным фенотипом наследственного гемохроматоза – гомозиготы по редкому варианту 282Y, меньшая часть – носители компаунд-гетерозигот 282Y/63D и гомозигот

63D/63D, связанных, как правило, с нетяжелыми формами заболевания. При гомозиготном генотипе 65C/65C также может наблюдаться легкая форма гемохроматоза. Геторозиготы по указанным мутациям не имеют клинически выраженных признаков гемохроматоза [3–5].

Около 13% представителей североевропейской популяции являются гетерозиготами и около 0.5% гомозиготами по мутации C282Y гена *HFE*, однако необходимо отметить, что наличие мутаций в гене *HFE* в большинстве случаев не приводит к развитию гемохроматоза, т.е. мутации являются низкопентранетными [6, 7]. Наличие таких мутаций может являться показанием к проведению регулярных профилактических обследований с целью своевременного обнаружения признаков повышения уровня железа в крови и назначения необходимого лечения, которое обычно заключается в проведении лечебных кровопусканий или назначении комплексообразующих препаратов.

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация, гепатоцеребральная дистрофия) – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. В основе заболевания лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к ее накоплению и последующему сочетанному поражению паренхиматозных органов и головного мозга. Болезнь Вильсона–Коновалова (**БВК**) относится к редким заболеваниям, распространенность составляет 1–9 случаев на 100000 населения (в среднем 1 на 25000). Причиной возникновения БВК являются мутации гена *ATP7B*, кодирующего АТФазу 7B. Ведущее звено патогенеза БВК – хроническая интоксикация медью, накапливающейся в печени, селезенке, почках, головном мозге, хрусталике глаза и других органах. Накопление меди в тканях печени приводит последовательно к воспалению, фиброзу и циррозу, накопление меди в тканях головного мозга – к некрозу нейронов [8, 9].

В настоящее время известно более 600 различных мутаций в гене *ATP7B*. В европейских популяциях наиболее распространенной является мутация c.3207C>A, приводящая к замене гистидина на глутамин в положении 1069 (p.His1069Gln) [10, 11]. Доля мутации c.3207C>A в выборке больных русского происхождения по данным лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ МГНЦ РАМН составляет 48%. Также частыми являются мутации c.3190G>A (p.Glu1064Lys), c.3402delC и c.2304insC, частота встречаемости которых среди больных составляет 3.9, 2.4 и 4.6% соответственно. Частота носительства составляет около 1% (носителем является каждый 90–100-й человек).

Основные методы лечения БВК – применение комплексообразующих препаратов, соблюдение диеты со сниженным количеством меди в рационе и, при необходимости, проведение трансплантации печени [12].

Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь (**ПБ**), армянская болезнь, периодический перитонит, доброкачественный перитонит, рецидивирующая артральгия и т.д.) – наследственное заболевание, характеризующееся периодическими остро возникающими приступами болей в животе (реже в грудной клетке, суставах), лихорадкой. После приступа, длящегося 2–3 дня, больные выздоравливают с восстановлением полной трудоспособности. Семейная средиземноморская лихорадка – наиболее распространенное заболевание из группы синдромов, называемых аутовоспалительными наследственными периодическими лихорадками (Hereditary Periodic Fever Syndromes). Осложнениями данного заболевания являются амилоидоз, артриты, бесплодие, ишемическая болезнь сердца. Болезнь имеет хроническое течение, продолжаясь десятки лет, оказывая значительное влияние на качество жизни. Приступы наблюдаются до 100–300 и более раз за годы болезни и обычно со временем учащаются. Приступы возникают обычно без каких-либо причин, но могут иметь сезонный характер, отсутствуя зимой или летом. Проявляется заболевание обычно с детского и юношеского возраста и встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой. Выделяют несколько разновидностей заболевания, в том числе абдоминальную, торакальную, суставную [13, 14].

В настоящее время ПБ рассматривается как преимущественно аутосомно-рецессивное заболевание с неполной пенетрантностью, ассоциирована с мутациями в гене *MEFV*. Заболевание наиболее распространено в регионах Восточного Средиземноморья, встречается у турок, армян, евреев, греков и арабов. Частота носительства по литературным данным достигает 1 : 5 [15, 16].

Ген *MEFV* кодирует белок пирин (или маренострин). Функцией пирина является торможение интенсивности воспалительного ответа путем ингибирования активации и хемотаксиса нейтрофилов. Наличие мутаций в гене *MEFV*, вероятно, приводит к ухудшению контроля за воспалительным процессом, к усиленной и бесконтрольной миграции лейкоцитов в серозные мембраны, чрезмерной продукции провоспалительных цитокинов, развитию серозного воспаления и приступа ПБ. На сегодняшний день в гене *MEFV* описано свыше 80 мутаций, в основном в экзонах 10, 5, 3 и 2, частота и встречаемость которых характеризуется существенными межпопуляционными различиями. Установлена корреляция тяжести заболевания с разным спектром мутаций гена *MEFV*. Наиболее тяжелое течение болезни наблюдается при мутациях экзона 10: M694V, M680I, V726A. Больные с гомозиготными генотипа-

ми по данным мутациям чаще страдают артритами. Легкий фенотип и неполная пенетрантность описаны у пациентов с мутациями K695R, P369S и E148Q [17–19]. Определение мутаций в гене *MEFV* в ряде стран является стандартной процедурой при постановке диагноза “семейная средиземноморская лихорадка”.

Целью настоящего исследования было установление частоты распространения мутаций в генах *HFE*, *ATP7B* и *MEFV* среди представителей русской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для настоящего исследования использовали коллекцию периферической крови 1032 здоровых индивидов (доноров первичной кроводачи, идентифицирующих себя как русские, в соотношении 56% мужчин и 44% женщин, возрастного диапазона 21–44 года) и 400 сотрудниц ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России.

Выделение ДНК

Выделение ДНК проводили из 100 мкл периферической крови при помощи набора реагентов “ПРОБА–ГС–ГЕНЕТИКА” компании ООО “ДНК-Технология” (Россия). Методика выделения основана на лизисе биоматериала с последующей сорбцией ДНК на носителе, отмывкой примесей и элюцией ДНК с сорбента. Полученные образцы ДНК сразу использовали для генотипирования либо хранили при –20°C. Концентрация ДНК, определенная на специализированном флуориметре Qubit (Invitrogen, США), составляла в среднем 50–100 мкг/мл.

Генотипирование методом примыкающих проб

Определение замен одиночных нуклеотидов проводили с использованием комплектов реагентов “Гемохроматоз”, “Болезнь Вильсона–Коновалова” и “FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER” производства компании ООО “ДНК-Технология”. Принцип их действия основан на применении метода примыкающих проб (adjacent probes, kissing probes) [20, 21].

В каждый из комплектов реагентов входят амплификационные смеси для определения конкретной мутации. Каждая из смесей содержит праймеры, общие для дикого и мутантного вариантов нуклеотидной последовательности, один общий олигонуклеотид с гасителем флуоресценции и два сиквенс-специфичных олигонуклеотида (пробы), несущих различные флуорофоры. Олигонуклеотидные пробы, соответствующие тому или иному варианту последовательности, мечены различными флуорофорами, что позволяет определять оба варианта в одной пробирке.

При идентификации замен одиночных нуклеотидов проводили ПЦР, затем понижали температуру реакционной смеси для гибридизации полученной матрицы с олигонуклеотидными пробами. Определение генотипа выполняли после ПЦР и гибридизации путем измерения уровня флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц. Данное измерение проходило в режиме реального времени, в результате были получены кривые плавления (рис. 1). Если анализируемый образец содержал только один вариант нуклеотидной последовательности гена, т.е. был гомозиготен по данному полиморфизму, температура плавления для пробы, образующей совершенный дуплекс, была существенно выше, нежели для пробы, образующей несовершенный дуплекс. Если же анализировали гетерозиготный образец, содержащий оба варианта нуклеотидной последовательности, оба варианта проб могли образовать совершенный дуплекс, поэтому температуры их плавления были практически одинаковы.

Применяемый подход выгодно отличается от большинства молекулярно-генетических методов определения однонуклеотидных замен, в том числе использующих технологию TaqMan. Определение генотипа происходит дважды, независимо по двум каналам флуоресценции, что существенно повышает надежность генотипирования (см. рис. 1).

Полимеразную цепную реакцию и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора DTprime (ООО “ДНК-Технология”). Использовали следующий температурный режим амплификации: 94°C – 10 с, 64°C – 30 с в течение 50 циклов. По завершении реакции амплификации реакционную смесь остужали до 25°C со скоростью 2°C/с. Кривые плавления получали следующим образом: температуру реакционной смеси повышали с 25 до 75°C с шагом в 1°C, измеряя уровень флуоресценции на каждом шаге. В ходе выполнения работы применяли комплекс отечественного оборудования для автоматизирования основных этапов проведения исследований, что позволило проводить генотипирование до 100 образцов по 40 мутациям в день.

В качестве подтверждающего метода проводили выборочное автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру с применением автоматического секвенатора ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США), использовали реактивы и рекомендации производителя.

Частоту аллелей вычисляли по формуле:

$$f = n/2N \times 100\%,$$

где n – встречаемость аллеля.

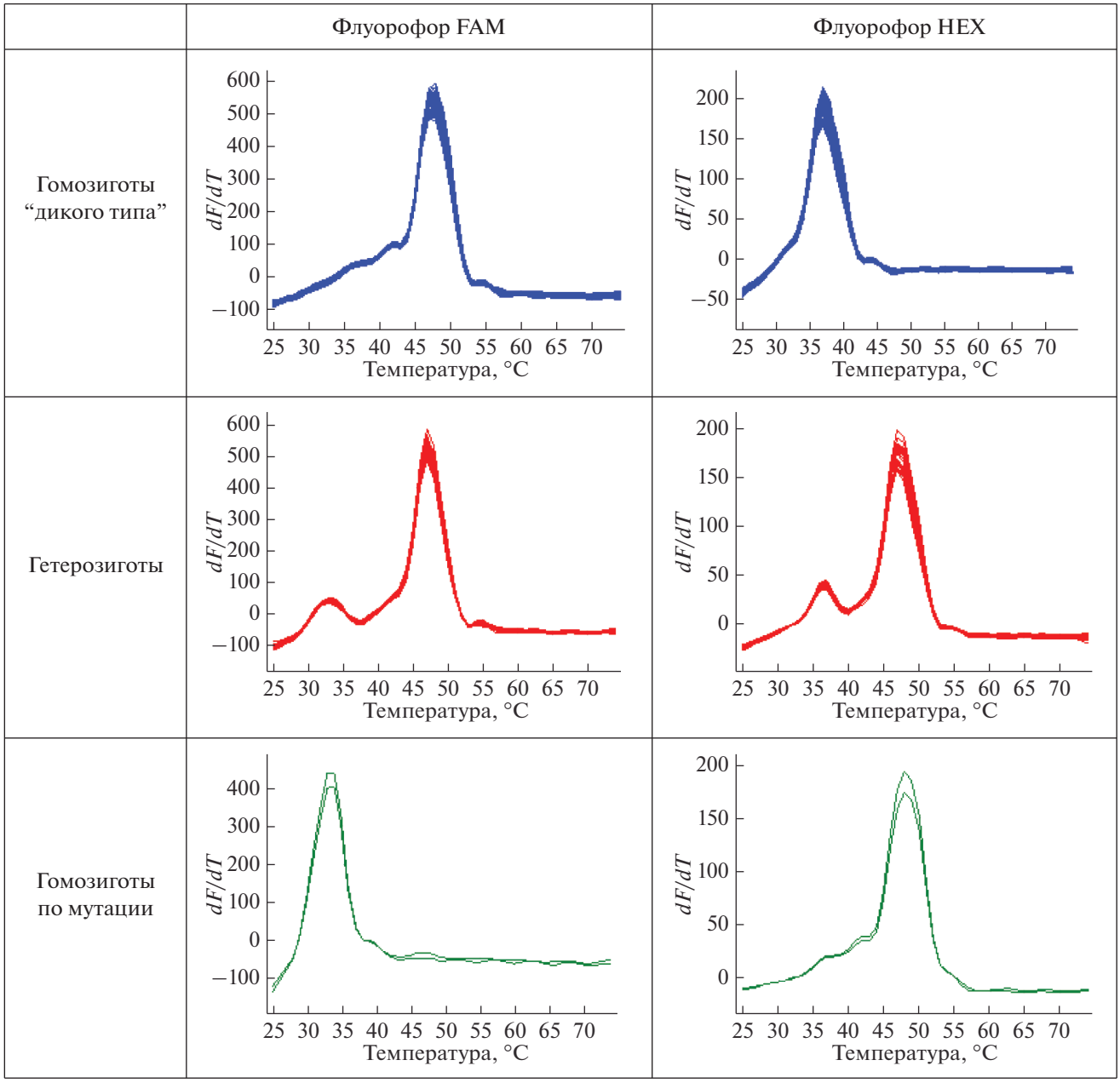

Рис. 1. Кривые плавления для различных вариантов генотипа, полученные при определении мутации H63D в гене *HFE*. Детекция аллелей осуществляется по двум оптическим каналам: FAM и HEX.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В части исследования, посвященной установлению частоты носительства в русской популяции мутаций, связанных с нарушениями обмена металлов (болезнь Вильсона–Коновалова и гемохроматоз), были определены генотипы 1032 здоровых доноров первичной кроводачи, идентифицирующих себя как русские, из них 911 доноров – по мутациям гена *HFE* и 1032 донора – по мутации гена *ATP7B*. Результаты приведены в табл. 1–3.

Были обнаружены 18 носителей мутации H1069Q в гене *ATP7B*, связанной с развитием болезни Вильсона–Коновалова (частота в выборке 1.7%, или 1 : 57), и 57 носителей мутации C282Y гена *HFE*, наиболее значимой в развитии гемохроматоза I типа (частота в выборке 6.3%, или 1 : 16).

В части исследования, посвященной установлению частоты носительства в русской популяции мутаций в гене *MEFV*, связанных с развитием семейной средиземноморской лихорадки, были определены генотипы 812 здоровых индивидов из

Таблица 1. Частота носительства в русской популяции мутаций в гене *HFE*

Генотип	Доноры первичной кроводачи, идентифицирующие себя как русские ($N = 911$)	
	n	%
HFE: 187 C>G (H63D), rs1799945		
CC	656	72.0
GG	16	1.8
CG	239	26.2
HFE: 193 A>T (S65C), rs1800730		
AA	884	97.0
TT	0	0
AT	27	3.0
HFE: 845 G>A (C282Y), rs1800562		
GG	854	93.7
AA	0	0
AG	57	6.3

числа доноров, включенных в исследование, и 400 сотрудниц ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” Минздрава России, также идентифицирующих себя как русские (общее число обследованных лиц – 1212). Результаты приведены в табл. 4.

Были обнаружены 88 носителей мутаций в гене *MEFV*, связанных с развитием средиземноморской лихорадки (частота в выборке 7.3%, или 1 : : 14), в подавляющем большинстве случаев (82 из 88) была выявлена мутация MEFV:2084 A>G (K695R). В одном случае была выявлена гомозигота по мутации MEFV:2084 A>G (K695R).

В качестве контрольного исследования проводилось выборочное генотипирование образцов с выявленными гетерозиготами методом автоматического секвенирования ДНК по Сенгеру, во всех случаях результаты секвенирования совпадали с результатами, полученными методом ПЦР в режиме реального времени (данные не приведены).

ОБСУЖДЕНИЕ

В части исследования, посвященной установлению частоты носительства в русской популяции мутаций, связанных с нарушениями обмена металлов, было обнаружено, что полученная частота носительства мутации C282Y гена *HFE*, наиболее значимой в развитии гемохроматоза I типа, согласуется с опубликованными данными для русской популяции и практически в 2 раза ниже, чем таковая, определенная для большинства североевропейских популяций (около 13%). В то же время определенная в данном исследовании частота носительства мутации H1069Q в гене *ATP7B* (1 : 57) почти в 2 раза превышает обычно упоминаемую в публикациях частоту носительства мутаций, связанных с болезнью Вильсона–Коновалова (1 : 90...1 : 100).

Опираясь на полученные данные о распространении носительства мутаций, учитывая более

Таблица 2. Частота встречаемости компаунд-гетерозигот по мутациям в гене *HFE*

Компаунд-гетерозигота	Доноры первичной кроводачи, идентифицирующие себя как русские ($N = 911$)	
	n	%
C282Y/H63D	5	0.5
C282Y/S65C	2	0.2
H63D/S65C	3	0.3

Таблица 3. Частота носительства в русской популяции мутаций в гене *ATP7B*

Генотип	Доноры первичной кроводачи, идентифицирующие себя как русские ($N = 1032$)	
	n	%
ATP7B: 3207 C>A (H1069Q), rs76151636		
CC	1014	98.3
AA	0	0
AC	18	1.7

Таблица 4. Частота носительства в русской популяции мутаций в гене *MEFV*

Генотип	Доноры первичной кроводачи, сотрудницы ФГБУ “НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова” ($N = 1212$)	
	n	%
MEFV: 2076_2078del (I692del), rs104895093		
InsIns	1212	100
DelDel	0	0
InsDel	0	0
MEFV: 2080 A>G (M694V), rs61752717		
AA	1212	100
GG	0	0
AG	0	0
MEFV: 2082 G>A (M694I), rs28940578		
GG	1212	100
AA	0	0
AG	0	0
MEFV: 2177 T>C (V726A), rs28940579		
TT	1208	99.7
CC	0	0
CT	4	0.3
MEFV: 2084 A>G (K695R), rs104895094		
AA	1129	93.1
GG	1	0.1
AG	82	6.8
MEFV: 2230 G>T (A744S), rs61732874		
GG	1210	99.8
TT	0	0
GT	2	0.2

тяжелое течение и последствия болезни Вильсона–Коновалова, представляется целесообразным включить мутацию H1069Q в гене *ATP7B* в перечень мутаций, определяемых в ходе прегравидарной подготовки, с целью определения носительства заболевания у партнеров и принятия решения о применении вспомогательных репродуктивных технологий. Определение мутаций в гене *HFE*, связанных с развитием наследственного гемохроматоза I типа представляется целесообразным определять в ходе генетического неонатального скрининга, с целью формирования генетического паспорта и своевременного определения предрасположенности к заболеванию.

В части исследования, посвященной установлению частоты носительства в русской популяции мутаций в гене *MEFV*, были обнаружены 88 носителей мутаций в гене *MEFV*, связанных с развитием средиземноморской лихорадки (частота в выборке 7.3%, или 1 : 14). Определение для русской популяции столь высокой частоты носительства мутаций, связанных с развитием семейной средиземноморской лихорадки, стало неожиданным, однако следует учесть, что в подавляющем большинстве случаев (82 из 88) была выявлена мутация MEFV:2084 A>G (K695R), описанная как мутация с неполной пенетрантностью, относительно редко выявляемая у больных средиземноморской лихорадкой, в том числе у больных представителей русской популяции. Также следует отметить, что в единственном в нашем исследовании случае выявления гомозиготы по мутации MEFV:2084 A>G (K695R) каких-либо жалоб или клинических проявлений, могущих свидетельствовать о развитии средиземноморской лихорадки, у донора крови выявлено не было.

Учитывая крайне высокую частоту носительства мутаций, связанных с развитием семейной средиземноморской лихорадки в ряде популяций, включая ряд популяций СНГ, представляется целесообразным определять данные мутации в ходе прегравидарной подготовки, однако необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения спектра определяемых мутаций в зависимости от конкретной популяции.

Таким образом, в результате исследования были установлены частоты распространенных в рус-

ской популяции мутаций в генах *HFE, ATP7B* и *MEFV* у здоровых индивидов.

Представляется целесообразным включить мутацию H1069Q в гене *ATP7B* в перечень мутаций, определяемых в ходе прегравидарной подготовки, с целью определения носительства заболевания у партнеров и принятия решения о применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Впервые для русской популяции установлена высокая частота носительства мутации K695R в гене *MEFV*, ассоциированной с развитием семейной средиземноморской лихорадки, характеризующейся легким фенотипом и неполной пенетрантностью.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tavill A.S.* Diagnosis and management of hemochromatosis // Hepatology. 2001. V. 33. № 5. P. 1321–1328.
2. *Allen K.J.* Iron-overload-related disease in *HFE* hereditary hemochromatosis // N. Engl J. Med. 2008. V. 358. № 3. P. 221–230.
3. *Adams P.C., Reboussin D.M., Barton J.C. et al.* Hemochromatosis and iron-overload screening in a racially diverse population // N. Engl J. Med. 2005. V. 352. № 17. P. 1769–1778.
4. *Воевода М.И., Кобзев В.Ф., Ромащенко А.Г. и др.* Распространение аллелей C282Y, H63D и S65C гена *HFE* и предрасположенности к нарушениям метаболизма железа в популяциях России // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. Т. 4. С. 13–27.
5. *Михайлова С.В., Кобзев В.Ф., Куликов И.В. и др.* Полиморфизм гена *HFE*, ассоциированного с наследственным гемохроматозом, в популяциях России // Генетика. 2003. Т. 39. № 7. С. 988–995.
6. *Beutler E.* The *HFE* Cys282Tyr mutation as a necessary but not sufficient cause of clinical hereditary hemochromatosis // Blood. 2003. V. 101. № 9. P. 3347–3350.
7. *Potekhina E.S., Lavrov A.V., Samokhodskaya L.M. et al.* Unique genetic profile of hereditary hemochromatosis in russians: high frequency of C282Y mutation in population, but not in patients // Blood Cells Mol. Dis. 2005. V. 35. № 2. P. 182–188.
8. *Ferenci P.* Diagnosis and current therapy of Wilson's disease // Aliment Pharmacol. Ther. 2004. V. 19. P. 157–165.
9. *Ferenci P.* Regional distribution of mutations of the *ATP7B* gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing // Hum. Genet. 2006. V. 120. № 2. P. 151–159.
10. *Lutsenko S., Barnes N.L., Bartee M.Y., Dmitriev O.Y.* Function and regulation of human copper-transporting ATPases // Physiol. Rev. 2007. V. 87. P. 1011–1046.
11. *Gromadzka G., Schmidt H.H., Genschel J.* H1069Q mutation in *ATP7B* and biochemical parameters of copper metabolism and clinical manifestation of Wilson's disease // Mov. Disord. 2006. V. 21. № 2. P. 245–248.
12. *Medici V., Mirante V.G., Fassati L.R.* Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders // Liver Transpl. 2005. V. 1. P. 1056–1063.
13. *Bakkaloglu A.* Familial Mediterranean fever // Pediatr. Nephrol. 2003. № 18. P. 853–859.
14. *Shohat M., Halpern G.J.* Familial Mediterranian fever – review // Genetics in Medicine. 2011. V. 13. № 6. P. 487–498.
15. *Giaglis S., Papadopoulos V., Kambas K. et al. MEFV* alterations and population genetics analysis in a large cohort of Greek patients with familial Mediterranean fever // Clin. Genetics. 2007. № 71. P. 458–467.
16. *Саркисян Т.Ф.* Молекулярная диагностика семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) среди армян // Новый армянский мед. журн. 2007. Т. 1. № 1. С. 16–23.
17. *Sarkisian T., Ajrapetyan H., Shahsuvaryan G.* Molecular study of FMF patients in Armenia // Inflammation & Allergy. 2005. № 4. P. 113–116.
18. *Mkrtchan G.M., Boyajyan A.S., Yavazyan A.A., Beglaryan A.A.* Classical pathway complement activity in familial Mediterranean fever // Clin. Biochemistry. 2006. V. 39. № 7. P. 688–691.
19. *Лянгасова О.В., Машкина Е.В., Луценко Е.В. и др.* Исследование спектра мутаций гена *MEFV* в популяции Ростовской области // Живые и биокосные системы. 2014. № 8. P. 1–13.
20. *Кофиади И.А., Ребриков Д.В.* Методы детекции однонуклеотидных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой // Генетика 2006. Т. 42. № 1. С. 22–32.
21. *Сергеев И.В., Хаитов М.Р., Трофимов Д.Ю. и др.* Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа // Физиол. и патол. иммун. системы. 2009. Т. 13. № 4. С. 21–26.

Frequency of Mutations Associated with the Development of Hereditary Hemochromatosis Type I, Wilson–Konovalov's Disease and Familial Mediterranean Fever and Peculiarities of Their Distribution in the Russian Population

D. D. Abramov[a], V. V. Kadochnikova[b], E. G. Yakimova[b], M. V. Belousova[a], A. V. Maerle[a], I. V. Sergeev[b], I. B. Kozlov[b, *], A. E. Donnikov[c], I. A. Kofiadi[b, **], and D. Yu. Trofimov[d]

[a]*LLC "DNA-Technology", Moscow, 117587 Russia*

[b]*National Research Center, Institute of Immunology, Moscow, 115522 Russia*

[c]*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, 117997 Russia*

[d]*Institute of Reproductive Genetics of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, 117997 Russia*

**e-mail: kozlov.nrcii@gmail.com*

***e-mail: kofiadi@mail.ru*

This article is a continuation of the series of works devoted to determiningthe frequency of mutations associated with the development of common monogenic diseases among the Russian population. The aim of the study was to determine the frequency of mutations in *HFE*, *ATP7B* and *MEFV* genes among blood donors who identify themselves as Russians and permanently residing in the Russian Federation. An adjacent probe method was used to perform SNP-genotyping. During genotyping, 57 carriers of the *HFE* C282Y mutation (frequency in a sample of 911 donors 6.3% or 1 : 16), playing the most significant role in the development of type I hemochromatosis, and 18 carriers of the H1069Q mutation (frequency in a sample of 1032 donors 1.7% or 1 : 57) in the *ATP7B* gene, associated with the development of Wilson–Konovalov disease were detected. A high carrier frequency (frequency in a sample of 1212 donors 7.3% or 1 : 14) of the mutation K695R in the *MEFV* gene, associated with the development of familial Mediterranean fever, characterized by mild phenotype and incomplete penetrance, was also found.

Keywords: hereditary hemochromatosis type 1, *HFE*, Wilson–Konovalov disease, *ATP7B*, familial Mediterranean fever, *MEFV*, genotyping, Russian population.