



DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-426-434

УДК 616.831-004.4

EDN: WYXFFH

**Р.Н. Мустафин**ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»,  
Уфа, Россия

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

**R.N. Mustafin**

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## Clinical and Epidemiological Characteristics of Tuberous Sclerosis in The Republic of Bashkortostan

### Резюме

**Актуальность.** Туберозный склероз (ТС) — это наследственный опухолевый синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, встречающийся с частотой 1:6000 — 10000 новорожденных в мире. Болезнь характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями в виде астроцитом головного мозга, рабдомиом сердца, ангиомиолипом почек, лимфангиолеомиоматоза легких и ангиофибром кожи. Поскольку для лечения болезни разработан эффективный метод лечения ингибиторами mTOR, актуально своевременное выявление пациентов с ТС. **Цель исследования.** Определение клинико-эпидемиологических особенностей ТС в Республике Башкортостан. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных и исследование пациентов ТС в Республике Башкортостан. **Результаты.** В Республике Башкортостан зарегистрировано 86 пациентов ТС из 82 семей, частота встречаемости составила 1:47048 человек. Средний возраст пациентов составил 18,5 лет (от 1 года до 61 лет). Характерные для ТС пятна депигментации определены у 90 % пациентов, ангиофибромы лица — у 56 %, фиброзные бляшки головы — у 33 %, шагреньевые бляшки — у 36 %, субэпендимальные узлы головного мозга — у 66 %, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы — у 19 %, ангиомиолипомы почек — у 43 %, лимфангиомиоматоз легких — у 1,2 %. Когнитивный дефицит выявлен у 47 %, эпилепсия — у 67 %, аутизм — у 1 % пациентов ТС. **Обсуждение.** Сравнительный анализ особенностей клинических проявлений ТС у пациентов из Республики Башкортостан с мировыми данными показал значимо более редкое выявление ангиофибром лица, опухолей легких, почек и головного мозга, когнитивных нарушений и аутизма. В Республике Башкортостан 8 пациентов с идентифицированными мутациями в генах TSC1/TSC2 получают лечение ингибитором mTOR. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о низкой частоте зарегистрированных случаев ТС в республике по сравнению с мировыми данными, в связи с чем необходимо ознакомление врачей всех специальностей о необходимости направления пациентов с симптомами, характерными для ТС, на медико-генетическую консультацию. Для достоверного выявления опухолей головного мозга и внутренних органов необходимы инструментальные исследования в динамике, оценка психологических нарушений у пациентов ТС с консультацией психотерапевтов, неврологов и психологов.

**Ключевые слова:** ангиомиолипомы почек, астроцитомы, ген TSC1, ген TSC2, лимфангиолеомиоматоза легких, пятна депигментации, рабдомиомы сердца, туберозный склероз, частота встречаемости.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

### Соответствие принципам этики

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом УФИЦ РАН — (протокол № 5 от 7 декабря 2009 года)

Статья получена 13.04.2025 г.

Одобрена рецензентом 07.05.2025 г.

Принята к публикации 02.07.2025 г.

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН. Архивъ внутренней медицины. 2025; 15(6): 426-434. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-426-434. EDN: WYXFFH

## Abstract

**Relevance.** Tuberous sclerosis (TS) is a hereditary tumor syndrome with autosomal dominant type of inheritance, occurring with frequency of 1:6000 — 10000 newborns worldwide. The disease is characterized by severe clinical manifestations in the form of astrocytomas of the brain, rhabdomyomas of the heart, angiomyolipomas of the kidneys, pulmonary lymphangioleiomyomatosis and angiofibromas of the skin. Since effective treatment with mTOR inhibitors has been developed for TS, timely detection of patients with TS is important. **The aim of the study.** To determine the frequency and clinical features of TS in the Republic of Bashkortostan to improve organizational and therapeutic and diagnostic approaches in providing medical care to patients with TS. **Material and methods.** Determination of clinical and epidemiological features of TS in the Republic of Bashkortostan. **Results.** In the Republic of Bashkortostan, 86 patients with TS from 82 families were registered, the frequency of occurrence was 1:47048 people. The average age of patients was 18.5 years (from 1 year to 61 years). Depigmentation spots were found in 90 % of patients, facial angiofibromas in 56 %, head fibrous plaques in 33 %, shagreen plaques in 36 %, subependymal nodules of the brain in 66 %, and subependymal giant cell astrocytoma in 19 %, renal angiomyolipomas in 43 %, pulmonary lymphangioleiomyomatosis in 1.2 % of patients. Cognitive deficit was found in 47 %, epilepsy in 67 %, and autism in 1 % of patients with TS. **Discussion.** Comparative analysis of TS clinical manifestations in patients from the Republic of Bashkortostan with global data showed a significantly lower incidence of facial angiofibromas, lungs, kidneys and brain tumors, cognitive impairment and autism. 8 patients with identified mutations in the TSC1/TSC2 genes are treated with an mTOR inhibitor. **Conclusion.** The obtained results indicate a low frequency of registered cases of TS in the republic compared to world data. Therefore it is necessary to familiarize doctors of all specialties with the need to refer patients with symptoms characteristic of TS for medical genetic consultation. For reliable detection of tumors of the brain and internal organs, dynamic instrumental studies are necessary; assessment of psychological disorders in TS patients is necessary with consultation of psychotherapists, neurologists and psychologists.

**Key words:** renal angiomyolipomas, astrocytomas, TSC1 gene, TSC2 gene, pulmonary lymphangioleiomyomatosis, depigmentation spots, cardiac rhabdomyomas, tuberous sclerosis, frequency of occurrence

## Conflict of interests

The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

## Sources of funding

The authors declare no funding for this study

## Conformity with the principles of ethics

The study was approved by the local ethics committee of UFRC RAS (protocol no. 5 dated December 7, 2009)

Article received on 13.04.2025

Reviewer approved 07.05.2025

Accepted for publication on 02.07.2025

**For citation:** Mustafin R.N. Clinical and Epidemiological Characteristics of Tuberous Sclerosis in The Republic of Bashkortostan. The Russian Archives of Internal Medicine. 2025; 15(6): 426-434. DOI: 10.20514/2226-6704-2025-15-6-426-434. EDN: WYXFFH

РБ — Республика Башкортостан, ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз легких, МГНЦ — Медико-генетический научный центр, РАС — расстройством аутистического спектра, РМГЦ — Республиканский медико-генетический центр, СЭГА — субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, СЭУ — субэпендимальный узел, ТС — туберозный склероз.

## Введение

Туберозный склероз (ТС) — это аутосомно-доминантное мультисистемное заболевание [1] из группы наследственных опухолевых синдромов, встречающееся со средней частотой в мире от 1:6000 до 1:10000 новорожденных [2]. Причиной ТС являются инактивирующие мутации в генах супрессорах опухолей *TSC1* и *TSC2* (название образовано от аббревиатуры Tuberous Sclerosis). Наиболее часто (в 70 — 90 % случаев) мутации обнаруживают в гене *TSC2* [3]. Мутации в генах *TSC1* и *TSC2*, вызывающих ТС, характеризуются чрезвычайным разнообразием и отсутствием горячих точек мутагенеза. Мета-анализ результатов молекулярно-генетических исследований разных стран не выявил существенных различий в типах мутаций и гено-фенотипических корреляций [4]. ТС характеризуется разнообразием клинических проявлений в различных органах и системах, развитием гамартом (тип доброкачественных опухолей) на коже, в легких, головном мозге, сердце, почках и печени [3].

У пациентов ТС уже с рождения определяют пятна депигментации, количество и размеры которых постепенно увеличиваются [5]. Пятна депигментации

выявляют у 90 % пациентов [2, 5]. С возраста 3 — 4-х лет начинают развиваться специфические для ТС ангиофибромы лица — число поражений увеличивается в подростковом возрасте и становится стабильным в зрелом возрасте. Ангиофибромы определяют у 83 % пациентов ТС. Они проявляются папулами скуловых областей, спинки носа, носогубной складки, лба и подбородка от фиолетового до нормального цвета (в зависимости от преобладания кровеносных сосудов). Старше 20 лет у пациентов ТС обнаруживают околоногтевые фибромы, наиболее часто — у женщин на пальцах ног. Фибромы десен развиваются у 20 — 50 % в основном взрослых пациентов [5]. Шагреновые бляшки появляются в первые 10 лет жизни и обнаруживаются у 50 % пациентов ТС, тогда как фиброзные бляшки черепа (главным образом, на лбу) находят у 25 % [2].

Помимо внешних проявлений, для пациентов с ТС характерно системное опухолевое поражение различных органов и тканей. У большинства пациентов с ТС определяют поражение головного мозга: у 90 % — субэпендимальные узлы, у 80 — 90 % — кортикальные туберы, у 5 — 20 % — субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома. У 75 % пациентов с ТС определяют

ангиомиолипомы почек (доброкачественные опухоли, состоящие из кровеносных сосудов, гладкой мускулатуры и жировой ткани) [6]. Рабдомиомы сердца (доброкачественная мезенхимальная опухоль, состоящая из миоцитов сердца) определяют у 90 % детей с ТС в возрасте до 2 лет. Обычно спонтанная регрессия рабдомиом сердца происходит в течение первого года жизни пациентов с ТС, поэтому с 2-летнего возраста частота встречаемости этой опухоли снижается до 20 % [3]. У 40 % пациентов с ТС выявляется лимфангиолейомиоматоз легких [5, 6]. В отношении ТС выделена отдельная категория опухолей почек со своим собственным названием «ассоциированная с ТС почечно-клеточная карцинома, которая является эозинофильной солидно-кистозной почечно-клеточной карциномой» [7].

Эпилепсия выявляется у 63 — 93 % пациентов с ТС с дебютом в течение первого года жизни, и имеет тесную взаимосвязь с нарушением нейрокогнитивного развития. У 90 % пациентов с ТС развиваются нейropsychиатрические расстройства [3]. Проведенный в 2020 году мета-анализ показал, что 30 % пациентов с ТС страдают расстройством аутистического спектра (РАС), среди которых у 90 % определяется интеллектуальный дефицит [8]. Была выявлена выраженная ассоциация между судорогами и наличием РАС у пациентов с ТС, без влияния генотипа, количества и локализации опухолей [9]. Согласно принятым в 2012 году критериям диагностики, принятым Международной консенсусной группой по комплексу туберозного склероза, для постановки диагноза ТС достаточно наличия 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев диагностики (таблица 1). К большим критериям относятся: более 3 пятен гипопигментации диаметром не менее 5 мм), ангиофибромы лица (более 3) или фиброзные бляшки головы, ногтевые фибромы (более 2), шагреневые бляшки, множественные почечные гамартомы, корковые дисплазии, субэпендимальные узлы, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, рабдомиомы сердца, лимфангиолейомиоматоз, ангиомиолипомы (более 2). Малые критерии включают поликистоз почек, внепочечные гамартомы, ахроматические участки на сетчатке, фибромы полости рта (более 2), ямки на зубной эмали (более 3), кожные поражения в виде «конфетти» [2]. В Российской Федерации сообщалось об исследовании 202 пациентов ТС в Медико-генетическом научном центре имени Н.П. Бочкова, в результате которого были обнаружены мутации у 96,5 % пациентов (из них 6,7 % — протяженные делеции) [10]. Также описаны клинические особенности 71 пациентов с ТС из Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», города Екатеринбурга [11].

Поскольку мутации в генах *TSC1* и *TSC2* [3] устраняют ингибирование мишени рапамицина млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin), это приводит к неконтролируемой пролиферации нормальных покоящихся клеток [1]. Соответственно, для лечения ТС используют ингибиторы mTOR. Согласно проведенным мета-анализам, рапамицин (сиролимус) и его аналоги уменьшают размеры астроцитом голов-

Таблица 1. Критерии диагностики туберозного склероза и частота их развития при болезни  
Table 1. Diagnostic criteria for tuberous sclerosis and their frequency

Критерий Criterion	Частота Frequency	Автор Author
Пятна депигментации на коже Depigmentation spots on the skin	90 %	[5]
Ангиофибромы лица Faces angiofibromas	83 %	[5]
Фиброзные бляшки головы Hheads fibrous plaques	25 %	[2]
Шагреньевые бляшки на коже Skin shagreens plaques	50 %	[2]
Лимфангиолейомиоматоз легких Pulmonary lymphangioliomyomatosis	40 %	[5, 6]
Рабдомиомы сердца Heart rhabdomyomas	90 % у детей до 2 лет, 20 % — старше 2 лет	[3]
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома Subependymal giant cell astrocytoma	5–20 %	[6]
Субэпендимальные узлы Subependymal nodes	90 %	[6]
Корковые дисплазии Brain cortical dysplasia	80–90 %	[6]
Множественные почечные гамартомы Multiple renal hamartomas	75 %	[6]
Фибромы десен Gingival fibromas	20–50 %	[5]
Поликистоз почек Multiple renal cysts	30 %	[3]

ного мозга, ангиолипом почек [6] с достоверным сокращением частот судорог [12], в том числе у детей в возрасте от 1 года в отношении астроцитом, ангиофибром лица, опухолей зрительных нервов [13]. Более того, прием ингибиторов mTOR беременными женщинами при наличии у их плода ТС уменьшал размеры рабдомиом сердца [14]. Проведенный в 2024 году мета-анализ подтвердил данные об эффективности рапамицина при ТС [1]. Для лечения ангиофибром лица были протестированы различные концентрации топического сиролимуса. Согласно мета-анализу, после нанесения различных концентраций топического сиролимуса коэффициент риска составил 3,34 для 1 % препарата, 4,43 — для 0,2 %, 2,7 — для 0,1 %, 3,87 — для 0,005 %. Ранговый анализ показал, что лучший результат продемонстрировал 0,2 % топический сиролимус [1]. Наиболее эффективным противосудорожным препаратом при ТС является эверолимус (производное сиролимуса), также являющийся ингибитором mTOR [15].

Цель исследования

Определение клинико-эпидемиологических особенностей туберозного склероза в Республике Башкортостан (РБ).

Материалы и методы

Проведен анализ данных пациентов с ТС из РБ, состоящих на учете у врача генетика в ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» (РМГЦ) с установленным диагнозом ТС. В исследование были включены 86 пациентов (48 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 1 до 61 лет (25 (21; 33) лет) с установленным врачами-генетиками диагнозом «Туберозный склероз» в РМГЦ РБ. Всем пациентам был собран анамнез, проведено клиническое обследование, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) или компьютерную томографию (КТ) головного мозга. *Критерии включения:* установленный клинический диагноз «Туберозный склероз», наличие не менее 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев диагностики согласно принятым в 2012 году критериям диагностики Международной консенсусной группой по комплексу туберозного склероза, для постановки диагноза ТС [2]. Протокол исследования был утвержден на заседании Локального этического комитета (протокол № 5 от 7 декабря 2009). У каждого пациента ТС были проанализированы данные о наличии таких специфических признаков как субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СЭГА), субэпендимальный узел (СЭУ), лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ) в соответствии с федеральными клиническими рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза у детей [16]. Также учитывались результаты УЗИ внутренних органов для определения наличия рабдомиом сердца, ангиомиолипом почек, описание особенностей когнитивных функций для выявления умственной отсталости и когнитивного дефицита. В таблице 2 представлена исходная характеристика пациентов.

Исследованы особенности клинических проявлений ТС у пациентов из РБ в сравнении с общемировыми. Все пациенты подписывали информационное согласие. Были использованы чек-листы и схемы, разработанные международными организациями в области здравоохранения (EQATOR, Enhancing the Quality and Transparency of Health Research) [17, 18].

Статистическая обработка и представление данных осуществлено согласно «Единым требованиям для рукописей, подаваемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, Ann Intern Med 1997, 126: 36–47) [19]. При подготовке статистического раздела были использованы специальные руководства («Хартии качественной редакционной практики» [https://scardio.ru/content/publication/Buklet\\_150x150\\_v3.pdf](https://scardio.ru/content/publication/Buklet_150x150_v3.pdf); рекомендации European Heart Journal. Ссылка на калькулятор: <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> [20]. Для качественных бинарных данных проводили статистическую обработку с использованием интерактивной таблицы сопряженности 2×2 с вычислением статистик связи (критерий Пирсона  $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность, разработанной В.П. Леоновым, а также анализа четырехпольных таблиц сопря-

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов с туберозным склерозом из Республики Башкортостан  
Table 2. Initial characteristics of patients with tuberous sclerosis from the Republic of Bashkortostan

Критерий/ Criterion	Частота у пациентов из РБ/ Frequency in patients from RB n (%)
Пятна депигментации/ Depigmentation spots	78 (90 %)
Ангиофибромы лица/ Face angiofibromas	48 (56 %)
Фиброзные бляшки головы/ Heads fibrous plaques	28 (33 %)
Шагреновые бляшки на коже/ Skin shagreen plaques	36 (42 %)
Лимфангиолейомиоматоз легких/ Pulmonary lymphangioleiomyomatosis	1 (1,2 %)
Рабдомиомы сердца у пациентов до 2 лет/ Heart rhabdomyomas in pateints under 2 years	6 (75 %)
Рабдомиомы сердца у пациентов старше 2 лет/ Heart rhabdomyomas in patients over 2 years	30 (38 %)
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома/ Subependymal giant cell astrocytoma	16 (19 %)
Субэпендимальные узлы/ Subependymal nodes	57 (66 %)
Корковые дисплазии/ Cortical dysplasia	37 (43 %)
Ангиомиолипомы почек/ Renal angiomyolipomas	37 (43 %)
Фибромы десен/ Gingival fibromas	4 (5 %)
Поликистоз почек/ Multiple renal cysts	19 (22 %)

Примечания: РБ — Республика Башкортостан, ТС — туберозный склероз;  
Notes: RB — Republic of Bashkortostan, TS — tuberous sclerosis

женности. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Результаты

В РБ зарегистрировано 86 пациентов с ТС (48 мужчин и 37 женщин) из 82 семей в возрасте от 1 до 61 лет (25 (21; 33) лет) (рис. 1)). Характерно неравномерное распределение пациентов по различным районам Республики Башкортостан: 28 пациентов с ТС оказались сельскими жителями (33 %), 58 — городскими (67 %). Этнический состав пациентов соответствует особенностям распределения в регионе. С учетом населения РБ на 2025 год — 4 046 094 человек, частота встречаемости ТС составила 1:47048 человек, что в 5,9 раз реже, чем в среднем по миру [2]. Наследование болезни от матери составили 13 случаев (15 %), остальные 73 — спорадические (85 %). Анализ клинических проявлений ТС, соответствующий принятым критериям диагностики



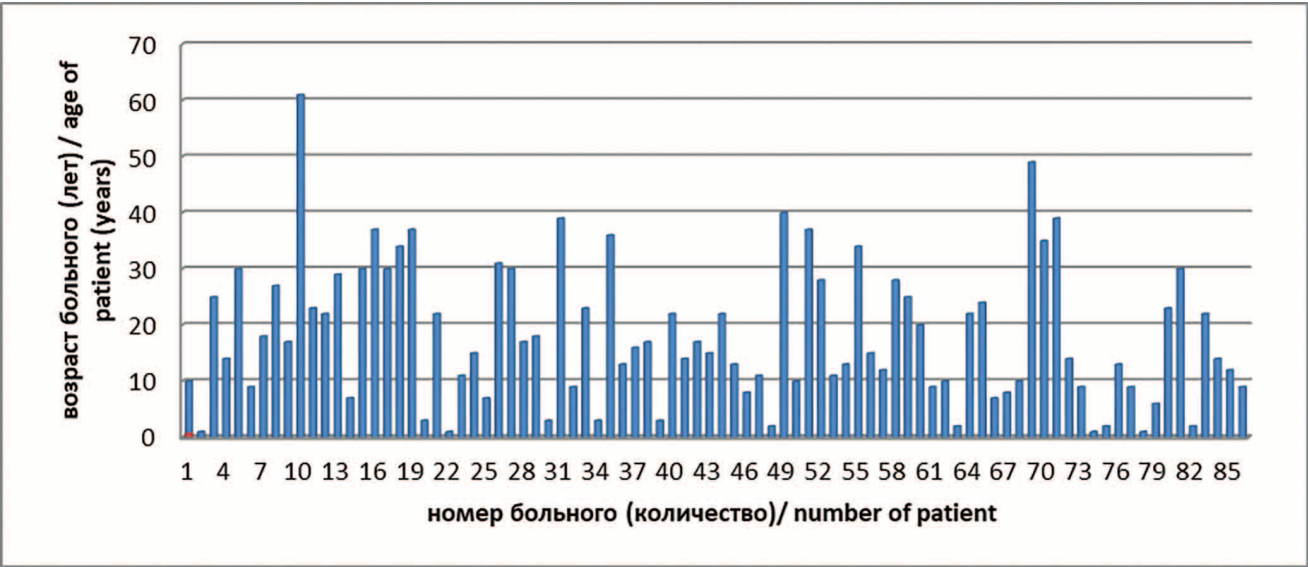


Рисунок 1. Возрастной диапазон пациентов туберозным склерозом в Республике Башкортостан  
Figure 1. Age range of patients with tuberous sclerosis in the Republic of Bashkortostan

Таблица 3. Сравнительная характеристика критериев диагностики туберозного склероза у пациентов из РБ с мировыми данными [2, 3, 5, 6]  
Table 3. Comparative characteristics of diagnostic criteria for tuberous sclerosis in patients from RB with world data [2, 3, 5, 6]

Критерий Criterion	Частота у пациентов из РБ/ Frequency in patients from RB, n (%)	Частота у пациентов с ТС в мире/ World frequency in patients with TS, n (%)	Критерий $\chi^2$ ; значение $p$ при степени свободы 1/ $\chi^2$ test; p-value at 1 degree of freedom
Пятна депигментации/ Depigmentation spots	90 %	90 %	$\chi^2 = 0$ ; $p=1$
Ангиофибромы лица/ Face angiofibromas	56 %	83 %	$\chi^2 = 17,195$ ; $p<0,001$
Фиброзные бляшки головы/ Heads fibrous plaques	33 %	25 %	$\chi^2 = 1,554$ ; $p=0,213$
Шагреновые бляшки на коже/ Skin shagreen plaques	42 %	50 %	$\chi^2 = 3,998$ ; $p=0,046$
Лимфангиолейомиоматоз легких/ Pulmonary lymphangioliomyomatosis	1,2 %	40 %	$\chi^2 = 46,664$ ; $p<0,001$
Рабдомиомы сердца у пациентов до 2 лет/ Heart rhabdomyomas in pateints under 2 years	75 %	90 %	$\chi^2 = 7,792$ ; $p=0,006$
Рабдомиомы сердца у пациентов старше 2 лет/ Heart rhabdomyomas in patients over 2 years	38 %	20 %	$\chi^2 = 7,868$ ; $p=0,006$
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома/ Subependymal giant cell astrocytoma	19 %	13 %	$\chi^2 = 1,339$ ; $p=0,248$
Субэпендимальные узлы/ Subependymal nodes	66 %	90 %	$\chi^2 = 16,783$ ; $p<0,001$
Корковые дисплазии/ Cortical dysplasia	43 %	85 %	$\chi^2 = 38,281$ ; $p<0,001$
Ангиомиолипомы почек/ Renal angiomyolipomas	43 %	75 %	$\chi^2 = 21,166$ ; $p<0,001$
Фибромы десен/ Gingival fibromas	5 %	35 %	$\chi^2 = 28,125$ ; $p<0,001$
Поликистоз почек/ Multiple renal cysts	22 %	30 %	$\chi^2 = 1,663$ ; $p=0,198$

Примечание: РБ — Республика Башкортостан, ТС — туберозный склероз;  
Notes: RB — Republic of Bashkortostan, TS — tuberous sclerosis

болезни [2], свидетельствует об отличии частоты их встречаемости у пациентов из РБ по сравнению с данными мировой статистики по ТС (таблица 3). Пятна депигментации кожи определены у 78 пациентов ТС (90 %), ангиофибромы лица — у 48 (56 %), фиброзные бляшки на лбу — у 28 (33 %), шагреньевые бляшки на коже тела — у 36 (42 %), лимфангиолейомиоматоз легких — у 1 (1,2 %), субэпендимальные узлы — у 57 (66 %), корковые туберы — у 37 (43 %), субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома — у 16 (19 %), ангиомиолипомы почек — у 37 (43 %), фибромы десен — у 4 (5 %), кисты почек — у 19 (22 %). Частота встречаемости рабдомиом сердца значительно отличалась в зависимости от возраста пациентов с ТС, учитывая, что после 2 лет многие из этих аномалий имеют тенденцию к спонтанной регрессии [3]. В настоящей работе произведен расчет частоты встречаемости в разных возрастных группах: рабдомиомы сердца определены у 6 (75 %) из 8 детей с ТС в возрасте до 2 лет с ТС у детей до 2 лет,, в то время как у пациентов старше 2 лет (n=78) — у 30 (38 %).

Анализ представленных в таблице 1 данных свидетельствует о том, что частота встречаемости поликистоза почек, субэпендимальной гигантоклеточной эпендимомы, рабдомиом сердца, шагреньевых бляшек на коже, фиброзных бляшек головы и пятен депигментации статистически не отличается от мировых данных. В то же время фибромы десен, ангиомиолипомы почек, корковые дисплазии, субэпендимальные узлы, лимфангиолейомиоматоз легких и ангиофибромы лица у пациентов с ТС из РБ определяются значимо реже.

Помимо перечисленных проявлений ТС, являющихся критериями для постановки диагноза, у пациентов из РБ определены и другие клинические признаки болезни: эпилепсия обнаружена у 58 (67 %), когнитивные нарушения — у 40 (47 %), РАС — лишь у 1 (1,16 %) пациента с ТС. По сравнению с мировыми данными (таблица 4) частота развития эпилепсии у пациентов с ТС из РБ статистически не отличается, тогда как когнитивные нарушения и РАС определены значимо реже по сравнению с мировыми данными.

Анализ таблицы 4 свидетельствует о необходимости обследования пациентов с ТС врачами-психиатрами и психологами для описания наличия у них когнитивных нарушений и РАС.

Из 86 состоящих на учете в РМГЦ пациентов с ТС 8 (9 %) человек с генетически-подтвержденным диагнозом получают эверолимус в дозе 10 мг в сутки. У 2 из данных пациентов определена протяженная делеция гена *TSC2*, у 1 — двунуклеотидная делеция в гене *TSC1* (exon 7:c.530\_531delTC (p.Leu177fs\*40)), у 5 — внутригенные мутации в гене *TSC2*: exon 12:TSC2:c.1225G>T; exon 30:c.3610+6G>A; exon30:c.3610+1G>A; exon17:c.1840-1G>A; exon17c.1831C>T(p.R611W). У всех 8 пациентов, получающих эверолимус, определены характерные для ТС опухолевые поражения головного мозга: у 6 (75 %) — рабдомиомы сердца, у 5 (63 %) — ангиомиолипомы почек, у 4 (50 %) — эпилепсия, у 4 (50 %) — когнитивные нарушения в различной их комбинации. По сравнению с мировыми данными частота встречаемости рабдомиом сердца, ангиомиолипом почек, когнитивных нарушений и эпилепсии, с учетом малой выборки (с использованием критерия  $\phi$  и коэффициента сопряженности Пирсона) статистически не отличается у 8 пациентов, получающих лечение эверолимусом.

Обсуждение

Сравнительный анализ частоты встречаемости ТС в РБ (1:47048) и данных по миру (1:6000 — 1:10000) свидетельствует о том, что частота зарегистрированных случаев 5,9 раз реже ожидаемого. Данное обстоятельство может быть связано с тем, что не все пациенты с ТС направляются на консультации в РМГЦ. Поэтому необходимо широкое обсуждение этой проблемы среди врачей-педиатров, терапевтов, дерматологов, функциональных диагностов (обнаружение на УЗИ, ЭХО-КГ, МРТ характерных проявлений ТС), а также обучение студентов, врачей-ординаторов, молодых специалистов. Актуальность вопроса в регионе связана также с возможностью использования терапия эверолимусом (в настоящее время 8 пациентов).

Таблица 4. Характеристика клинических проявлений туберозного склероза (не входящих в критерии постановки диагноза) у пациентов из РБ по сравнению с данными по миру  
Table 4. Characteristics of tuberous sclerosis clinical manifestations (not included in the criteria for diagnosis) in patients from RB compared with world data

Критерий/ Criterion	Частота у пациентов из РБ/ Frequency in patients from RB, n (%)	Частота у пациентов с ТС в мире/ World frequency in patients with TS, n (%)	Критерий $\chi^2$ ; значение $p$ при степени свободы 1/ $\chi^2$ test; p-value at 1 degree of freedom
Эпилепсия/ Epilepsy	67 %	78 % [3]	$\chi^2 = 3,034; p=0,082$
Когнитивные нарушения/ Cognitive impairment	47 %	75 % [5]	$\chi^2 = 16,478; p<0,001$
Расстройство аутистического спектра/ Autism spectrum disorder	1 %	30 % [8]	$\chi^2 = 32,105; p<0,001$

Примечание: РБ — Республика Башкортостан, ТС — туберозный склероз;  
Notes: RB — Republic of Bashkortostan, TS — tuberous sclerosis

Сравнительный анализ особенностей клинических проявлений ТС в РБ с данными мировой статистики свидетельствует о значимо более редком выявлении ангиофибром лица. Если предположить влияние возраста (дебют появления ангиофибром при ТС — возраст 3-4 лет [5]), то данный фактор не может быть использован, поскольку средний возраст исследованных пациентов составил 18,5 лет, а количество пациентов младше 3 лет составляет 7 человек (8%). Определено также достоверно значимо более редкое выявление субэпидимальных узлов, корковых дисплазий, ангиомиолипом почек, фибром десен и лимфангиолейомиоматоза легких, которые являются важными критериями для постановки диагноза ТС [2]. Полученные результаты могут отражать особенности клинических проявлений ТС в РБ, однако для более точной оценки необходимо проведение инструментальных методов диагностики внутренних органов и головного мозга в динамике. Вероятной причиной более низкой регистрации опухолей может стать недостаточное обследование пациентов. Так, опухоли головного мозга были выявлены у 65 (76%) пациентов с ТС из РБ. Однако лишь у 2 (2,3%) пациентов проведенное МРТ не показало изменений, 19 (22%) пациентам МРТ головного мозга не проводилась.

Из других проявлений ТС частота встречаемости эпилепсии у пациентов в РБ статистически не отличается с данными по миру. Однако регистрация когнитивных расстройств и РАС значимо реже, что определяет необходимость консультаций неврологов, психотерапевтов и психологов для всех пациентов с ТС с выявлением характера психоневрологических нарушений и рекомендаций по их лечению. Хотя опухолевые поражения внутренних органов, в различной их комбинации, были определены у всех 86 пациентов с ТС, терапию эверолимусом в настоящее время получают лишь 8 из них (9%). Это связано с тем, что условием для получения препарата через «Круг добра» является подтверждение заболевания на генетическом уровне. Данная организация была создана 5 января 2021 года Указом Президента Российской Федерации «О создании Фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра». Порядок приобретения лекарственных препаратов в «Круге добра» обеспечивается Постановлением Правительства РФ от 6 апреля 2021 г. N 545. Согласно Перечню категорий детей «Круга добра». К критериям для назначения эверолимуса относятся: дети с клиническим симптомокомплексом Туберозного склероза; дети с наличием симптомокомплекса Туберозного склероза, но не выявленной мутации *TSC1* или *TSC2*, подтвержденные совместным заключением двух Федеральных медицинских центров о назначении лекарственного препарата; дети с наличием выявленной мутации в гене *TSC1* или *TSC2*; дети с дисфагией до 18 лет; дети с когнитивными нарушениями до 18 лет [21].

Для обеспечения охвата пациентов с ТС современной фармакотерапией, необходима идентификация

мутаций в генах *TSC1/TSC2* у всех пациентов с дальнейшим направлением на получение терапии эверолимусом и динамическим наблюдением за развитием заболевания. Необходимо отметить, что, встречая у молодых женщин и детей изменения в легких, врачи часто ставят лимфангиолеиоматоз, не проводя дифференциальный диагноз с наличием ТС. Важно акцентировать внимание терапевтов, педиатров и врачей любых специальностей о существовании наследственного заболевания и возможном поражении других органов, главным образом сердца, почек и головного мозга.

В представленном работе в РБ генетическое тестирование было проведено 24 пациентам (28%), что отличается от мировых данных, в которых приводятся данные об обнаружении мутаций в разных странах от 13% в Нидерландах [22] до 72% в США [23], 76% в Тайвани [24], 78% в Германии [25], 80% в Великобритании [26], 83% в США [27], 89% в Бразилии [28] и 94% пациентов ТС в Мексике [29]. Данная ситуация обусловлена тем, что для выявления мутаций пациентам РБ необходимо обращаться в Медико-генетический научный центр имени (МГНЦ) Н.П. Бочкова, что не всем доступно, поскольку необходима поездка в г. Москву. Выходом из сложившейся ситуации является проведение исследований в Республиканском медико-генетическом центре, либо разработка научной диагностической программы с возможностью взятия крови в городе РМГЦ города Уфы с направлением на бесплатное исследование в МГНЦ имени Н.П. Бочкова без визита в г. Москву.

Таргетную терапию получают 9,3% пациентов с ТС из РБ, тогда как согласно мировым данным лечение рекомендуется всем пациентам [22-29]. Данное ограничение в регионе обусловлено как неполным охватом генетическим обследованием всех пациентов из РБ (поскольку для назначения эверолимуса необходимо нахождение мутаций в генах *TSC1* или *TSC2*), так и необходимостью информированного согласия пациентов на проведение лечения (не все пациенты соглашались на терапию, особенно при невыраженных клинических проявлениях болезни). Необходимо отметить, что благодаря молекулярно-генетическому исследованию у 5 пациентов были выявлены мутации в гене *TSC1*, среди которых 3 мутации ранее не описаны в научной литературе (c.530\_531delTC:p.Leu177fs, c.587C>T:p.Pro196Leu, c.936C>G:p.Tyr312X), а 2 ранее наблюдались другими исследователями: c.682C>T:p.Arg228X в Германии [25], c.2287C>T(p.Gln763Ter) в Нидерландах [22], США [23] и Бразилии [27]. У 19 пациентов в нашей работе были выявлены мутации в гене *TSC2*, среди которых ранее не описанные в научной литературе 11 патогенных вариантов (c.43delT:p.Phe15fs, c.707T>C:p.Leu236Pro, c.767G>T:p.Cys256Phe, c.931\_932del:p.Ser311fs, c.973C>T:p.Gln325X, c.1225G>T:p.Glu409X, c.1840-1G>A, c.2380C>T:p.Gln794X, c.2707dupC:p.Leu902fs, c.3610+6G>A, c.4161\_4162del:p.Ser1387fs). 8 мутаций, обнаруженных в РМГЦ у пациентов из РБ ранее описаны у пациентов с ТС в других странах: c.268C>T(p.Gln90X)

в США [23, 27] и Тайвани [24], с.976-15G>A в Германии [30] и США [27], с.1831C>T(p.Arg611Trp) в Индии [31], США [23], Китае [32] и Мексике [29]; с.2083C>T(p.Gln695X) в Великобритании [26], Китае [33] и США [23]; с.3095G>C(p.Arg1032Pro) в Нидерландах [34], с.3610+1G>A в Великобритании [26] и США [27], с.4174C>T(p.Gln1392X) в Китае [35] и Мексике [29], с.4242dupT(p.Lys1415fs) в США [23].

В РБ имеется опыт назначения и применения эверолимуса у 8 пациентов с выявленными мутациями в генах *TSC1* (exon 7:c.530\_531delTC (p.Leu177fs\*40)) и *TSC2* (exon 12:TSC2:c.1225G>T; exon 30:c.3610+6G>A; exon30:c.3610+1G>A; exon17:c.1840-1G>A; exon17:c.1831C>T, а также протяженные делеции гена у 2 пациентов). В результате проводимого лечения у пациентов наблюдалась редукция таких клинических проявлений ТС, как судорожный синдром. Также при динамическом наблюдении определено улучшение когнитивных функций пациентов с ТС, получающих таргетную терапию эверолимусом. Это свидетельствует об эффективности проводимого лечения и о рентабельности назначений препарата большему числу больных ТС, для чего необходимо молекулярно-генетическое исследование с выявлением мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*.

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о более низкой частоте (в 5,9 раз) зарегистрированных случаев ТС в РБ по сравнению с мировыми данными. Это может быть связано с низкой информированностью врачей о характерных для ТС симптомах и критериях диагностики болезни. При наличии таких признаков как пятна депигментации, ангиофибромы лица, фибромы на лбу, шагреневые бляшки на коже, ангиомиолипомы почек, рабдомиомы сердца, лимфангиолейомиоматоз легких, узловые образования головного мозга клиницистам следует заподозрить наличие ТС и направить пациента на медико-генетическую консультацию. Обнаруженные статистически значимые различия в частоте встречаемости специфических для ТС проявлений могут быть обусловлены недостаточным обследованием, в связи с чем всем пациентам с ТС необходимо проведение МРТ головного мозга, УЗИ внутренних органов, ЭХО-КГ в динамике. Обязательны консультации психотерапевтов, неврологов и психологов для выявления и лечения психоневрологических расстройств. В терапии опухолевых проявлений болезни перспективно обеспечение всех нуждающихся пациентов ингибиторами mTOR, для чего необходимо подтверждение диагноза на молекулярно-генетическом уровне путем выявления мутаций в генах *TSC1* и *TSC2*. Врачам различных регионов России следует знать о том, что пациентов с подозрением на наличие ТС можно направить на консультацию врача-генетика в межрегиональные медико-генетические центры, а при их отсутствии — непосредственно в МГНЦ г. Москвы, что позволит своевременно выявлять заболевание и проводить таргетную терапию.

## Список литературы/ References:

1. Liu M., Ye J., You X. An updated meta-analysis of effectiveness and safety of mTOR inhibitors in the management of tuberous sclerosis complex patients. *Child's Nervous System*. 2024; 40(3): 823-829. doi: 10.1007/s00381-023-06200-y.
2. Northrup H., Krueger D.A.; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 2013; 49(4): 243-54. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.001.
3. Robinson J., Uzun O., Loh N.R. et al. The association of neurodevelopmental abnormalities, congenital heart and renal defects in a tuberous sclerosis complex patient cohort. *BMC Medicine*. 2022; 20(1): 123. doi: 10.1186/s12916-022-02325-0.
4. Jóźwiak J., Sontowska I., Płoski R. Frequency of TSC1 and TSC2 mutations in American, British, Polish and Taiwanese populations. *Molecular Medicine Reports*. 2013; 8(3): 909-13. doi: 10.3892/mmr.2013.1583.
5. Portocarrero L.K.L., Quental K.N., Samorano L.P. et al. Tuberous sclerosis complex: review based on new diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018; 93(3): 323-331. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186972.
6. Sasongko T.H., Ismail N.F., Nik Abdul Malik N.M. et al. Rapamycin and its analogues (rapalogs) for Tuberous Sclerosis Complex-associated tumors: a systematic review on non-randomized studies using meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015; 10: 95. doi: 10.1186/s13023-015-0317-7.
7. Loghin A., Popelea M.C., Todea-Moga C.D. et al. Eosinophilic Solid and Cystic Renal Cell Carcinoma-A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(11): 5982. doi: 10.3390/ijms25115982.
8. Mitchell R.A., Mitchell M., Williams K. The autism spectrum disorder phenotype in children with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2022; 64(10): 1214-1229. doi: 10.1111/dmcn.15307.
9. Mitchell R.A., Barton S.M., Harvey A.S. et al. Factors associated with autism spectrum disorder in children with tuberous sclerosis complex: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021; 63(7): 791-801. doi: 10.1111/dmcn.14787.
10. Аношкин К.И., Карандашева К.О., Алексеева Е.А. и др. Результаты использования технологии молекулярно-генетической диагностики туберозного склероза. *Медицинская генетика*. 2020; 19(6): 8-9. Anoshkin K.I., Karandasheva K.O., Alekseeva E.A. et al. The results of the use of molecular genetic technology for the diagnosis of tuberous sclerosis. *Medical Genetics*. 2020; 19 (6): 8-9. [In Russian]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.06.8-9.
11. Южакова С.В., Невмержицкая К.С. Туберозный склероз у детей. В сборнике: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. 2021; 125-129. Yuzhakova S.V., Nevemerzhitskaya K.S. Tuberous sclerosis in children. In the collection: Current issues of modern medical science and health care. 2021; 125-129. [In Russian].
12. Li M., Zhou Y., Chen C. et al. Efficacy and safety of mTOR inhibitors (rapamycin and its analogues) for tuberous sclerosis complex: a meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019; 14(1): 39. doi: 10.1186/s13023-019-1012-x.
13. Yang G., Yang L., Yang X. et al. Efficacy and safety of a mammalian target of rapamycin inhibitor in pediatric patients with tuberous sclerosis complex: A systematic review and meta-analysis.



- Experimental and Therapeutic Medicine. 2015; 9(2): 626-630. doi: 10.3892/etm.2014.2093.
14. Mustafa H.J., Javinani A., Morning M.L. et al. Characteristics and Outcomes of Fetal Cardiac Rhabdomyoma With or Without mTOR Inhibitors, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Prenatal Diagnosis*. 2024; 44(10): 1251-1267. doi: 10.1002/pd.6640.
  15. Tong J., Ji T., Liu T. et al. Efficacy and safety of six new antiepileptic medications for adjunctive treatment of focal epilepsy and epileptic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsy and Behavior*. 2024; 152: 109653. doi: 10.1016/j.yebeh.2024.109653.
  16. Дорофеева М.Ю., Белоусова Е.Д., Пивоварова А.М. Рекомендации по диагностике и лечению туберозного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014; 114(3): 58-74. Dorofeeva M.Iu., Belousova E.D., Pivovarova A.M. Recommendations for diagnosis and treatment of tuberous sclerosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114(3): 58-74. [In Russ.].
  17. Groves T. Enhancing the quality and transparency of health research. *British Medical Journal*. 2008; 337(7661): a718.
  18. Pandis N., Fedorowicz Z. The international EQUATOR network: enhancing the quality and transparency of health care research. *Journal of Applied Oral Science*. 2011; 19(5): 0. doi: 10.1590/s1678-77572011000500001.
  19. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126(1): 36-47. doi: 10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00006.
  20. Анализ четырехпольных таблиц сопряженности (сравнение процентных долей в двух группах) (онлайн калькулятор) [Электронный ресурс]. URL: <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>. (дата обращения: 06.05.2025). Analysis of four-field contingency tables (comparison of percentages in two groups) (online calculator) [Electronic resource]. (date of the application: 06.05.2025) [In Russian].
  21. Фонд поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями «Круг добра» [Электронный ресурс]. URL: <https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей>. (дата обращения: 06.05.2025). Foundation for the support of children with severe life-threatening and chronic diseases, including rare (orphan) diseases "Circle of Good" [Electronic resource]. URL: <https://фондкругдобра.рф/перечни/перечень-категорий-детей>. (date of the application: 06.05.2025).
  22. van Slegtenhorst M., Verhoef S., Tempelaars A. et al. Mutational spectrum of the TSC1 gene in a cohort of 225 tuberous sclerosis complex patients: no evidence for genotype-phenotype correlation. *Journal of Medical Genetics*. 1999; 36(4): 285-9.
  23. Au K.S., Williams A.T., Roach E.S. et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genetics in Medicine*. 2007; 9(2): 88-100. doi: 10.1097/gim.0b013e31803068c7
  24. Hung C.C., Su Y.N., Chien S.C. et al. Molecular and clinical analyses of 84 patients with tuberous sclerosis complex. *BMC Medical Genetics*. 2006; 7: 72. doi: 10.1186/1471-2350-7-72
  25. Rendtorff N.D., Bjerregaard B., Frödin M. et al. Analysis of 65 tuberous sclerosis complex (TSC) patients by TSC2 DGGE, TSC1/TSC2 MLPA, and TSC1 long-range PCR sequencing, and report of 28 novel mutations. *Human Mutation*. 2005; 26(4): 374-83. doi: 10.1002/humu.20227.
  26. Jones A.C., Shyamsundar M.M., Thomas M.W. et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *American Journal of Human Genetics*. 1999; 64(5): 1305-15. doi: 10.1086/302381.
  27. Dabora S.L., Jozwiak S., Franz D.N. et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *American Journal of Human Genetics*. 2001; 68(1): 64-80. doi: 10.1086/316951
  28. Rosset C., Vairo F., Bandeira I.C. et al. Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0185713. doi: 10.1371/journal.pone.0185713.
  29. Reyna-Fabián M.E., Hernández-Martínez N.L., Alcántara-Ortiz M.A. et al. First comprehensive TSC1/TSC2 mutational analysis in Mexican patients with Tuberous Sclerosis Complex reveals numerous novel pathogenic variants. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 6589. doi: 10.1038/s41598-020-62759-5.
  30. Mayer K., Ballhausen W., Rott H.D. Mutation screening of the entire coding regions of the TSC1 and the TSC2 gene with the protein truncation test (PTT) identifies frequent splicing defects. *Human Mutation*. 1999; 14(5): 401-11. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(199911)14:5<401::AID-HUMU6>3.0.CO;2-R.
  31. Ali M., Girmaji S.C., Markandaya M., Shukla A.K., Sacchidanand S., Kumar A. Mutation and polymorphism analysis of TSC1 and TSC2 genes in Indian patients with tuberous sclerosis complex. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005; 111(1): 54-63. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00366.x.
  32. Yang G., Shi Z.N., Meng Y., Shi X.Y., Pang L.Y., Ma S.F., Zhang M.N., Wang Y.Y., Zou L.P. Phenotypic and genotypic characterization of Chinese children diagnosed with tuberous sclerosis complex. *Clinical Genetics*. 2017; 91(5): 764-768. doi: 10.1111/cge.12920.
  33. Chen H., Lin X., Lian S., Zhu W. Novel nonsense mutation of the TSC2 gene in a case of Tuberous Sclerosis Complex. *European Journal of Dermatology*. 2016; 26(3): 295-6. doi: 10.1684/ejd.2016.2735.
  34. Hoogeveen-Westerveld M., Wentink M., van den Heuvel D., Mozafari M., Ekong R., Povey S., den Dunnen J.T., van den Ouweland A., Halley D., Nellist M. Functional assessment of variants in the TSC1 and TSC2 genes identified in individuals with Tuberous Sclerosis Complex. *Human Mutation*. 2011; 32(4): 424-35. doi: 10.1002/humu.21451.
  35. Ding Y., Wang J., Zhou S., Zhou Y., Zhang L., Yu L., Wang Y. Genotype and Phenotype Analysis of Chinese Children With Tuberous Sclerosis Complex: A Pediatric Cohort Study. *Frontiers in Genetics*. 2020; 11: 204. doi: 10.3389/fgene.2020.00204.

## Информация об авторах

**Мустафин Рустам Наилевич** — к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России), Уфа, e-mail: [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

## Information about the authors

**Rustam N. Mustafin** — PhD, associate professor of the department of Medical Genetics and Fundamental Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, e-mail: [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4091-382X>.

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author