

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 612.017.1:616-008.64]:575.1(476)

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-221-236>

Поступила в редакцию 10.03.2020

Received 10.03.2020

**М. В. Белевцев<sup>1</sup>, В. В. Пугачёва<sup>1</sup>, И. Е. Гурьянова<sup>1</sup>, Е. А. Полякова<sup>1</sup>, А. А. Мигас<sup>1</sup>,  
О. М. Хурс<sup>2</sup>, С. О. Шарاپова<sup>1</sup>, И. С. Сакович<sup>1</sup>, С. Н. Алешкевич<sup>1</sup>, Ю. С. Жаранкова<sup>1</sup>,  
Т. А. Углова<sup>1</sup>, О. В. Алейникова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,  
д. Боровляны, Минский район, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Республика Беларусь

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

**Аннотация.** Первичные иммунодефициты (ПИД) – это обширная гетерогенная группа генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся разнообразными нарушениями в работе иммунной системы. Типичными признаками ПИД являются ранняя манифестация, тяжелое течение, высокая летальность.

Генетически подтвержденный диагноз ПИД выставлен 191 пациенту (120 мужчинам и 71 женщине). Генетически верифицированные ПИД представлены 25 нозологиями. Помимо уже описанных другими авторами мутаций нами выявлены новые мутации, которые связывают с развитием ПИД. Всего нами выявлено 32 новые мутации, которые не были описаны ранее в литературе и онлайн-базах данных, из них 13 мутаций приводили к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного белка, функциональная активность которого была изменена. Среди выявленных нами новых мутаций на втором месте по частоте встречаемости были миссенс-мутации ( $n = 11$ ). Мутации этого типа приводят к трансформации аминокислотной последовательности белка, что в свою очередь изменяет его структуру, а также функциональную активность.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, генетическая диагностика, новые мутации

**Для цитирования:** Генетические дефекты у пациентов с первичными иммунодефицитами в Республике Беларусь / М. В. Белевцев [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 221–236. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-221-236>

**Mikhail V. Belevtsev<sup>1</sup>, Valeria V. Pugacheva<sup>1</sup>, Irina E. Guryanova<sup>1</sup>, Ekaterina A. Polyakova<sup>1</sup>, Aleksandr A. Migas<sup>1</sup>,  
Olga M. Khurs<sup>2</sup>, Svetlana O. Sharapova<sup>1</sup>, Inga S. Sakovich<sup>1</sup>, Svetlana N. Aleshkevich<sup>1</sup>, Yulia S. Zharankova<sup>1</sup>,  
Tatyana A. Uglova<sup>1</sup>, Olga V. Aleinikova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,  
v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center “Mother and child”, Minsk, Republic of Belarus

## GENETIC DEFECTS IN PATIENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

**Abstract.** Primary immunodeficiency diseases (PID) are a heterogeneous group of genetically determined diseases of the immune system. Patients with a PID are characterized by increased infectious sensitivity, a high rate of development of autoimmune diseases and malignant diseases. All these factors lead to a high incidence of early child mortality.

We identified 191 patients (120 males and 71 female) with genetically confirmed PID, which are represented by 25 nosologies. We found 32 variants that have not been previously described. Most of these variants were small deletions ( $n = 13$ ) that lead to the synthesis of a shortened protein. Missense variants rank second in frequency ( $n = 11$ ). Missense mutations lead to changes in the amino acid sequence of the protein. These mutations affect the structure of a protein and change the functional activity of a protein.

**Keywords:** primary immunodeficiency, genetic diagnosis, new mutations

**For citation:** Belevtsev M. V., Pugacheva V. V., Guryanova I. E., Polyakova E. A., Migas A. A., Khurs O. M., Sharapova S. O., Sakovich I. S., Aleshkevich S. N., Zharankova Yu. S., Uglova T. A., Aleinikova O. V. Genetic defects in patients with primary immunodeficiencies in the Republic of Belarus. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2020, vol. 17, no. 2, pp. 221–236 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-2-221-236>

**Введение.** Первичные иммунодефициты (ПИД) – группа заболеваний, в основе которых лежат врожденные, генетически детерминированные, нарушения функций иммунной системы. На сегодняшний день описано 416 типов ПИД с выявленными генетическими нарушениями [1].

Большинство ПИД имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, менее распространен аутосомно-доминантный тип и около 5 % случаев приходится на X-сцепленный. Главным проявлением ПИД является повышенная чувствительность к инфекциям. Тем не менее, и онкологические проявления, и аутоиммунные болезни у таких пациентов встречаются гораздо чаще, чем в общей популяции.

Проведение генетической диагностики ПИД необходимо для помощи в генетическом консультировании, определении носителей в семье, проведении пренатальной диагностики, установлении точного диагноза при атипичной клинической и лабораторной манифестации, а также до появления клинической манифестации у детей с потенциально летальными формами ПИД, для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В 2006 г. на диспансерном учете в Центре детской онкологии и гематологии насчитывалось около 20 пациентов с ПИД. Если соотнести европейские данные с числом жителей Республики Беларусь, то на тот момент в нашей стране должно было быть значительно больше пациентов с врожденными дефектами иммунной системы. На протяжении 10 лет были разработаны и внедрены самые современные методы диагностики ПИД. В настоящее время в Национальном регистре ПИД насчитывается около 500 пациентов, причем почти у 40 % из них выявлены генетические нарушения.

**Материалы и методы исследования.** В исследование был включен 191 пациент (120 мужчин и 71 женщина, соотношение 1,7:1), резидент Республики Беларусь, с диагнозом ПИД и выявленными патогенетическими молекулярно-генетическими нарушениями. Возраст пациентов находился в диапазоне от 1 дня до 18 лет (медиана 5 лет). В соответствии с последней классификацией ПИД [1] в исследование были включены пациенты со следующими диагнозами: тяжелый комбинированный иммунодефицит, комбинированный иммунодефицит, общая переменная иммунная недостаточность, синдром ДиДжорджи, X-сцепленная агаммаглобулинемия, синдром Вискотта–Олдрича, синдром Неймеген, синдром Блума, атаксия-телеангиоэктазия, гипер-IgE-синдром с LOF мутацией в гене *STAT3*, гипер-IgM-синдром, аутоиммунный лимфо-пролиферативный синдром, X-сцепленный лимфо-пролиферативный синдром, аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией, синдром активации фосфоинозитид-3-киназы, первичный иммунодефицит с мутацией в гене *LRBA*, первичный иммунодефицит с GOF мутацией в гене *STAT3*, семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь, хронический кожно-слизистый кандидоз, врожденная нейтропения, STING-ассоциированная васкулопатия, гипер-IgD-синдром.

**Подготовка биологического материала. Выделение ДНК.** В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовали периферическую кровь с антикоагулянтом K2 ЭДТА. Кровь подвергали первичной обработке для лизиса эритроцитов и получения цельной суспензии лейкоцитов. Из полученной суспензии клеток методом фенол-хлороформной экстракции выделяли ДНК.

**Определение мутации по Сэнгеру.** Для постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведение которой необходимо для амплификации исследуемых областей генов, использовали геномную ДНК. Подбор праймеров осуществляли с учетом следующих требований: длина праймеров – 18–22 нуклеотида, температура отжига – 55–65 °С, содержание GC-пар – не более 70 %, отсутствие на 3'-конце стабильных петель, неспособность формировать праймер-димеры со вторым праймером, отсутствие кластеров повторяющихся нуклеотидов, отсутствие альтернативных сайтов отжига прямого и обратного праймеров на ДНК человека в пределах одной хромосомы. Еще одно важное условие подбора праймеров – амплифицируемый участок должен содержать не только необходимый экзон, но и прилегающие к нему последовательности сплайс-сайтов. Полученные в ходе ПЦР ампликоны проверяли на наличие специфического продукта при помощи горизонтального электрофореза в 1,5 %-ном агарозном геле. Специфические ПЦР-продукты в дальнейшем подвергали анализу конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК. При проведении данного исследования оценивали подвижность одноцепочечных фрагментов ДНК в 10 %-ном полиакриламидном геле по отношению к подвижности фрагментов здорового донора. Обнаружение конформационно отличных от контроля фрагментов ДНК пациентов свидетельствовало о необходимости последующего секвенирования образ-

цов. Капиллярное секвенирование проводили на генетическом анализаторе ABI 3130 (Hitachi, Япония). Полученные в ходе секвенирования данные анализировали при помощи специализированного программного обеспечения Sequencing Analysis 5.2 и BioEdit. При этом полученные по результатам секвенирования нуклеотидные последовательности пациента сравнивали с референсными [2]. Патогенность выявленных миссенс-мутаций оценивали с помощью предикторов патогенности PolyPhen2, SIFT. Для поиска отличий между аминокислотами дикого типа и аминокислотами, которые образовались в результате генетического нарушения, использовали программу NOPE, позволяющую оценить влияние мутации на размер, гидрофобность и заряд аминокислоты [3].

**Определение мутаций с использованием высокопроизводительного секвенирования.** Высокопроизводительное секвенирование нового поколения (NGS, *англ.* next generation sequencing) производили на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Нами была использована кастомная панель, которая содержала 350 генов, предположительно связанных с развитием ПИД. В результате проведенного исследования анализировали кодирующие области генов, прилежащие к ним сайты сплайсинга, а также регуляторные области. Анализ данных NGS проводили с использованием автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) [2], постпроцессинг выравнивания, выявление вариантов и фильтрацию вариантов по качеству, а также аннотацию выявленных вариантов с применением специализированных программ VariantStudio 3.0 и IGV. Однонуклеотидные отличия анализировали с применением компьютерных программ предсказания патогенности (SIFT, PolyPhen2) [4]. Все найденные клинически значимые генетические варианты были подтверждены секвенированием по Сэнгеру.

**Определение мутаций с использованием метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).** Применение методики FISH предполагало использование препаратов метафаз хромосом и интерфазных клеток. Диагностику выполняли с применением флуоресцентных локус-специфических, центромера-специфических, цельнохромосомных, регион-специфических микродиссекционных ДНК-проб. Использовали технологии как одноцветных FISH, так и специальные методы многоцветных FISH: M-FISH, cenMFISH, subcenM-FISH. Анализ хромосом осуществляли с помощью флуоресцентного микроскопа DMLB (Leica), а также оптикокомпьютерных систем CytoVision (Англия) и Metasystems (Carl Zeiss, Германия) [5].

**Результаты и их обсуждение.** С началом внедрения в Республике Беларусь молекулярно-генетических исследований с 2006 г. и по декабрь 2019 г. был выявлен 191 пациент с генетически подтвержденным ПИД. Генетическая диагностика была выполнена также 62 пациентам с диагнозом наследственный ангионевротический отек. Результаты генетического исследования были опубликованы в статье И. Е. Гурьяновой с соавт. [6]. В табл. 1 представлено распределение пациентов с ПИД согласно последней классификации [1].

Т а б л и ц а 1. Распределение пациентов с генетически подтвержденным первичным иммунодефицитом в Республике Беларусь

Table 1. Distribution of patients with genetically confirmed primary immunodeficiency in the Republic of Belarus

Группа ПИД	Диагноз	К-во пациентов
Имунодефициты с поражением клеточного и гуморального иммунитета	Тяжелый комбинированный иммунодефицит/комбинированный иммунодефицит	9
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами	Синдром Вискотга–Олдрича	8
	Синдром Неймеген	16
	Синдром Блума	3
	Синдром ДиДжорджи	70
	Гипер-IgE-синдром ( <i>STAT3</i> (LOF) мутация)	1
	Атаксия-телеангиэктазия	14
	Гипер-IgM-синдром (мутация в гене <i>CD40LG</i> )	1

Окончание табл. 1

Группа ПИД	Диагноз	К-во пациентов
ПИД с преимущественным дефектом антител	X-сцепленная агаммаглобулинемия	16
	Общая переменная иммунная недостаточность (мутации в генах <i>NFKB1</i> , <i>NFKB2</i> , <i>TAC1</i> )	3
	Синдром активации фосфоинозитид-3-киназы ( <i>PIK3CD</i> (GOF) мутация)	5
	Гипер-IgM-синдром (мутация в гене <i>AICDA</i> )	1
ПИД с иммунной дисрегуляцией	Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (мутация в гене <i>UNC13D</i> )	2
	Первичный иммунодефицит с мутацией в гене <i>LRBA</i>	2
	Первичный иммунодефицит с GOF мутацией в гене <i>STAT3</i>	3
	Аутоиммунный полигландулярный синдром	7
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, тип 1 (мутация в гене <i>SH2D1A</i> )	2
	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, тип 2 (мутация в гене <i>XIAP</i> )	1
	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром	5
ПИД с врожденными дефектами числа и/или функций фагоцитов	Врожденная нейтропения	5
	X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь	14
ПИД с дефектами врожденного иммунитета	Хронический кожно-слизистый кандидоз (GOF мутация в гене <i>STAT1</i> )	1
Аутовоспалительные синдромы	STING-ассоциированная васкулопатия (мутация в гене <i>TMEM173</i> )	1
	Гипер-IgD-синдром	1
Всего	191	

**Генетические нарушения у пациентов с иммунодефицитами с поражением клеточного и гуморального иммунитета.** В ходе исследования выявлено 9 пациентов с генетически подтвержденным диагнозом тяжелый комбинированный иммунодефицит/комбинированный иммунодефицит, у которых были выявлены мутации в генах *ADA*, *RAG1*, *IL2RG*, *MYSM1*, *FOXN1*, *TTC7A* (табл. 2).

В гене *FOXN1* у 2 пациентов, являющихся родственниками (брат и сестра), обнаружена гетерозиготная LOF мутация p. Pro 465 Arg fs\*82. В статье M. Bosticardo с соавт. [7] описана группа из 47 пациентов со всего мира с гетерозиготными мутациями гена *FOXN1*. Упомянутая в статье замена была обнаружена только у пациентов из Беларуси.

Гетерозиготный компаунд p. Lys 86 Val fs 118 Ter, p. Ala 444 Val в гене *RAG1* выявлен у пациента с более мягким, чем при типичном тяжелом комбинированном иммунодефиците, течением и поздней манифестацией, сопровождавшихся формированием кожных гранул (этот случай описан нами в статье S. O. Sharapova с соавт. [8]). У второго пациента в гене *RAG1* обнаружены две гетерозиготные замены – p. Arg 108 Stop, p. Ala 444 Val. У обоих обследованных в гене *RAG1* выявлена одинаковая гетерозиготная замена – p. Ala 444 Val, которая является характерной для пациентов с диагнозом тяжелый комбинированный иммунодефицит/комбинированный иммунодефицит.

У пациентов с X-сцепленным вариантом тяжелого комбинированного иммунодефицита имели место генетические поломки в гене *IL2RG*.

Т а б л и ц а 2. Результаты генетической диагностики пациентов с тяжелым комбинированным иммунодефицитом/комбинированным иммунодефицитом

T a b l e 2. Results of genetic diagnosis of patients with severe combined immunodeficiency/combined immunodeficiency

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Ж	<i>ADA</i>	het	4	missense	с. 311 C>T	p. Pro104 Leu	rs1452483770	1	0
		het	5	deletion	с. 478+5 del GTAGGA		rs752159265		

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	RAG1	het	2	nonsense	с. 322C>T	p. Arg 108 Stop	rs193922464	1	0
		het	2	missense	с. 1331C>T	p. Ala 444 Val	rs199474685		
М	RAG1	het	2	deletion	с. 256-257 delAA	p. Lys 86 Val fs 118 Ter	rs199474685	1	0
		het	2	missense	с. 1331C>T	p. Ala 444 Val			
М	MYSM1	het	7	nonsense	с. 412C>T	p. Arg 138 Stop	rs866468317		
Ж	TTC7A	het	16	missense	с. 1817 G>A	p. Lys 606 Arg	rs149602485	1	0
		het	17	missense	с. 2014 T>C	p. Ser 672 Pro		0,997	0
Ж	FOXN1	het	7	deletion	с. 1392-1401 del TCCTGGACCC	p. Pro 465 Arg fs*82			
М	FOXN1	het	7	deletion	с. 1392-1401 del TCCTGGACCC	p. Pro 465 Arg fs*82			
М	IL2RG	het	5	nonsense	с. 630 C>T	p. Gln 235 Stop	rs1556330249		
М	IL2RG	het	5	splice	с. 270-15 A>G		rs886039387		

**Генетические нарушения у пациентов с комбинированными иммунодефицитами, ассоциированными с синдромами.** Синдром Вискотта–Олдрича – ПИД, в основе которого лежат генетические нарушения в гене *WAS*, который локализован на X-хромосоме (Xp11.23). Следовательно, все пациенты, которые проходили генетическую диагностику, были мужского пола. У пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича из 8 неродственных семей выявлено 8 мутаций в экзонах 2, 3, 7 и 10 (табл. 3) (данные частично представлены в статье С. О. Шараповой с соавт. [9]). У пациентов обнаружены миссенс-мутации, нонсенс-мутации, инсерции. Миссенс-мутации составили 50 % от всех выявленных мутаций, что согласуется с данными других исследователей [10–12]. На втором месте по частоте встречаемости находились нонсенс-мутации – 37,5 %, на инсерции приходилось 12,5 %. Согласно приведенным в работах [11, 12] данным, на втором и третьем местах по частоте встречаемости находились мутации в сплайс-сайтах и делеции. Мутации p. Gly 322 Stop и p. Ser 320 fs 447 Ter не были описаны ранее в литературе и онлайн-базах данных.

Т а б л и ц а 3. Результаты генетической диагностики пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича

T a b l e 3. Results of genetic diagnosis of patients with Wiskott–Aldrich syndrome

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	WAS	hom	10	nonsense	с. 964 G>T	p. Gly 322 Stop			
М	WAS	hom	3	missense	с. 314 T>C	p. Leu 105 Pro	CM043612	0,999	0
М	WAS	hom	2	missense	с. 229 G>C	p. Asp 77 His	CM043607	1,000	0
М	WAS	hom	2	missense	с. 257 G>A	p. Arg 86 His	rs132630268	1,000	0
М	WAS	hom	10	nonsense	с. 961 C>T	p. Arg 321 Stop	CM951335		
М	WAS	hom	10	insertion	с. 962-963 ins CCAATCTCG	p. Ser 320 fs 447 Ter			
М	WAS	hom	2	missense	с. 156 G>T	p. Gln 52 His	CM020191	1,000	0
М	WAS	hom	7	nonsense	с. 631 C>T	p. Arg 211 Stop	COSM1491012		

В большой группе пациентов с комбинированными иммунодефицитами, ассоциированными с синдромами, можно выделить группу лиц с синдромами хромосомной нестабильности. В нашем исследовании эта группа иммунодефицитов представлена тремя синдромами: синдромом Неймеген, атаксией-телеангиоэктазией и синдромом Блума.

**Синдром Неймеген** – генетически детерминированный иммунодефицит, при котором генетические нарушения выявляются в гене *NBN*, который локализован на 8-й хромосоме (8q21.3). Для всех обследованных нами пациентов с синдромом Неймеген была характерна гомозиготная делеция 5 нуклеотидов в 6 экз. гена *NBN* с. 657-661 del AСAAA, которая в литературе получила название «славянская мутация». До 90 % пациентов из славянской популяции с синдромом Неймеген имеют данную мутацию с «эффектом основателя».

**Атаксия-телеангиоэктазия** – ПИД, причиной которого являются мутации в гене *ATM*, который картирован на 11-й хромосоме (11q22.3). У 13 пациентов диагностирована атаксия-телеангио-

эктазия. Троице пациентам диагноз был выставлен по совокупности одной выявленной мутации без гетерозиготного компаунда в гене *ATM* и клинической картине (табл. 4). Из них у 2 пациентов, являющихся братьями, в гене *ATM* выявлена одна гетерозиготная делеция – с. 4002-4005 del. CTТА, у 1 пациентки – одна гетерозиготная замена p. Ile 1453 Lys fs X36. У остальных 10 пациентов выявлено по две гетерозиготные мутации или одна гомозиготная. Клинический фенотип еще у 1 обследованного, у которого была обнаружена одна гетерозиготная замена 7307+1 G>A, был сходен с атаксией-телеангиоэктазией, но на данный момент диагноз атаксия-телеангиоэктазия этому пациенту не выставлен. У обследованных нами лиц в гене *ATM* выявлены миссенс-мутации, нонсенс-мутации, мутации в сплайс-сайтах и делеции. В гене *ATM* на нонсенс-мутации приходилось 28,57 %, на миссенс-мутации – 28,57, на мутации в сплайс-сайтах – 23,8, на делеции – 19,04 %. Такое же распределение мутаций по типам отмечали в своих работах другие авторы [13–15]. Мутация p. Glu 1978 Ter была обнаружена у 4 пациентов из разных семей, что позволяет сделать предположение о том, что данная мутация может быть характерной для белорусской популяции. Выявленные мутации p. Leu 2312 Ile, p. Asp 1053 Tyr, p. Gly 1672 Ala fs Ter 9, с. 4776+3 A>C не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах данных. Мутация p. Leu 2312 Ile была упомянута нами в статье S. O. Sharapova с соавт. [16].

Т а б л и ц а 4. Результаты генетической диагностики пациентов с атаксией-телеангиоэктазией

T a b l e 4. Results of genetic diagnosis of patients with ataxia-telangiectasia

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	<i>ATM</i>	het/het	28 40	nonsense nonsense	с. 4148C>A с. 5932G>T	p. Ser 1383 Ter, p. Glu 1978 Ter	rs141087784 rs587779852		
Ж	<i>ATM</i>	het/het	40 52	nonsense splicing	с. 5932G>T с. 7630-2 A>C	p. Glu 1978 Ter	rs587779852 rs587779866		
М	<i>ATM</i>	hom	40	nonsense	с. 5932 G > T	p. Glu 1978 Ter	rs587779852		
Ж	<i>ATM</i>	het/het	40 37	nonsense splicing	с. 5932 G>T с. 5497-1 G>A	p. Glu 1978 Ter	rs587779852 rs876660245		
М	<i>ATM</i>	het	27	deletion	с. 4002-4005 del. CTТА	p.1334 His fs 1347 Ter	CD031821		
М	<i>ATM</i>	het	27	deletion	с. 4002-4005 del. CTТА	p.1334 His fs 1347 Ter	CD031821		
Ж	<i>ATM</i>	het/het	13 47	nonsense missense	с. 2115C>G, с. 6934C>A	p. Tyr 705 Stop p. Leu 2312 Ile	rs876659149	0,993	0,075
Ж	<i>ATM</i>	hom	58	missense	с. 8565T>G	p. Ser 2855 Arg	rs780905851	1,000	0
М	<i>ATM</i>	het/het	34 21-22	deletion missense	с. 5015-5018 del GAAG с. 3157 G>T	p. Gly 1672 Ala fs Ter9 p. Asp 1053 Tyr		1,000	0
М	<i>ATM</i>	het/het	54 58	missense splicing	с. 7997 C>A с. 8584+2 T>C	p. Thr 2666Asn	rs730881384 rs730881326	1,000	0
Ж	<i>ATM</i>	het/het	28 30	nonsense, splicing	с. 4148 C>G с. 4776 + 3 A>C	p. Ser 1383 Ter	rs141087784		
Ж	<i>ATM</i>	het	29	deletion	с. 4358-4359 del TA	p. Ile 1453 Lys fs X36	rs1555097650		
М	<i>ATM</i>	het	49	splicing	с. 7307+1G>A		CS052031		
М	<i>ATM</i>	het/het	10 42	deletion missense	с. 1561-1562 del AG с. 6154 G->A	p. Arg 521 fs 564 Ter p. Glu 2052 Lys	rs1374409941 rs202206540	0,994	0,045

*Синдром Ди-Джорджи* – генетически обусловленный иммунодефицит, причиной которого является делеция центрального сегмента длинного плеча 22-й хромосомы. У всех 70 обследованных выявлена делеция длинного плеча 22-й хромосомы – del 22q11.2 (данные частично опубликованы в статье А. Д. Политыко, О. М. Хурс, Т. Лир [5]).

**Генетические нарушения у пациентов с первичными иммунодефицитами с преимущественным дефектом антител. X-сцепленная агаммаглобулинемия** – ПИД, обусловленный наличием патогенных генетических вариантов в гене *ВТК*, который расположен на X-хромосоме (Xq22.1). Генетически подтвержденный диагноз X-сцепленная агаммаглобулинемия был выставлен 16 пациентам. В ходе исследования выявлено 11 различных мутаций (рис. 1) (результаты проведенной генетической диагностики частично опубликованы в статье С. О. Шараровой

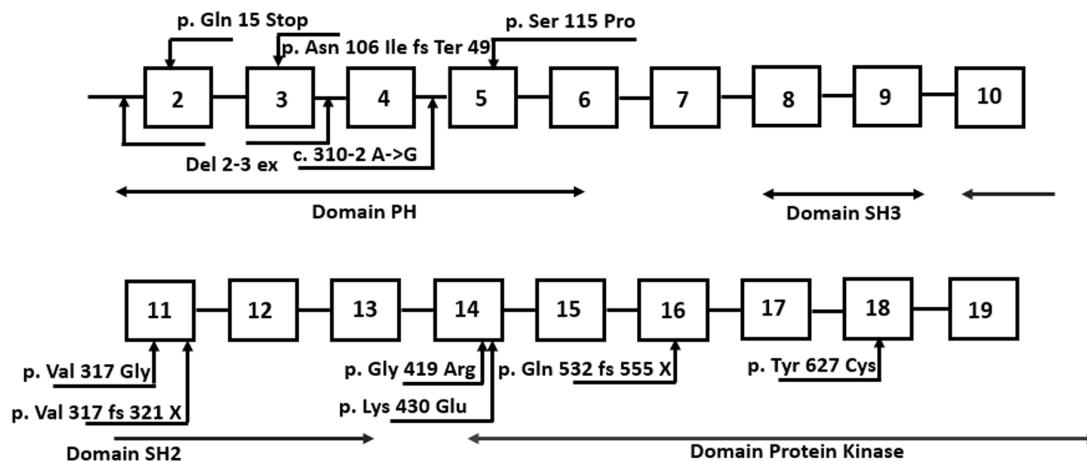


Рис. 1. Результаты генетической диагностики пациентов с X-сцепленной агаммаглобулинемией

Fig.1. Results of genetic diagnosis of patients with X-linked agammaglobulinemia

с соавт. [17]). В гене *BTK* выявлены следующие типы мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации и делеции. Миссенс-мутации в гене *BTK* составили 45,45 %, делеции – 36,36, мутации в сплайс-сайтах – 9,09, нонсенс-мутации – 9,09 % (такое же распределение наблюдали и в исследовании J. Valiaho [18]). Авторы работ [10, 18, 19] отметили, что миссенс-мутации являются наиболее частой формой генетической поломки, на втором месте по частоте встречаемости – делеции. Мутация p. Gln 532 fs 555 Ter обнаружена у сиблингов, а в другой семье у двоих братьев выявлена мутация p. Lys 430 Glu. Мутация p. Ser 115 Pro найдена у братьев-близнецов, а также у 1 пациента из неродственной семьи. Выявленные в гене *BTK* мутации p. Val 317 Gly, p. Val 317 fs 321 X, p. Tyr 627 Cys, p. Asn 106 Ile fs Ter 49, p. Ser 115 Pro не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах данных. Мутации p. Val 317 Gly, p. Val 317 fs 321 X, p. Tyr 627 Cys упомянуты нами в статьях [17, 20].

*Синдром активации фосфоинозитид-3-киназы* – генетически обусловленный иммунодефицит, для которого характерно наличие GOF мутаций в гене *PIK3CD* или LOF мутаций в гене *PIK3R1*. Пациентам с подозрением на наличие синдрома активации фосфоинозитид-3-киназы проведено молекулярно-генетическое исследование гена *PIK3CD* для поиска мутаций p. Asp 334 Lys, p. Glu 525 Ala, p. Glu 1021 Lys, а также исследование гена *PIK3R1* для поиска мутаций в сплайс-сайте +1 11-го экзона. Активирующие миссенс-мутации в гене *PIK3CD* выявлены у всех обследованных нами пациентов, что также соответствует результатам исследований других авторов [21, 22]. У 4 из 5 пациентов выявлена мутация p. Glu 1021 Lys (причем 2 из них являлись сиблингами) и у 1 – патогенная замена p. Glu 525 Ala (табл. 5).

Т а б л и ц а 5. Результаты генетической диагностики пациентов с синдромом активации фосфоинозитид-3-киназы

Table 5. Results of genetic diagnosis of patients with phosphoinositide-3-kinase activation syndrome

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002
М	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	13	missense	c. 1574 A>C	p. Glu 525 Ala	rs587777389	0,889	0,003
Ж	<i>PIK3CD</i>	het	24	missense	c. 3061 G>A	p. Glu 1021 Lys	rs397518423	0,999	0,002

**Генетические нарушения у пациентов с первичными иммунодефицитами, ассоциированными с иммунной дисрегуляцией.** Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром – ПИД, чаще всего развивающийся в результате наличия патогенных генетических вариантов в гене

*FAS*, который картирован на 10-й хромосоме (10q23.31). Пяти пациентам выставлен генетически подтвержденный диагноз аутоиммунный лимфопролиферативный синдром. В группе пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом в гене *FAS* выявлены миссенс-мутации и делеции. У 3 пациентов обнаружены миссенс-мутации, у 2 – делеции. Из 5 выявленных мутаций 4 располагались в 9-м экзоне (табл. 6). У 2 пациентов из неродственных семей выявлена мутация p. Arg 250 Gln. Обнаруженные в гене *FAS* мутации p. Glu 194 fs 215 Ter, p. Asn 264 Asp, p. Asp 228 fs 229 Ter не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах данных.

*Аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией* – ПИД, причиной которого являются патогенные генетические варианты в гене *AIRE*, который расположен на 21-й хромосоме (21q22.3). Диагноз аутоиммунный полигландулярный синдром выставлен 7 пациентам, у 6 пациентов в гене *AIRE* выявлена так называемая «финская мутация» p. Arg 257 Stop, которая часто встречается в финской популяции, а также в популяциях стран Восточной Европы, таких как Россия и Польша (табл. 6). У 2 пациентов из неродственных семей определена мутация p. Cys 322 fs 373 Ter.

Т а б л и ц а 6. Результаты генетической диагностики пациентов с аутоиммунным лимфопролиферативным синдромом, X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом и аутоиммунным полигландулярным синдромом с кандидозом и эктодермальной дистрофией

Table 6. Results of genetic diagnosis of patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome, X-linked lymphoproliferative syndrome and autoimmune polyglandular syndrome with candidiasis and ectodermal dystrophy

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Ж	<i>FAS</i>	het	7	deletion	c. 585 del A	p. Glu 194 fs 215 Ter			
М	<i>FAS</i>	het	9	missense	c. 790 A>G	p. Asn 264 Asp		0,976	0
Ж	<i>FAS</i>	het	9	missense	c. 749 G>A	p. Arg 250 Gln		1,000	0
М	<i>FAS</i>	het	9	deletion	c. 734-739 del TTAAAG	p. Asp 228 fs 229 Ter			
Ж	<i>FAS</i>	het	9	missense	c. 749 G>A	p. Arg 250 Gln			
М	<i>SH2D1A</i>	hom	1	missense	c. 51 G>C	p. Glu 17 Asp		0,999	0
М	<i>SH2D1A</i>	hom	3	deletion	c. 245 dup A	p. Lys 81 fs 103 Ter	D0078:g.62897dupA		
М	<i>XIAP</i>	hom	3	nonsense	c. 955 C>T,	p. Gln 319 Stop			
Ж	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
Ж	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
М	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
Ж	<i>AIRE</i>	hom	6	nonsense	c. 769 C>T	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
Ж	<i>AIRE</i>	het het	6 8	nonsense deletion	c. 769 C>T c. 967-979 del CTGTCCCCTCCGC	p. Arg 257 Stop p. Cys 322 fs 373 Ter	rs121434254 rs386833675		
Ж	<i>AIRE</i>	het het	6 12	nonsense splicing	c. 769 C>T c. 1503 + 1 G>A	p. Arg 257 Stop	rs121434254		
М	<i>AIRE</i>	hom	8	deletion	c. 967-979 del CTGTCCCCTCCGC	p. Cys 322 fs 373 Ter	rs386833675		

*X-сцепленный лимфопролиферативный синдром* – генетически обусловленный иммунодефицит, в основе которого лежат мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP*. Ген *SH2D1A* картирован на X-хромосоме (Xq25), мутации в этом гене приводят к первому типу X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома. Ген *XIAP* расположен также на X-хромосоме (Xq25), мутации в гене *XIAP* приводят к развитию второго типа X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома. Диагноз X-сцепленный лимфопролиферативный синдром установлен 3 пациентам, при этом у 2 из них обнаружены мутации в гене *SH2D1A* и у 1 – мутация в гене *XIAP* (табл. 6). Выявленные в ходе нашего исследования мутации p. Glu 17 Asp, *SH2D1A* p. Asn 82 Lys fs Ter 22, *XIAP* p. Gln 319 Stop в гене *SH2D1A* и c. 1503+1 G>A в гене *AIRE* не были ранее описаны в литературе и онлайн-базах-данных.

*Первичные иммунодефициты с врожденными дефектами числа и/или функций фагоцитов. X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь* – ПИД, который развивается при



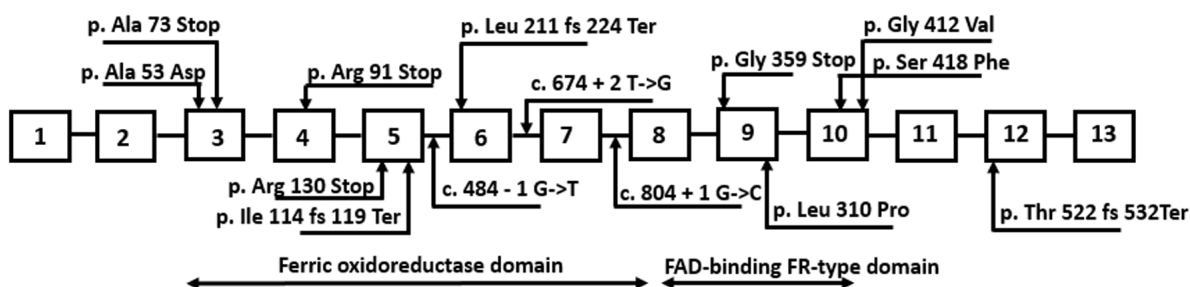


Рис. 2. Результаты генетической диагностики пациентов с X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью

Fig. 2. Results of genetic diagnosis of patients with X-linked chronic granulomatous disease

наличии мутаций в гене *CYBB*, который расположен на X-хромосоме (Xp21.1-p11.4). Диагноз X-сцепленная хроническая гранулематозная болезнь генетически подтвержден у 14 обследованных (рис. 2). У пациентов выявлены миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, мутации в сплайс-сайтах. В группе пациентов с X-сцепленной хронической гранулематозной болезнью наиболее часто встречающимися в гене *CYBB* были миссенс-мутации – 42,85 % (такой же тип мутации преобладал в исследованиях ряда авторов [10, 23, 24]). Нонсенс-мутации составили 21,4 %, делеции – 21,4 % (такое же распределение мутаций отмечается и в исследовании М. Vihinen с соавт. [10]). На долю мутаций в сплайс-сайтах приходилось 14,28 %. В работе D. Roos с соавт. [24] отмечено, что делеции составляют наибольшую часть встречающихся мутаций. Выявленные нами в гене *CYBB* мутации p. Gly 359 Stop, p. Leu 211 fs 224 Ter, p. Ser 418 Phe, c. 674+2T>G, p. Ile 114 fs 119 Ter, p. Thr 522 fs 532 Ter, p. Gly 412 Val, c. 484-1 G>T ранее не были описаны в литературе и онлайн-базах данных.

**Врожденная нейтропения** – генетически обусловленный иммунодефицит, который развивается в результате мутаций в целой группе генов: *ELANE*, *HAX1*, *VPS45*, *G6PC3* и др. Пациентам с диагнозом врожденная нейтропения проведено генетическое исследование гена *ELANE*, который картирован на 19-й хромосоме (19p13.3). Генетически подтвержденный диагноз врожденная нейтропения выставлен 5 пациентам. У 4 из 5 обследованных выявлены миссенс-мутации в гене *ELANE*, при этом у каждого пациента определена уникальная мутация (табл. 7). Выявленная в гене *ELANE* мутация p. Ala 57 fs не была ранее описана в литературе и онлайн-базах данных.

Т а б л и ц а 7. Результаты генетической диагностики пациентов с врожденной нейтропенией

Table 7. Results of genetic diagnosis of patients with congenital neutropenia

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
М	<i>ELANE</i>	het	5	missense	c. 573 G>T	p. Arg 191 Ser	CM 098899	0,038	0,269
Ж	<i>ELANE</i>	het	5	missense	c. 455 T>C,	p. Leu 152 Pro		1,000	0,050
М	<i>ELANE</i>	het	3	missense	c. 169 G>A,	p. Ala 57 Thr		1,000	0,002
М	<i>ELANE</i>	het	4	missense	c. 254 G>A	p. Gly 85 Glu		1,000	0,039
М	<i>ELANE</i>	het	3	deletion	c. 169-171 del GCC	p. Ala 57 fs			

**Редко встречающиеся первичные иммунодефициты.** Данные о пациентах с редко встречающимися в Республике Беларусь ПИД представлены в табл. 8.

**Гипер-IgM-синдром** – ПИД, который сопровождается повышением уровня IgM в сыворотке крови и может наследоваться как X-сцеплено, так и аутосомно-рецессивно. У одного пациента с диагнозом гипер-IgM-синдром обнаружена одна миссенс-мутация в гене *CD40LG* p. Gly 144 Arg. Генетические дефекты в гене *CD40LG* характерны для X-сцепленного варианта заболевания. У другого пациента выявлена одна гомозиготная миссенс-мутация в гене *AICDA* p. Cys 87 Arg. Мутации в гене *AICDA* ассоциированы с аутосомно-рецессивным вариантом данного синдрома.

*Первичный иммунодефицит с мутацией в гене LRBA*, расположенном на 14-й хромосоме (4q31.3), относится к группе иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией. В гене *LRBA* выявлена гомозиготная замена р. Ser 921 Stop у 2 сиблингов (этот случай описан в статье S. O. Shararova и соавт. [25]).

*Первичный иммунодефицит с GOF мутацией в гене STAT3* относится к группе иммунодефицитов с иммунной дисрегуляцией. Ген *STAT3* картирован на 17-й хромосоме (17q21.2). В нашем исследовании у 3 пациентов выявлены GOF мутации в гене *STAT3*.

*Гипер-IgE-синдром* – ПИД, для которого характерно повышение уровня IgE в сыворотке крови, этот иммунодефицит может наследоваться аутосомно-доминантно при LOF мутациях в гене *STAT3* или аутосомно-рецессивно при мутациях в гене *TYK2* или *DOCK8*. У пациента с диагнозом гипер-IgE-синдром выявлена *STAT3* (LOF) мутация р. Ser 560 fs770 Ter.

*Общая переменная иммунная недостаточность* – ПИД, в основе которого лежат генетические дефекты в большом количестве генов: *TAC1*, *ICOS*, *BAFF-R*, *CD19*, *NFKB1*, *NFKB2* и др. В нашем исследовании у 3 пациентов были выявлены мутации в генах *TAC1*, *NFKB1*, *NFKB2*.

*Синдром Блума* – аутосомно-рецессивный ПИД, развивающийся в результате мутаций в гене *BLM*, который картирован на 15-й хромосоме (15q26.1). У 3 пациентов с синдромом Блума обнаружена гетерозиготная мутация р. Gln 548 Ter в гене *BLM*, причем 2 из них являлись родственниками.

*Семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз* – ПИД, развивающийся в результате мутаций, возникающих в группе генов – *PRF1*, *UNC13D*, *STX11*, *STXBP2* и др. У 2 пациентов с диагнозом семейный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз в гене *UNC13D* выявлена делеция р. Arg 782 Ser fs Ter 12.

*Гипер-IgD-синдром* – генетически обусловленное иммунодефицитное состояние, причиной которого являются мутации в гене *MVK*, который картирован на 12-й хромосоме (12q24.11). У пациентки с гипер-IgD-синдромом выявлены гетерозиготные мутации р. Ile 268 Thr и р. Val 377 Ile в гене *MVK*.

*STING-ассоциированная васкулопатия* – ПИД, вызванный мутациями в гене *TMEM173*, расположенном на 5-й хромосоме (5q31.2). У пациента с диагнозом *STING*-ассоциированная васкулопатия обнаружена гетерозиготная мутация р. Val 155 Met в гене *TMEM173*.

Выявленные нами мутации *STAT3* (LOF) р. Ser 560 fs 770 Ter, *CD40LG* р. Gly 144 Arg, *LRBA* р. Ser 921 Stop, *STAT3* (GOF) р. Leu 260 Pro, *STAT1* р. Glu 169 Ala не были описаны ранее в литературе и онлайн-базах данных.

Т а б л и ц а 8. Генетическая характеристика пациентов с редко встречающимися иммунодефицитами

Table 8. Genetic characteristics of patients with rare immunodeficiencies

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами (гипер-IgE-синдром)									
М	<i>STAT3</i> (LOF)	het	19	deletion	с. 1682-1684 del TCT	р. Ser 560 fs770 Ter			
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами (гипер-IgM-синдром)									
М	<i>CD40LG</i>	hom	5	missense	с.430 G>A	р. Gly 144 Arg		0,807	0,003
Первичные иммунодефициты с преимущественным дефектом антител (гипер-IgM-синдром)									
М	<i>AICDA</i>	hom	3	missense	с. 259T>C	р. Cys 87 Arg	rs762590894	1,000	0
Первичные иммунодефициты с иммунной дисрегуляцией									
М	<i>LRBA</i>	hom	22	nonsense	с. 2762G>T	р. Ser 921 Stop			
Ж	<i>LRBA</i>	hom	22	nonsense	с. 2762G>T	р. Ser 921 Stop			
М	<i>STAT3</i> (GOF)	het	6	missense	с. 498 G>C	р. Gly 166 Asp	rs1555568530	0,895	0
Ж	<i>STAT3</i> (GOF)	het	5	missense	с. 454 C>T	р. Arg152 Trp	rs869312890	0,996	0
М	<i>STAT3</i> (GOF)	het	8	missense	с. 779 T>C	р. Leu 260 Pro		1,000	0

Пол	Ген	Генотип	Экзон	Тип мутации	Запись мутации по CDS	Запись мутации по белку	dbSNP ID	PolyPhen2	Sift
Первичные иммунодефициты с дефектами врожденного иммунитета									
Ж	<i>STAT1</i>	het	7	missense	c. 506 A>C	p. Glu 169 Ala		0,973	0,034
Аутовоспалительные синдромы									
Ж	<i>TMEM173</i>	het	5	missense	c. 463 G>A	p. Val 155 Met	rs587777610	1,00	0
Ж	<i>MVK</i>	het	9	missense	c. 803 T>C	p. Ile 268 Thr	rs104895304	0,998	0,03
		het	11	missense	c. 1129 G>A	p. Val 377 Ile	rs28934897	0,331	0,22
Комбинированные иммунодефициты, ассоциированные с синдромами (синдром Блума)									
М	<i>BLM</i>	het	7	nonsense	c. 1642 C>T	p. Gln 548 Ter	rs200389141		
М	<i>BLM</i>	het	7	nonsense	c. 1642 C>T	p. Gln 548 Ter	rs200389141		
М	<i>BLM</i>	het	7	nonsense	c. 1642 C>T	p. Gln 548 Ter	rs200389141		
Ж	<i>UNC13D</i>	hom	24	deletion	c. 2346-2349 del GGAG	p. Arg 782 Ser fs Ter 12	rs764196809		
М	<i>UNC13D</i>	het	24	deletion	c. 2346-2349 del GGAG	p. Arg 782 Ser fs Ter 12	rs764196809		
Ж	<i>NFKB1</i>	het	6	missense	c. 274 G>T	p. Gly 91 Val		1,00	0,001
Ж	<i>NFKB2</i>	het	22	nonsense	c. 2557C>T	p. Arg 853 Stop	rs397514332		
Ж	<i>TAC1</i>	het	3	nonsense	c. 431 C>G	p. Ser 144 Stop	rs104894650		
		het	4	missense	c. 577 T>C	p. Cys 193 Arg	rs764125338	0,539	0,3

**Характеристика мутаций, не описанных ранее в литературе и онлайн-базах данных. Миссенс-мутации.** Все не описанные ранее в литературе и онлайн-базах данных миссенс-мутации проанализированы с применением программ-предикторов патогенности PolyPhen2 и Sift. Все мутации соответствовали критерию патогенности.

Мутация p. Gly 144 Arg в гене *CD40LG* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота больше по размерам и более гидрофобна, чем аминокислота дикого типа. Аминокислотный остаток дикого типа имеет нейтральный заряд, в то время как мутантный аминокислотный остаток имеет положительный заряд. Глицин – наиболее гибкая аминокислота, для которой характерно образование особых торсионных углов, вследствие чего замена глицина на другую аминокислоту отразится на конформации белка, что в свою очередь приведет к изменению его функциональной активности. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка, и контактирует с доменом, который также важен для правильного функционирования белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить функциональную активность белка.

Мутация p. Glu 169 Ala в гене *STAT1* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток меньше по размерам и более гидрофобен, чем аминокислотный остаток дикого типа. Уменьшение размеров аминокислотного остатка может привести к потере внешних взаимодействий. Аминокислота дикого типа имеет отрицательный заряд, а мутантный аминокислотный остаток имеет нейтральный заряд. Изменение заряда аминокислоты может нарушить взаимодействия с другими молекулами. Мутантный остаток находится в домене, который важен для функциональной активности белка. Остаток расположен на поверхности белка, при этом не установлено, что аминокислотный остаток находится в контакте с другими доменами. Возможно, контакты с другими молекулами или доменами нарушены в результате мутации.

Мутация p. Gly 412 Val в гене *CYBB* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток больше по размерам и более гидрофобен, чем аминокислотный остаток дикого типа. Аминокислота дикого типа (глицин) – наиболее гибкая из всех аминокислот, что необходимо для функциональной активности белка. Торсионные углы, образуемые этим аминокислотным остатком дикого типа, необычны, а мутация в этой позиции может привести к изменению конформации белка и его функциональной активности. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка, и контактирует с доменом, который также важен для правильного функционирования белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить функциональную активность белка.

Мутация p. Ser 418 Phe в гене *CYBB* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота больше по размерам и более гидрофобна, чем аминокислота дикого типа. Разница в размерах между аминокислотой дикого типа и мутантной аминокислотой приводит к тому, что последняя находится в неправильном положении и не может образовать ту же водородную связь, что аминокислота дикого типа. Остаток дикого типа находится на поверхности белка, а мутация этого остатка может нарушать взаимодействие с другими молекулами или другими частями белка. Разница в гидрофобности будет влиять на образование водородной связи. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка, и взаимодействует с другим доменом. Вполне возможно, что взаимодействие между этими доменами важно для правильного функционирования белка. Мутация может влиять на это взаимодействие, а следовательно, и на функцию белка.

Мутация p. Glu 17 Asp в гене *SH2DIA* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота меньше по размерам, чем аминокислота дикого типа. Мутантный аминокислотный остаток может быть слишком маленьким, чтобы создать мультимерные контакты. Разница в размерах между аминокислотой дикого типа и мутантной аминокислотой приводит к тому, что мутантный аминокислотный остаток находится в неправильном положении, чтобы образовать ту же водородную связь, что и исходный аминокислотный остаток дикого типа. Мутантная аминокислота расположена в SH2 домене, который необходим для взаимодействия с другими молекулами, и находится в контакте с доменом, который также важен для связывания с другими молекулами. Мутация может нарушать взаимодействие между этими двумя доменами и, как следствие, влиять на функцию белка.

Мутация p. Asn 264 Asp в гене *FAS* приводит к изменениям в структуре белка. Аминокислота дикого типа имеет нейтральный заряд, в то время как заряд мутантной аминокислоты отрицательный. Мутация локализована в эффекторном домене и может нарушить функцию этого домена и, как следствие, влиять на функцию белка.

Мутация p. Asp 1053 Tyr в гене *ATM* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота больше по размерам, чем аминокислота дикого типа. Кроме того, мутантная аминокислота более гидрофобна и имеет отрицательный заряд, в то время как аминокислота дикого типа менее гидрофобна и имеет нейтральный заряд. Изменение заряда аминокислоты на нейтральный может привести к ослаблению связи аминокислоты с другими молекулами и другими аминокислотными остатками. Замена аминокислоты в этом положении на более гидрофобную оказывает влияние на образование водородных связей. Данная мутация может привести к потере водородных связей и/или к нарушению правильного сворачивания белка. Мутантная аминокислота находится в домене, который важен для функциональной активности белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить функциональную активность белка.

В случае замены p. Leu 2312 Ile в гене *ATM* мутантный аминокислотный остаток находится в домене, который важен для функциональной активности белка. Наличие мутантной аминокислоты может нарушить его функциональную активность. При использовании баз-данных и веб-сервисов не выявлено различий в свойствах аминокислот.

Мутация p. Val 317 Gly в гене *ВТК* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантная аминокислота меньше по размерам, чем аминокислота дикого типа, что приводит к образованию пустого места в ядре белка. Аминокислота дикого типа более гидрофобна. Уменьшение гидрофобности аминокислоты в этом положении приводит к потере гидрофобных взаимодействий в белке. Сама по себе аминокислота глицин очень гибкая и может нарушать необходимую жесткость белка в этом положении. Мутантная аминокислота расположена в SH2 домене и находится рядом с консервативной последовательностью.

Мутация p. Tyr 627 Cys в гене *ВТК* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток меньше и более гидрофобный, чем остаток аминокислоты дикого типа. Мутация располагается в киназном домене, который важен для функциональной активности белка и контактирует с другим доменом, который также важен для полноценного функционирования белка. Взаимодействие между этими доменами может быть нарушено из-за наличия данной мутации, которая в итоге может влиять на функцию белка.

Мутация р. Ser 115 Pro в гене *BTK* приводит к изменениям в структуре белка. Мутантный аминокислотный остаток больше по размерам и более гидрофобный, чем остаток аминокислоты дикого типа. Так как аминокислота дикого типа расположена в ядре белка, то мутантная аминокислота с ее свойствами может нарушить структуру ядра белка. Эта мутация может привести к потере водородных связей в ядре белка и в результате нарушит правильное сворачивание белка. Мутация располагается в РН домене, который важен для функциональной активности белка.

*Мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания.* Делеции и инсерции, выявленные нами в целой группе генов, ассоциированных с первичными иммунодефицитами (*FOXN1* р. Pro 465 Arg fs\*82, *WAS* р. Ser 320 fs 447 Ter, *ATM* р. Gly 1672 Ala fs Ter 9, *BTK* р. Val 317 fs 321 X, *BTK* р. Asn 106 Ile fs Ter 49, *FAS* р. Glu 194 fs 215 Ter, *FAS* р. Asp 228 fs 229 Ter, *SH2DIA* р. Asn 82 Lys fs Ter 22, *CYBB* р. Leu 211 fs 224 Ter, *CYBB* р. Ile 114 fs 119 Ter, *CYBB* р. Thr 522 fs 532 Ter, *ELANE* р. Ala 57 fs, *STAT3* (LOF) р. Ser 560 fs 770 Ter) приводят к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, что в итоге приводит к синтезу укороченного белка.

*Нонсенс-мутации.* Выявленные нами нонсенс-мутации *WAS* р. Gly 322 Stop, *XIAP* р. Gln 319 Stop, *CYBB* р. Gly 359 Stop, *LRBA* р. Ser 921 Stop приводят к преждевременному образованию стоп-кодона и блоку синтеза полноразмерного белка, что непосредственно отражается на функциональной активности белка.

*Мутации в сайтах сплайсинга.* Выявленные нами мутации в сайтах сплайсинга *ATM* с. 4776+3 A>C, *AIRE* с. 1503+1 G>A, *CYBB* с. 674+2T>G, *CYBB* с. 484-1 G>T располагаются в тех позициях, мутации в которых, вероятно, негативно влияют на сплайсинг.

**Заключение.** Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитов в силу гетерогенности этой группы заболеваний необходима для верификации диагноза. Так, в нашем исследовании определено 25 нозологий. У обследованных нами пациентов с различными видами первичных иммунодефицитов преобладали миссенс-мутации. Последние приводят к изменению последовательности аминокислот в белке, что в свою очередь может приводить к изменению структуры белка и его функциональной активности. Только для группы пациентов с диагнозом синдром Неймеген была характерна гомозиготная делеция. Для лиц с диагнозом аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидозом и эктодермальной дистрофией характерными оказались нонсенс-мутации, а у пациентов с диагнозом атаксия-телеангиоэктазия с одинаковой частотой встречались миссенс-мутации и нонсенс-мутации. Нами выявлено 32 новые, ранее не описанные в литературе и онлайн-базах данных мутации. Среди них преобладали мутации, представляющие собой делеции и инсерции ( $n = 13$ ), на втором месте находились миссенс-мутации ( $n = 11$ ). Делеции и инсерции приводят к сдвигу рамки считывания, что в свою очередь приводит к синтезу укороченного белка, который функционирует неполноценно.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список использованных источников

1. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity / C. Picard [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2018. – Vol. 38, N 1. – P. 96–128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
2. Ensembl genome browser 95 [Electronic resource]. – Mode of access : <http://www.ensembl.org/index.html>. – Date of access : 03.12.2019.
3. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces / H. Venselaar [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2010. – Vol. 11, N 1. – Art. 548. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-548>
4. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) / О. П. Рыжкова [и др.] // Мед. генетика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 3–23.
5. Политыко, А. Д. Геномные болезни человека. Анализ локуса 22q11 / А. Д. Политыко, О. М. Хурс, Т. Лир // Молек. и прикл. генетика. – 2009. – Т. 10. – С. 80–88.
6. Исследование компонентов системы комплемента в дифференциальной диагностике врожденного (наследственного) ангионевротического отека / И. Е. Гурьянова [и др.] // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 553–564.

7. Heterozygous FOXP1 variants cause low TRECs and severe T cell lymphopenia, revealing a crucial role of FOXP1 in supporting early thymopoiesis / M. Bosticardo [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2019. – Vol. 105, N 3. – P. 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.014>
8. Late-onset combined immune deficiency associated to skin granuloma due to heterozygous compound mutations in *RAG1* gene in a 14 years old male / S. O. Sharapova [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2013. – Vol. 74, N 1. – P. 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.10.010>
9. Генотип-фенотипическая характеристика пациентов с синдромом Вискотт-Олдрич / С. О. Шаропова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2011. – № 2. – С. 95–97.
10. Primary immunodeficiency mutation databases / M. Vihnen [et al.] // *Adv. Genet.* – 2001. – Vol. 43. – P. 103–108. [https://doi.org/10.1016/s0065-2660\(01\)43005-7](https://doi.org/10.1016/s0065-2660(01)43005-7)
11. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation / Y. Jin [et al.] // *Blood.* – 2004. – Vol. 104, N 13. – P. 4010–4019. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1592>
12. Thrasher, A. J. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS) / A. J. Thrasher // *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2009. – Vol. 2009, N 1. – P. 132–138. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.132>
13. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects / C. Campbell [et al.] // *Hum. Mutat.* – 2003. – Vol. 21, N 1. – P. 80–85. <https://doi.org/10.1002/humu.10156>
14. Perlman, S. Ataxia-Telangiectasia: diagnosis and treatment / S. Perlman, S. Becker-Catania, A. R. Gatti // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 2003. – Vol. 10, N 3. – P. 173–182. [https://doi.org/10.1016/s1071-9091\(03\)00026-3](https://doi.org/10.1016/s1071-9091(03)00026-3)
15. Chun, H. H. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype / H. H. Chun, R. A. Gatti // *DNA Repair (Amst.)*. – 2004. – Vol. 3, N 8–9. – P. 1187–1196. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.04.010>
16. Novel biallelic ATM mutations coexist with a mosaic form of triple X syndrome in an 11-year-old girl at remission after T cell acute leukemia / S. O. Sharapova [et al.] // *Immunogenetics.* – 2018. – Vol. 70, N 9. – P. 613–617. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1056-4>
17. Иммунологический статус детей с врожденной агаммаглобулинемией / С. О. Шаропова [и др.] // *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2013. – № 2. – С. 19–29.
18. Valiaho, J. BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia / J. Valiaho, E. Smith, M. Vihinen // *Hum. Mutat.* – 2006. – Vol. 27, N 12. – P. 1209–1217. <https://doi.org/10.1002/humu.20410>
19. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia / E. Lopez-Grandos [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116, N 3. – P. 690–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.043>
20. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe A cohort study / B. Toth [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2009. – Vol. 46, N 10. – P. 2140–2146. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.03.012>
21. Michalovich, D. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy / D. Michalovich, S. Nejentsev // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. 369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00369>
22. PI3K $\delta$  and primary immunodeficiencies / C. Lucas [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16, N 11. – P. 702–714. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.93>
23. CYBB mutation analysis in X-linked chronic granulomatous disease / O. Jirapongsananuruk [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 104, N 1. – P. 73–76. <https://doi.org/10.1006/clim.2002.5230>
24. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update) / D. Roos [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2010. – Vol. 45, N 3. – P. 246–265. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.07.012>
25. Novel LRBA mutation and possible germinal mosaicism in a Slavic family / S. O. Sharapova [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 38, N 4. – P. 471–474. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0515-x>

## References

1. Picard C., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Bousfina A., Casanova J. L., Chatila T. [et al.]. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Journal of Clinical Immunology*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 96–128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
2. *Ensembl genome browser 95*. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed 03.12.2019).
3. Venselaar H., Te Beek T. A. H., Kuipers R. K. P., Hekkelman M. L., Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC Bioinformatics*, 2010, vol. 11, no. 1, art. 548. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-548>
4. Ryzhkova O. P., Kardymon O. L., Prokhorchuk E. B., Kononov F. A., Maslennikov A. B., Stepanov V. A. [et al.]. Guidance on the interpretation of human DNA sequence data obtained by mass parallel sequencing (MPS) methods (2018 edition, version 2). *Meditsinskaya genetika = Medical genetics*, 2019, vol. 18, no. 2, pp. 3–23 (in Russian).
5. Polityko A. D., Khurs O. M., Lir T. Human genomic diseases. Locus analysis 22q11. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika = Molecular and applied genetics*, 2009, vol. 10, pp. 80–88 (in Russian).
6. Gur'yanova I. E., Korosteleva L. B., Polyakova E. A., Pugacheva V. V., Ermilova T. I., Skopovets E. Ya., Lyubushkin A. V., Zharankova Yu. S., Aleshkevich S. N., Belevtsev M. V. Study of the components of the complement system in differential diagnostics of congenital (hereditary) angioedema. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa = Laboratory diagnostics. Eastern Europe*, 2019, vol. 8, no. 4, pp. 553–563 (in Russian).

7. Bosticardo M., Yamazaki Y., Cowan J., Giardino G., Corsino C., Scalia G. [et al.]. Heterozygous FOXP1 variants cause low TRECs and severe T cell lymphopenia, revealing a crucial role of FOXP1 in supporting early thymopoiesis. *American Journal of Human Genetics*, 2019, vol. 105, no. 3, pp. 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.07.014>
8. Sharapova S. O., Migas A., Guryanova I., Aleshkevich S., Kletski S., Durandy A., Belevtsev M. Late-onset combined immune deficiency associated to skin granuloma due to heterozygous compound mutations in *RAG1* gene in a 14 years old male. *Human Immunology*, 2013, vol. 74, no. 1, pp. 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.10.010>
9. Sharapova S. O., Migas A. A., Uglova T. A., Byshneva L. N., Belevtsev M. V. Genotype-phenotypic characteristics of patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of health and ecology*, 2011, no. 2, pp. 95–97 (in Russian).
10. Vihinen M., Arredondo-Vega F. X., Casanova J. L., Etzioni A., Giliani S., Hammarstrom L. [et al.]. Primary immunodeficiency mutation databases. *Advances in Genetics*, 2001, vol. 43, pp. 103–108. [https://doi.org/10.1016/s0065-2660\(01\)43005-7](https://doi.org/10.1016/s0065-2660(01)43005-7)
11. Jin Y., Mazza C., Christie J. R., Giliani S., Fiorini M., Mella P. [et al.]. Mutations of the Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood*, 2004, vol. 104, pp. 4010–4019. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1592>
12. Thrasher A. J. New insights into the biology of Wiskott-Aldrich syndrome (WAS). *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2009, vol. 2009, no. 1, pp. 132–138. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.132>
13. Campbell C., Mitui M., Eng L., Coutinho G., Thorstenson Y., Gatti R. A. ATM mutations on distinct SNP and STR haplotypes in ataxia-telangiectasia patients of differing ethnicities reveal ancestral founder effects. *Human Mutation*, 2003, vol. 21, no. 1, pp. 80–85. <https://doi.org/10.1002/humu.10156>
14. Perlman S., Becker-Catania S., Gatti R. A. Ataxia-Telangiectasia: diagnosis and treatment. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2003, vol. 10, no. 3, pp. 173–182. [https://doi.org/10.1016/s1071-9091\(03\)00026-3](https://doi.org/10.1016/s1071-9091(03)00026-3)
15. Chun H. H., Gatti R. A. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair*, 2004, vol. 13, no. 8–9, pp. 1187–1196. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.04.010>
16. Sharapova S. O., Valochnik A. V., Guryanova I. E., Sakovich I. S., Aleinikova O. V. Novel biallelic ATM mutations coexist with a mosaic form of triple X syndrome in an 11-year-old girl at remission after T cell acute leukemia. *Immunogenetics*, 2018, vol. 70, no. 9, pp. 613–617. <https://doi.org/10.1007/s00251-018-1056-4>
17. Sharapova S. O., Pashchenko O. E., Migas A. A., Gur'yanova I. E., Kondratenko I. V., Belevtsev M. V., Aleinikova O. V. Immunological status of children with congenital agammaglobulinemia. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2013, no. 2, pp. 19–29 (in Russian).
18. Valiaho J., Smith C. I., Vihinen M. BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia. *Human Mutation*, 2006, vol. 27, no. 12, pp. 1209–1217. <https://doi.org/10.1002/humu.20410>
19. Lopez-Granados E., Perez de Diego R., Ferreira Cerdan A., Fontan Casariego G., Garcia Rodriguez M. C. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, vol. 116, no. 3, pp. 690–697. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.04.043>
20. Toth B., Volokha A., Mihas A., Pac M., Bernatowska E., Kondratenko I. [et al.]. Genetic and demographic features of X-linked agammaglobulinemia in Eastern and Central Europe A cohort study. *Molecular Immunology*, 2009, vol. 46, no. 10, pp. 2140–2146. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.03.012>
21. Michalovich D., Nejentsev S. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy. *Frontiers in Immunology*, 2018, vol. 9, art. 369. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00369>
22. Lucas C. L., Chandra A., Nejentsev S., Condliffe A. M., Okkenhaug K. PI3K $\delta$  and primary immunodeficiencies. *Nature Reviews. Immunology*, 2016, vol. 16, no. 11, pp. 702–714. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.93>
23. Jirapongsananuruk O., Niemela J. E., Malech H. L., Fleisher T. A. CYBB mutation analysis in X-linked chronic granulomatous disease. *Clinical Immunology*, 2002, vol. 104, no. 1, pp. 73–76. <https://doi.org/10.1006/clim.2002.5230>
24. Roos D., Kuhns D. B., Maddalena A., Roesler J., Lopez J. A., Ariga T. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (third update). *Blood Cells, Molecules and Diseases*, 2010, vol. 45, no. 3, pp. 246–265. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.07.012>
25. Sharapova S. O., Haapaniemi E., Sakovich I. S., Rojas J., Gamez-Diaz L., Mareika Y. E. [et al.]. Novel LRBA mutation and possible germinal mosaicism in a Slavic family. *Journal of Clinical Immunology*, 2018, vol. 38, no. 4, pp. 471–474. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0515-x>

### Информация об авторах

*Белевцев Михаил Владимирович* – канд. биол. наук, доцент, зам. директора по науке. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: belevtsev\_m@mail.ru

*Пугачева Валерия Викторовна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: V\_V\_Pugacheva@mail.ru

### Information about the authors

*Mikhail V. Belevtsev* – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Head of Research Department. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: belevtcev\_m@mail.ru

*Valeria V. Pugacheva* – Junior researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: V\_V\_Pugacheva@mail.ru

*Гурьянова Ирина Евгеньевна* – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: guryanovairina1985@gmail.com

*Полякова Екатерина Александровна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: polyakovakat86@gmail.com

*Мигас Александр Александрович* – ст. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: alexandr.migas@gmail.com

*Хурс Ольга Михайловна* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ул. Орловская, 66, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: khurs\_om@inbox.ru

*Шарапова Светлана Олеговна* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: sharapovasv@gmail.com

*Сакович Инга Сергеевна* – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: inga.sakovich@mail.ru

*Алешкевич Светлана Николаевна* – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: Aleshkevich\_s@mail.ru

*Жаранкова Юлия Сергеевна* – врач-иммунолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: marukovich85@mail.ru

*Углова Татьяна Алексеевна* – канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, доцент. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: druglova@mail.ru

*Алейникова Ольга Витальевна* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru

*Irina E. Guryanova* – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: guryanovairina1985@gmail.com

*Ekaterina A. Polyakova* – Junior researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: polyakovakat86@gmail.com

*Aleksandr A. Migas* – Senior researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: alexandr.migas@gmail.com

*Olga M. Khurs* – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Republican Scientific and Practical Center “Mother and child” (66, Orlovskaya Str., 223053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: khurs\_om@inbox.ru

*Svetlana O. Sharapova* – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: sharapovasv@gmail.com

*Inga S. Sakovich* – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology 43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: inga.sakovich@mail.ru

*Svetlana N. Aleshkevich* – Hematologist. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: Aleshkevich\_s@mail.ru

*Yulia S. Zharankova* – Immunologist. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: marukovich85@mail.ru

*Tatyana A. Uglova* – Ph. D. (Med.), Leading researcher, Assistant Professor. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: druglova@mail.ru

*Olga V. Aleinikova* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Chief researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru