

## Молекулярный патогенез болезни Вильсона—Коновалова

Баязутдинова Г.М., Щагина О.А., Поляков А.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»,  
115478, Москва, ул.Москворечье, д.1; e-mail: bayazguln@yandex.ru

Болезнь Вильсона—Коновалова (БВК) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением меди в органах и тканях. Распространенность БВК в мире в среднем 1 на 30000 населения. Причиной заболевания являются мутации в гене *ATP7B*, кодирующем АТФазу Р-типа. В обзоре обсуждаются молекулярно-генетические причины БВК, роль генов-модификаторов и пола пациентов в проявлении клинических признаков.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона—Коновалова, *ATP7B*, АТФаза Р-типа, гены-модификаторы, метаболизм меди, спектр мутаций в гене *ATP7B*.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

### Molecular-genetic characteristics of Wilson's disease

Baiazutdinova G.M., Shchagina O.A., Poliakov A.V.

Federal State Budgetary Institution «Research Center for Medical Genetics», Moscow 115478, e-mail: bayazguln@yandex.ru

Wilson's disease is a genetic, autosomal recessive disorder in which excessive amount of copper accumulates in the liver, brain, kidneys and cornea, causing hepatic and neurological abnormalities. The incidence of the disease is approximately 1 in 30,000 worldwide. WD is associated with *ATP7B* gene, which codes a copper — transporting ATPase. This review summarizes the molecular genetic reasons and biochemical characteristics, genotype-phenotype correlations and gender differences in Wilson's disease.

**Key words:** WD, *ATP7B*, ATP-ase P-type, genotype-phenotype correlations in WD, gender differences in Wilson's disease.

### Введение

Болезнь Вильсона—Коновалова (БВК, гепатолентикулярная дегенерация, гепатocereбральная дистрофия, OMIM 277900) — тяжелое прогрессирующее аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, связанное с нарушением метаболизма меди. В основе патогенеза лежит нарушение экскреции меди из организма, приводящее к избыточному накоплению этого металла в тканях и к сочетанному поражению паренхиматозных органов (особенно печени) и головного мозга. Причиной заболевания являются патогенные нарушения в гене *ATP7B*, который кодирует медь-транспортную АТФазу.

Распространенность БВК по мировым данным составляет 1—9 случаев на 100 000 населения (в среднем 1 на 30 000), ежегодная частота выявления новых случаев от 1 на 30 000 до 1 на 100 000 населения. Носителем мутаций, приводящей к БВК, в среднем в мире является каждый 100-й человек (1%) [1, 2].

Последние исследования показали, что теоретическая распространенность БВК может быть выше, чем 1:30 000. Различие между количеством диагностируемых случаев и расчетным значением может быть обусловлено неполной пенетрантностью и трудностями клинической диагностики [3].

Важнейшая роль в диагностике БВК отводится молекулярно-генетическому анализу. Наглядными биохими-

ческими изменениями при гепатолентикулярной дегенерации являются снижение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови и повышенная суточная экскреция меди с мочой.

Для данного заболевания существует этиотропная медьэлиминирующая терапия.

### Роль меди в организме человека и ее метаболизм

Медь — один из основных незаменимых микроэлементов, выполняющий множество важных функций в организме. В основном она выступает в качестве кофактора для ферментов, таких, как церулоплазмин, цитохром С-оксидаза, дофамин бета-гидроксилаза, супероксиддисмутаза, тирозиназа и др. Медь необходима для мобилизации железа из печеночного резерва, способствует его включению в структуру гемоглобина, являясь важным фактором эритро- и гранулоцитопоза. Входя в состав активного центра дофамин бета-гидроксилазы, медь участвует в синтезе нейромедиаторов (превращении дофамина в норадреналин). Медь необходима для нормального течения процессов кератинизации и пигментации кожи и волос (медь входит в состав тирозиназы, катализирующей окисление тирозина, превращение ряда фенолов в хиноны, из которых в результате дальнейшего окисления образуются меланины), формирования миелина, синтеза различных производных соединительной ткани. Медь также входит в состав цитохромоксидазы —

компонента цепи переноса электронов в митохондриях. Также медь наряду с цинком входит в состав субъединиц цитозольной супероксиддисмутазы, прерывающей свободнорадикальные процессы (защищающей клеточные структуры от повреждающего действия супероксидных анион-радикалов). Медьсодержащие аминоксидазы принимают участие в катаболизме многих аминов, таких, как гистамин, тирамин, путресцин, спермин и другие, в окислении адреналина.

Основным переносчиком меди в организме является церулоплазмин (ферроксидаса), который регулирует процесс окисления железа, проявляет антиоксидантные свойства. Одна молекула церулоплазмينا способна связывать 6 атомов меди [4].

Суточное поступление меди в организм с пищей составляет 2–5 мг (0,031–0,079 мкмоль), из них всасывается через пищеварительный тракт только 30% [5]. С помощью транспортного белка DMT1 (dication-metal transporter) медь попадает в энтероциты — клетки кишечника, где перемещается в аппарат Гольджи (АГ) с помощью белков-транспортёров — металлотионеинов. Эти важные протеины, связываясь с двухвалентными катионами (кадмием, цинком, медью) защищают клетку от окислительных повреждений. В ответ на повышение концентрации меди в аппарате Гольджи фермент АТФаза 7А высвобождает этот элемент из клеток кишечника в кровь, откуда через воротную вену медь попадает в печень [6].

В клетки печени — гепатоциты — медь транспортируется с помощью мембранного белка hCTR1 (human cation transporter), относящегося к семейству транспортных растворимых мембранных белков SLC31. Затем медь связывается с белками-переносчиками (ATOX1, CCS, COX17), которые распределяют ее внутри клетки. Белки-шапероны ATOX1 и HAH1 доставляют ионы меди к АГ. В АГ шаперонные белки напрямую взаимодействуют с протеином, играющим ключевую роль в метаболизме меди в организме человека — с АТФазой 7В. Фермент АТФаза 7В, наряду с ферментом АТФазой 7А, относится к Р1В семейству ион-транспортирующих АТФаз. Эти два фермента (АТФаза 7А и АТФаза 7В) отвечают за внутриклеточный метаболизм меди в организме человека [7].

На рис. 1 представлена схема обмена меди в гепатоцитах.

Часть ионов меди с помощью фермента АТФазы 7В перемещается в (АГ), где происходит включение меди в молекулу апоцерулоплазмينا с образованием церулоплазмينا. Избыток меди выводится из клетки в желчь с помощью комплекса АТР7В/COMMD1 [8].

АТФаза 7В переносит медь в АГ, где он включается в молекулу апоцерулоплазмينا и других важных медьсодержащих ферментов. Когда концентрация меди в АГ повышается, АТФаза 7В перемещается в цитоплазматические везикулы к периферии клетки. Избыток меди накапливается в везикулах, и затем с помощью АТФазы 7В

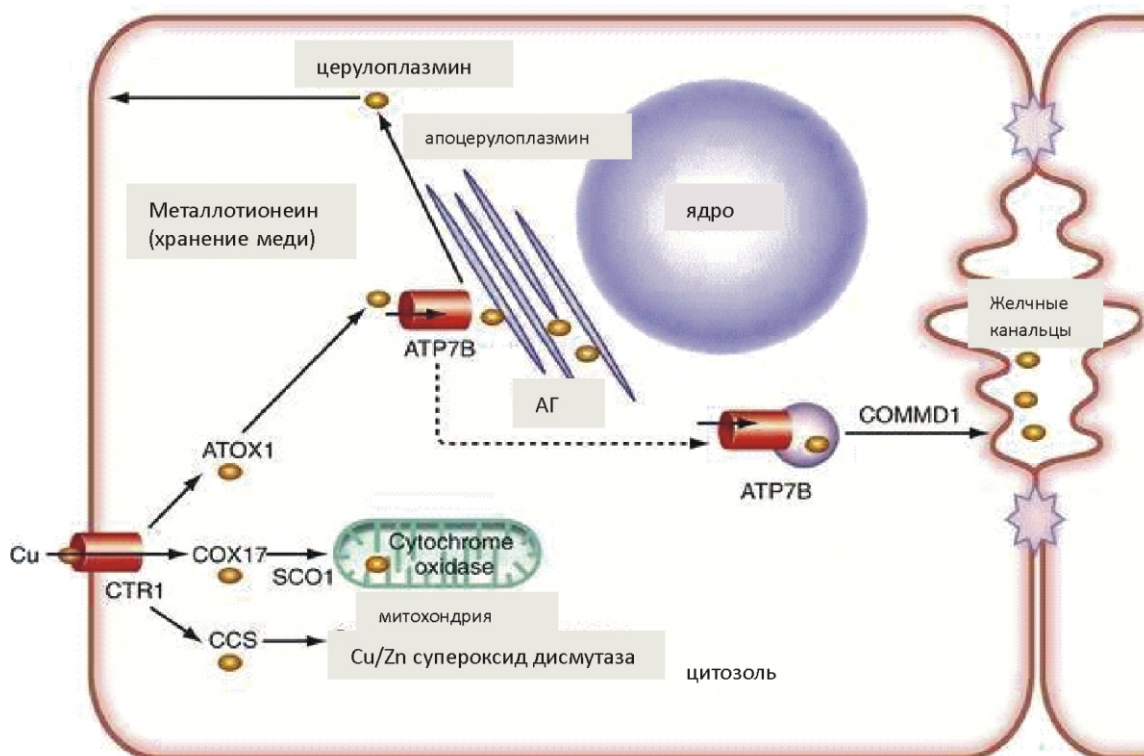


Рис. 1. Схема интрацеллюлярного обмена меди.

удаляется из клетки (рис. 1) [9]. Этот процесс протекает с участием такого белка, как MURR1 (его еще называют COMMD1). Этот протеин, взаимодействуя с АТР7В, осуществляет экскрецию избытка меди в желчь. Таким образом, АТФаза 7В играет двойную роль в гепатоцитах — биосинтетическую и экскреторную [10].

### Клинические проявления БВК, диагностика и терапия

При БВК функции медьтранспортующей АТФазы нарушаются, и медь накапливается в печени; апоцерулоплазмин продолжает синтезироваться, но без ионов меди не образуется его активная форма — церулоплазмин, и апоцерулоплазмин быстро разрушается в кровотоке. Когда количество меди в печени становится больше, чем белков ее связывающих, происходит окислительное повреждение клеток. Это приводит к неинфекционному гепатиту, фиброзу и в итоге к циррозу. При этом из печени в кровоток выделяется медь, не связанная с церулоплазмином.

Также, происходит накопление меди в тканях нервной системы (особенно в базальных ганглиях), почках и роговице (выражено в виде отложения пигмента по периферии роговой оболочки — кольца Кайзера—Флейшера), что приводит к токсическому повреждению медью данных органов [11, 12].

Как правило, у больных БВК наблюдаются следующие биохимические изменения: церулоплазмин сыворотки крови снижен на 50% и более от нижней границы нормы (обычно ниже 100 мг/л), суточная экскреция меди с мочой повышена (>1,6 мкМ/сут.), «свободная» медь сыворотки (не связанная с церулоплазмином) повышена (>1,6 мкМ/л) [2].

Чаще всего гепатоцеребральная дистрофия начинается в детском (самый ранний возраст манифестации — 8 месяцев [13]) или подростковом возрасте и имеет хроническое прогрессирующее течение. Самый поздний возраст манифестации БВК, зафиксированный на сегодняшний день, — 80 лет [14].

Основными формами БВК являются абдоминальная и церебральная. Абдоминальная форма может проявиться гепатопатией, вильсоновским гепатитом и циррозом печени, фульминантной печеночной несостоятельностью.

Вариантами церебральной формы являются ригидно-аритмо-гиперкинетический, дрожательно-ригидный, дрожательно-и экстрапирамидно-корковый.

Во многих случаях появлению симптомов поражения нервной системы предшествуют висцеральные расстройства в виде нарушения деятельности печени и желудочно-кишечного тракта.

Со стороны нервной системы на первый план выступают экстрапирамидные симптомы в виде мышечной ригидности, гиперкинезов и расстройств психики. Пи-

рамидные симптомы чаще отсутствуют. Чувствительность обычно не нарушена [2, 14].

БВК является одним из немногих наследственных заболеваний, для которых существует этиотропная медьэлиминирующая терапия. В нашей стране в основном используется d-пеницилламин (Купренил) [2]. В западных странах также применяют триентин, тетратио-молибдат, препараты цинка и другие [15—17]. Интересно, что в Китае наряду с этими препаратами используют растительные экстракты, которые, как считается, увеличивают экскрецию меди из организма [18].

Применение медьэлиминирующих препаратов существенно повышает качество жизни пациентов с диагнозом БВК. Но, к сожалению, данные лекарства имеют ряд серьезных побочных эффектов, поэтому их применение должно быть строго оправданным. Без вовремя начатой терапии прогноз при БВК неблагоприятный, болезнь может привести к летальному исходу [2].

### Молекулярно-генетические причины гепатолентикулярной дегенерации

В 1993 году Tanzi R.E. с соавторами картировали и клонировали ген, отвечающий за развитие БВК. Им оказался ген *АТР7В*, локализованный на хромосоме 13 в локусе 13q14.3, имеющий размер 80 т.п.н. и содержащий 21 экзон. Кодировает этот ген АТФазу Р-типа, которая состоит из 1465 аминокислот и выполняет функцию транспорта ионов меди [19].

Протеин АТР7В условно можно разделить на 2 части: интрацеллюлярную (внутриклеточную) и интрамуральную (пронизывающую клеточную мембрану). Мембранная часть представлена восемью трансмембранными доменами, внутриклеточная часть состоит из шести медь-связывающих сайтов, активирующего домена и АТФ-связывающего региона (рис. 2).

MBD1-MBD6 (metal-binding domain) — медь-связывающие домены, именно здесь происходит связывание «свободной» внутриклеточной меди. АТФ-связывающий регион (состоящий из двух доменов: Р-домена, где происходит фосфорилирование и N-домена, где происходит связывание молекулы АТФ), наряду с активирующим доменом (А-доменом) играют ключевую роль в регуляции ферментативной активности АТР7В. Также показаны трансмембранные домены, пронизывающие клеточную мембрану насквозь, именно через этот канал происходит перенос ионов меди, с использованием энергии гидролиза молекулы АТФ [20]. На рисунке стрелками показаны области, которые затрагивают частые мутации p.His1069Gln, p.Glu1064Lys и c.2304insC.

Известно, что существуют основные консервативные аминокислотные мотивы, общие для всех АТФаз Р-типа: для медь-связывающих доменов это GMT/HCxxCxxxIE, для А-домена — это TGE, для Р-домена — DKTG, TGDN, GDGxND, для N-домена — это

Ex5HPxHGxGxHG мотивы. Мутации, затрагивающие эти мотивы, приводят к существенным нарушениям функции АТР7В [20]. На сегодняшний день известно более 800 мутаций в гене *АТР7В* [21]. Чаще всего встречаются миссенс- и/или нонсенс-мутации — 60%, затем инсерции/делеции — 26%, реже встречаются мутации сайта сплайсинга — 9% [22]. Компаунд-гетерозиготы составляют наибольшую часть пациентов с БВК.

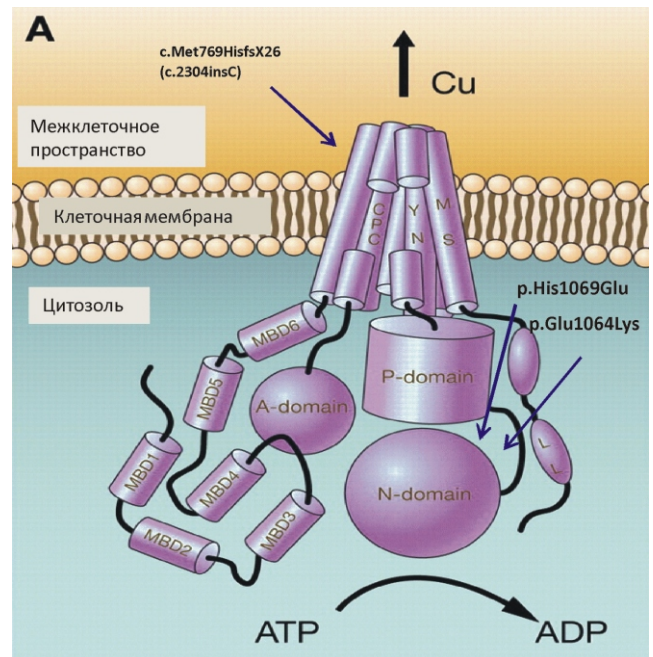
Большинство патогенных изменений в белке, возникающих вследствие мутаций в гене *ATP7B*, локализованы в областях медь-связывающих доменов и АТФ-связывающего региона (это особенно характерно для пациентов с абдоминальной формой) [23]. Например, известно, что самая частая мутация для ряда регионов и стран p.His1069Gln возникает, когда гистидин, расположенный в SENPL-мотиве N-домена АТФазы 7B меняется на глутаминовую кислоту. Это ведет к нарушению пространственного расположения АТФ-связывающего сайта, нарушается фосфорилирование Р-домена и, соответственно, уменьшается способность связывать АТФ [24]. А мутация Glu1064Lis, также локализованная в SENPL-мотиве ATP7B, ведет к потере способности связывать АТФ. Исследования показали, что у пациентов, гомозиготных по данной мутации, развивалась печеночная фульминантная несостоятельность — особо тяжелое состояние при БВК [25].

На сегодняшний день известно, что для разных стран и этносов характерен свой спектр мутаций в гене *ATB7B*. В Азии наиболее частой является мутация p.Arg778Leu (с.2333G>T) — ее доля в Китае составляет от 18,9% до 31,9% в зависимости от региона, в Корее доля данной мутации 39,2% [26]. В Бразилии и Венесуэле самыми частыми являются мутации p.His1069Gln и p.Ala1135Glnfs (с.3402delC) [27], а в Сардинии основной причиной БВК является делеция в промоторной области -441/-427del, которую содержали 92% хромосом в выборке пациентов с данным диагнозом [28]. Самой частой мутацией, являющейся причиной возникновения БВК в Европе, является мутация p.His1069Gln (с.3207C>A). Аллельная частота данной мутации в Центральной, Восточной и Западной Европе составляет 30—73%. Распространение этой мутации, как полагают, является следствием эффекта основателя. Это подтверждается наличием общего гаплотипа хромосом с мутацией p.His1069Gln у больных из разных европейских стран [29]. Самая высокая частота данной мутации наблюдается в граничащих между собой странах Восточной и Центральной Европы — Польше (72%), Литве (69,2%), Чехии (65,8%), Восточной Германии (63%), Белоруссии (61%), Латвии (52,2%) [29]. По мере продвижения на запад и юг, ее частота постепенно снижается, что скорее всего, свидетельствует об эффекте основателя из Восточной Европы. Доля этой мутации в Сербии и Хорватии составляет 49%, Венгрии — 47%, Австрии — 41%, Германии — 42%, более редким молекулярным дефектом является данная мутация для англичан — 19% [1].

В России самой частой мутацией в гене *ATP7B* также является мутация p.His1069Gln (с.3207C>A) (40,4%). В настоящее время продолжаются работы по исследованию спектра мутаций в гене *ATP7B* [30–32].

## Генотип-фенотипические корреляции при БВК

Гепатолентикулярная дегенерация обладает широким спектром клинических проявлений, возможно, зависящих и от типа мутаций. Большинство миссенс-мутаций приводят к снижению активности фермента (в результате потери целостности белка, мисфолдинга, нарушения взаимодействия между белками, нарушения фосфорилирования, изменения способности связывать АТФ) [33]. Мутации со сдвигом рамки считывания (так называемые фреймшифт-мутации), нонсенс-мутации, инсерции/делеции и мутации сайта сплайсинга приводят чаще всего к прерыванию (нарушению) синтеза белка АТР7В, что ведет к ранней манифестации заболевания и более тяжелым клиническим проявлениям БВК по сравнению с миссенс-мутациями [34]. Примером этого могут служить мутации Leu936X, Gln289X, p.Val845SerfsX28 [28]. По данным Stapelbroek K.M. С соавторами [35], метаанализ показал, что большинство пациентов, гомозиготных или гетерозиготных по мутации p.His1069Gln демонстрируют более позднюю манифестацию неврологических расстройств, чем пациенты, имеющие в генотипе другие мутации, такая же корреляция была обнаружена и для мутации Arg969Gln [28]. Но, с другой стороны, пациенты, гомозиготные по мутации p.Arg778Leu, обнаружива-



**Рис. 2.** Топологическая схема строения медь-транспортирующей АТФазы 7B.

ют более раннюю манифестацию заболевания, проявляющуюся гепатопатиями [36].

Но все же основная часть исследований генотип-фенотипической корреляции при БВК неубедительна. Возможно, причина кроется в относительно низкой распространенности БВК в западных странах, а данных о фенотипических проявлениях редких генотипов при БВК мало [35].

### Модификаторы проявлений клинических признаков БВК

Ряд исследований показал, что не только тип мутации может влиять на клиническую картину БВК. Существуют гены-модификаторы, оказывающие влияние на формирование различных фенотипов у пациентов с идентичными генотипами [37].

Модификаторы — это группа генов, способных как усугублять, так и облегчать фенотипические проявления генов, являющихся причиной заболевания.

Например, есть мнение, что ген аполипопротеина Е (*ApoE*), локализованный на хромосоме 19, является модификатором, влияющим на тяжесть течения БВК [38]. Ген *ApoE* имеет три основных аллеля, обозначаемых как  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ; благодаря этому белок аполипопротеин Е представлен несколькими изоформами. Самым распространенным считается генотип  $\epsilon 3/\epsilon 3$ . Аполипопротеин Е играет важную роль в метаболизме липидов, при этом считается, что вариант *ApoE* $\epsilon 4$  связан с нарушениями липидного обмена и развитием нейродегенеративных заболеваний (например, с болезнью Альцгеймера).

Группа китайских ученых показала в своей работе, что более поздний возраст манифестации БВК наблюдается у пациентов с генотипом *ApoE*  $\epsilon 3/\epsilon 3$  [39] (выборка составила 34 пробанда). Возможно, причина этого кроется в том, что *ApoE* $\epsilon 3$  обладает антиоксидантной активностью, способностью стабилизировать мембраны клеток и соответственно обладает нейропротективными свойствами [38]. Но, в то же время Yan-Hong Guo соавторами у детей китайской этнической группы Хан с диагнозом БВК с преимущественным носительством мутации R778L в гомозиготном состоянии подобной корреляции не обнаружили [40].

С другой стороны, Litwin T. с соавторами утверждают, что вариант *ApoE* $\epsilon 4$  связан с более ранним возрастом манифестации БВК [41]. Но данная корреляция обнаружена только у женщин. *APOE*  $\epsilon 4$ -позитивные женщины имеют тенденцию к проявлению клинических признаков БВК в более раннем возрасте, чем обладатели дикого генотипа  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (24,2 vs. 27,9 года;  $p = 0,08$ ). К тому же, эффект влияния генотипа *ApoE*  $\epsilon 4$  сильнее выражен у женщин, являющихся гомозиготными носительницами мутации p.His1069Gln в гене *ATP7B*, у них болезнь проявлялась раньше на 6 лет (23,6 vs. 29,9 года;  $p < 0,05$ ), чем у женщин с генотипом *ApoE*  $\epsilon 3/\epsilon 3$ . Во всей

выборке (выборка составила 383 пациента с диагнозом БВК) генотип *ApoE* не оказал влияния на проявления клинических симптомов болезни [41]. Таким образом, маловероятно, чтобы *ApoE* являлся модификатором тяжести клинических проявлений гепатоцеребральной дистрофии.

В опытах *in vitro* было показано, что прион-подобный белок PrP обнаруживает способность связывать ионы меди, и, возможно, он принимает участие в регуляции гомеостаза меди в человеческом организме [42]. В кодоне 129 гена, кодирующего прион-подобный белок, есть полиморфизм: метионин меняется на валин. Merle U. с соавторами показали, что если аллель 129M меняется на 129V, то признаки БВК проявляются раньше на 5 лет ( $20,90 \pm 11,9$  года при варианте 129M и  $15,5 \pm 7,6$  года при варианте 129V;  $p = 0,003$ ). В данном исследовании ретроспективно было исследовано 134 пациента с диагнозом БВК. Но при этом генотип PrP не оказывал влияния на тип манифестируемых признаков (неврологические или абдоминальные) [42].

Также показано, что ген *MTHFR*, кодирующий ключевой фермент фолатного цикла метилентетрагидрофолатредуктазу, влияет на гомеостаз меди. Два полиморфных варианта C677T и A1298C уменьшают активность этого фермента, вследствие чего повышается уровень гомоцистеина. Высокие уровни гомоцистеина вызывают «окислительный стресс», усугубляя токсическое действие ионов меди. Gromadzka G. с соавторами показали, что люди, являющиеся двойными гомозиготами дикого типа (при котором уровень фермента не снижен) 677CC/1298AA, имеют более позднюю манифестацию признаков БВК, чем люди с другими генотипами (возраст манифестации заболевания у таких пациентов составил 33,5 года в сравнении с 25,0 годами у пробандов не гомозиготных по 677/1298,  $p = 0,0009$ ). Выборка исследования составила 245 чел. с диагнозом БВК [43].

Другие потенциальные гены-модификаторы, такие, как *murr1*, *commd1*, *atox1*, *xiap* сейчас активно изучаются. Есть данные, что они ассоциированы с некоторыми специфичными фенотипами БВК [37].

Но не только генотип, но и пол пациента может влиять на клинические проявления БВК. Различия у мужчин и женщин в проявлении болезни обнаруживаются довольно часто при различных патологических состояниях, включая нейродегенеративные болезни и болезни печени. Предполагается, что эти различия связаны с влиянием половых гормонов и/или с различиями в метаболизме железа [44]. В развитии гепатологических и неврологических заболеваний важную роль может играть метаболизм железа. Например, полагают, что высокий уровень железа в печени у мужчин может предвещать фиброз печени при хронических гепатитах, а низкий уровень ферритин-связанного железа в мозге у женщин может оказывать защитный эффект при нейродегенеративных заболеваниях [45]. Сходные механизмы также могут играть важную роль при БВК [46].

Масштабные исследования, проведенные в Европе, показали интересные результаты. Были проанализированы данные 627 пациентов с диагнозом БВК (327 мужчин и 290 женщин). Было обнаружено, что манифестация БВК с неврологическими проявлениями чаще присуща мужчинам, чем женщинам. Абдоминальная форма манифестации БВК, равно как и различные гепатопатологии чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин. При церебральной форме БВК симптомы проявлялись раньше на 2 года у мужчин по сравнению с женщинами [46].

Как полагают авторы исследования, мозг мужчин более чувствителен к накоплению меди. Данное отличие может обуславливаться различным уровнем половых гормонов. Предполагается, что в мозгу эстрогены выполняют следующие функции:

- 1) нейротрофическую (для дофаминэргических нейронов);
- 2) антиоксидантную — защита против токсических метаболитов таких, как 6-гидроксидофамин (6-ОНДА);
- 3) защита митохондрий (путём повышения синтеза белков);
- 4) повышение активности дыхательной цепи;
- 5) воздействие на синтез дофамина, его захват и влияние на экспрессию дофаминовых рецепторов (повышают компактность (плотность) дофаминовых рецепторов и уровень захвата дофамина в полосатом теле) [46].

«Гипотеза эстрогеновой защиты» основана на клинических и экспериментальных данных об экстрапирамидальных расстройствах. Количество мужчин больше среди пациентов с болезнью Паркинсона (1,2:1 или 2:1) [41] и среди пациентов с болезнью Леви (2,9:1) [47]. Мужчины в среднем на 2,1 года моложе женщин в момент постановки диагноза [48, 49]. Это весьма схоже с клиническими данными о БВК. Возможно, что у женщин с БВК эстрогены могут также защищать нейроны от накопления меди и окислительного стресса, который является следствием этого накопления и таким образом, ведут к уменьшению частоты проявления неврологических симптомов. По мнению авторов исследования, женщины с БВК могут долгое время проявлять клинические признаки только со стороны печени (половые гормоны не могут полностью защитить печень, но вполне способны защитить мозг). У мужчин отсутствует эстрогеновая защита, поэтому неврологические симптомы у них проявляются раньше, чем у женщин [46].

Исходя из множества исследований, посвященных поиску модификаторов течения клинических симптомов БВК, можно сделать вывод, что единственными модуляторами являются тип и расположение патогенных вариантов в гене *ATP7B*, а также пол пациента.

### Заключение

Подводя итог вышесказанному, хочется заметить, что БВК вызывает интерес у многих исследователей по всему миру. Об этом свидетельствуют новые работы на

эту тему. Активно разрабатываются диагностические системы, в разных странах изучается спектр мутаций гена *ATP7B*, большое внимание в мире уделяется эффективной терапии БВК.

Согласно «Федеральным Клиническим Рекомендациям по диагностике и лечению болезни Вильсона—Коновалова» при постановке диагноза гепатолентикулярная дегенерация главенствующая роль отдается молекулярно-генетическому анализу [2]. Учитывая, что в каждом географическом регионе свой спектр мутаций, а значит и свои частые мутации, важно, чтобы молекулярная диагностика была эффективной.

### Список литературы

1. Gollan JL, Gollan TJ. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects. *J Hepatol.* 1998; Suppl 1:28-36.
2. Асанов АЮ, Соколов АА, Волгина СЯ и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона-Коновалова. 2015.
3. Coffey AJ, Durkie M, Hague S et al. A genetic study of Wilson's disease in the United Kingdom. *Brain* 2013;136 (5): 1476-1487.
4. Долгих ВТ. Патопфизиология обмена веществ (избранные лекции). 2002.
5. Адо АД. Патопфизиология: учебник. 2003.
6. Negah F, Bibudhendra S. Molecular mechanism of copper transport in Wilson disease. *Health Perspect.* 2002; Suppl 5:695-698.
7. Crisponi G, Nurchi VM, Fanni D et al. Copper-related disease: From chemistry to molecular pathology. *Coordination chemistry reviews.* 2010 apr;254(7-8):876-889.
8. Diane WC, Roberts AE. Wilson disease. *Gastroenterology and Hepatology.* clinicalgate.com.
9. Schaefer M, Roelofsen H, Wolters H et al. Localization of the Wilson's disease protein in human liver. *Gastroenterology.* 1999;117(6):1380-1385.
10. Lutsenko S, LeShane ES, Shinde U. Biochemical basis of regulation of human copper-transporting ATPases. *Arch Biochem Biophys.* 2007 July; 463(2):134-148.
11. Новицкий ВВ, Гольдберг ЕД, Уразова ОИ. Патопфизиология: учебник — 4-е изд., переработ. и доп. — ГЭОТАР-Медиа, 2009.
12. Ивашкин ВТ. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2002.
13. Abuduxikuer, K. Wilson disease with hepatic presentation in an eight-month-old boy. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(29), 8981.
14. EASL. Clinical practice guidelines: Wilson's disease. 2012; *J. Hepatol.* 56(3):671-685.
15. Walshe JM. Penicillamine: the treatment of first choice for patients with Wilson's disease. *Mov Disord.* 1999;14:545-550.
16. Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effect of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med.* 1987;317:209-213.
17. Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS et al. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med.* 1983;99:314-319.
18. Lin Y-J, Ho T-J, Lin T-H et al. P — coumaric acid regulates exon 12 splicing of the ATP7B gene by modulating hnRNP A1 protein expressions. *Biomedicine (Taipei).* 2015 Jun;5(2):10.
19. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet.* 1993; 5:344-350.

20. Lutsenko S, Natalie L. Barnes, Mee Y Barte, et al. Function and Regulation of Human Copper-Transporting ATPases. *Physiological Reviews* Published. 2007 Vol. 87; 3:1011-1046.
21. <http://www.hgmd.cf.ac.uk>.
22. Cocos R, Sendroiu A, Schipor S. Genotype-phenotype correlation in a mountain population community with high prevalence of Wilson's disease: Genetic and clinical homogeneity. *PLoS One*. 2014; 9: e98520.
23. Lee BH, Kim JH, Lee SY, et al. Distinct clinical courses according to presenting phenotypes and their correlation to *ATP7B* mutation in a large Wilson's disease cohort. *Liver Int*. 2011; 31:831-9.
24. Rodriguez-Granillo A, Sedlak E, Wittung-Stafshede P et al. Stability and ATP binding of the nucleotide — binding domain of the Wilson disease protein: Effect of the common H1069Q mutation. *J Mol Biol*. 2008; 383:1097-111.
25. Firneisz G, Szonyi L, Ferenci P et al. The other mutation is found: Follow-up of an exceptional family with Wilson disease. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:2504-5.
26. Wei Z, et al. Mutational characterization of *ATP7B* gene in 103 Wilson's disease patients from Southern China: identification of three novel mutations. *Neuroreport*. 2014; 25(14):1075-1080.
27. Tingxia Lv, Xiaojin Li, Wei Zhang et al. Recent advance in the molecular genetics of Wilson disease and hereditary hemochromatosis. *Eur J Med Genet*. 2016; 59:532-9.
28. Behari M, Pardasani V. Genetics of Wilsons disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16:639-44.
29. Карунас АС, Магжанова АР, Магжанов РВ. и др. Молекулярно-генетическое исследование болезни Вильсона в республике Башкортостан. *Медицинская генетика*, 2009; 8(8):41-48.
30. Матвеева ТИ, Заклязьминская ЕВ, Поляков АВ. Молекулярно-генетический анализ болезни Вильсона-Коновалова. *Генетика человека и патология. Сборник научных трудов*, 2007; 8:167.
31. Matveeva T, Zaklyazminskaya E, Polyakov A. The molecular-genetic analysis of *ATP7B* gene at the Russian patients with Wilson disease. *Eur J Hum Genet*. 2008; 16:54.
32. Metzger ME, Schagina OA. Frequent *ATP7B* gene mutations in Russia Wilson. *Eur J Hum Genet*. 2010; 18:361.
33. Huster D, Kuhne A, Bhattacharjee A et al. Diverse functional properties of Wilson disease *ATP7B* variants. *Gastroenterology* 2012; 142:947-56e5.
34. Okada T, Shiono Y, Kaneko Y et al. High prevalence of fulminant hepatic failure among patients with mutant alleles for truncation of *ATP7B* in Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1232-7.
35. Stapelbroek JM, Bollen CW, van Amstel JK et al. The H1069Q mutation in *ATP7B* is associated with late and neurologic presentation in Wilson disease: Results of meta-analysis. *J Hepatol* 2004;41:758-673.
36. Wu ZY, Wang N, Lin MT et al. Mutation analysis and the correlation between genotype and phenotype of Arg778Leu mutation in Chinese patients with Wilson disease. *Arch Neurol*. 2001;58:971-6.
37. Chen C, Shen B, Xiao JJ et al. Currently Clinical Views on Genetics of Wilson's Disease. *Chin Med J* 2015;128-13.
38. Czlonkowska A, Gromadzka G, Chabik G et al. Monozygotic female twins discordant for phenotype of Wilson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1066-9.
39. Wang XP, Wang XH, Bao YC et al. Apolipoprotein E genotypes in Chinese patients with Wilson's disease. *QJM* 2003;96:541-2.
40. Gu YH, Kodama H, Du SL et al. Apolipoprotein E genotype analysis in Chinese Han ethnic children with Wilson's disease, with a concentration on those homozygous for R778L. *Brain Dev* 2005;27(8):551-3.
41. Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A et al. Apolipoprotein E gene (APOE) genotype in Wilson's disease: Impact on clinical presentation. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:367-9.
42. Merle U, Stremmel W, Gessner R. Influence of homozygosity for methionine at codon 129 of the human prion gene on the onset of neurological and hepatic symptoms in Wilson disease. *Arch Neurol* 2006;63:982-5.
43. Gromadzka G, Rudnicka M, Chabik G et al. Genetic variability in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) affects clinical expression of Wilson's disease. *J Hepatol* 2011;55:913-9.
44. Shulman L. Gender differences in Parkinson's disease. *Gend Med* 2007;4(1):8-18.
45. Bartzokis G, Tishler T, Lu H et al. Brain ferritin iron may influence age- and gender-related risks of neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 2007;28:414-23.
46. Litwin T, Gromadzka G, Czlonkowska A et al. Gender differences in Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2012;312(1-2):31-5.
47. Nelson P, Schmitt F, Jicha G et al. Association between male gender and cortical Lewy body pathology in large autopsy series. *J Neurol* 2010;257:1875-81.
48. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(8):819-24.
49. Miller IN, Cronin-Golomb A, MA. Gender differences in Parkinson's disease: clinical characteristic and cognition. *Mov Disord* 2010;25(16):2695-703.