

*Стесик Е.Ю., Ивчик Д.В.*

## **ЭФФЕКТ «МУТАЦИИ ОСНОВАТЕЛЯ» НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМОВ НИЙМЕГЕН И ЛУИ-БАР**

*Научный руководитель: канд. биол. наук, ассист. Полякова Е.А.*

*Кафедра детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Синдром Ниймеген (СН) – синдром хромосомной нестабильности с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленный мутацией гена *NBN*, находящегося на 8 хромосоме (8q21-24), особенно распространенный у славянских народов. Клинически характеризуется сочетанием первичного иммунодефицита, повышенной чувствительности к рентгеновскому излучению, высокой предрасположенности к онкопатологии и аутоиммунным заболеваниям. Атаксия-телеангиэктазия (синдром Луи-Бар, СЛБ) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, также входящее в группу патологий с хромосомной нестабильностью (нарушена репарация двойных разрывов ДНК) и связанное с мутацией в гене *ATM* на хромосоме 11q22-23. Клинически характеризуется тяжелым первичным иммунодефицитом, мозжечковой дегенерацией, телеангиэктазиями различной локализации, предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению. Если при СН существует метод лечения посредством трансплантации гемопоэтической стволовой клетки, то для СЛБ специфическая терапия отсутствует. Таким образом, своевременное выявление СЛБ способствует раннему началу симптоматической терапии.

**Цель:** оценка географического распределения и распространенности мутаций с.657-661 del АСААА в гене *NBN* при СН и мутаций р.С1383\*, р.Е1978\* в гене *ATM* при СЛБ у детей в белорусской популяции.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование 14 медицинских карт стационарных пациентов с СЛБ и 22 медицинских карт стационарных пациентов с СН из Республики Беларусь, которые находились на лечении в ГУ РНПЦ «Детской онкологии, гематологии и иммунологии». Поиск генетических вариантов у данных пациентов выполнялся посредством капиллярного секвенирования по Сэнгеру и технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS) методом ампликонов (Nextera XT) (Illumina, США).

**Результаты и их обсуждение.** В ходе анализа данных выявлено, что у 100% пациентов имеется в обеих аллелях гена *NBN* одна и та же мутация в 6-ом экзоне в виде гомозиготной делеции 5 пар оснований 657–661 del АСААА. Большая часть пациентов – 10/22 (45%) из Брестской области, 6/22 пациентов (27%) из Могилевской области, 3/22 пациента (14%) из Гомельской области, 3/22 пациента (14%) из Минска и Минской области. В гене *ATM* у 1/14 пациентов (7%) выявлен гетерозиготный компаунд из вариантов р.С1383\* и р.Е1978\*, у 1/14 пациентов (7%) выявлен вариант р.Е1978\* в гомозиготе, у 2/14 пациентов (14%) – нонсенс-мутация р.Е1978\* в гетерозиготном компаунде с другими вариантами, у 4/14 пациентов (29%) выявлена нонсенс-мутация р.С1383\* в гетерозиготном компаунде с другими вариантами. Большая часть пациентов – 8/14 (57%) из Брестской области, 2/14 пациента (14%) из Гомельской области, 1/14 (7%) из Гродненской области, 1/14 (7%) из Могилевской области, 1/14 (7%) из Витебской области, 1/14 (7%) из Минска.

**Выводы:** самая высокая концентрация случаев СН и СЛБ наблюдается в западных регионах Республики Беларусь (Брестская область). Мутация с.657-661 del АСААА является самой частой среди обнаруженных у белорусских пациентов детского возраста с СН, а мутации р.С1383\* и р.Е1978\* – с СЛБ. Таким образом, мутация в гене *NBN* с.657–661 del АСААА и мутации в гене *ATM* р.С1383\* и р.Е1978\*, вероятно, связаны с «эффектом основателя». Для ранней постановки диагноза и начала терапии целесообразно проводить скрининговые исследования для выявления вышеуказанных мутаций, связанных с «эффектом основателя», среди населения данных регионов Республики Беларусь.