



Е.Я. ГРЕЧАНИНА

АВТОРЫ:

Е.Я. ГРЕЧАНИНА - директор Украинского института клинической генетики Харьковского Национального медицинского университета (ХНМУ), генеральный директор Харьковского специализированного медико-генетического центра (ХСНГЦ), зав. кафедрой медицинской генетики ХНМУ, член-корр. НАМН Украины, докт. мед. наук, проф.

Ю.Б. ГРЕЧАНИНА - директор ХСНГЦ, доцент кафедры медицинской генетики ХНМУ, докт. мед. наук, доцент

Р.А. МОИСЕЕНКО - Первый заместитель Министра здравоохранения Украины, канд. мед. наук, доцент

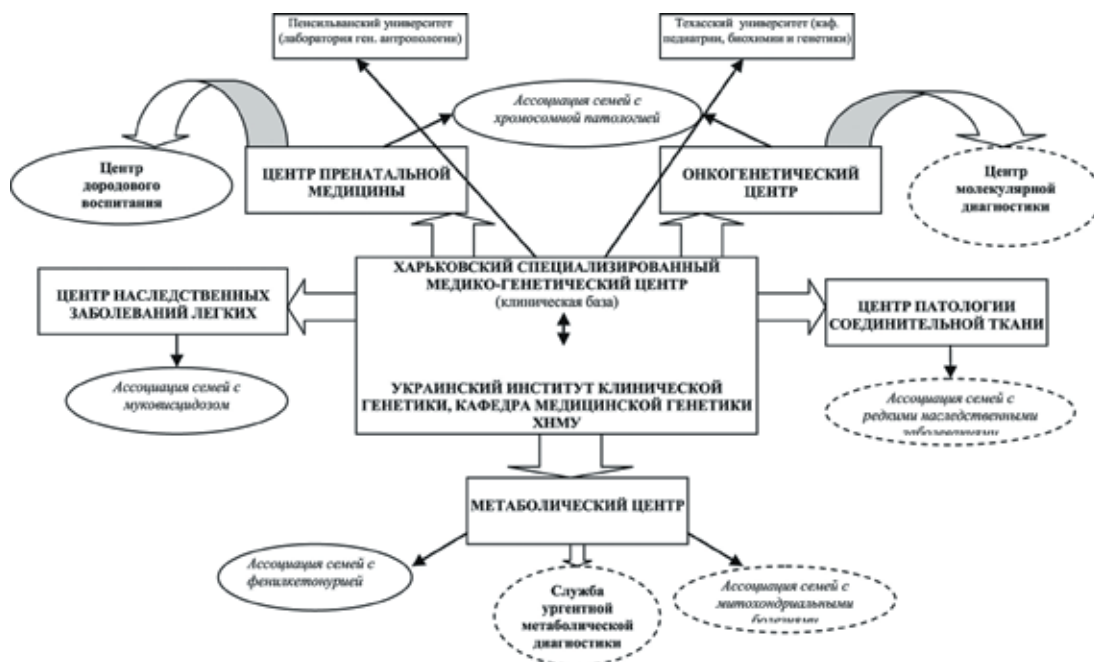
Объединение «Генетика» - как научная и клиническая база современной клинической генетики

Бурное развитие молекулярной медицины показало жизненную необходимость соединения фундаментальных и прикладных знаний для дальнейшего эффективного развития диагностики, лечения и предупреждения наследственной патологии. Стратегия развития клинической генетики в Харькове, разработанная 20 лет тому назад в 10 проектах, предопределяла монолитное соединение лечебной, учебной, научной и организационно-методической

работы в едином учреждении и едином коллективе. Истекший период деятельности, основным итогом которого стала интеграция медицины и генетики, позволяет обсудить эффективность работы такого объединения.

Объединение создано в 1984 году, когда был организован Межобластной медико-генетический центр. В настоящее время в состав Объединения «Медицинская генетика» входят:

Рис. 1. Лечебно-учебное, научное, организационно-методическое объединение «Медицинская генетика» (состояние на 2012г.)



- Харьковский специализированный медико-генетический центр с 5-ю профильными центрами;

- кафедра медицинской генетики ХНМУ;
- Украинский институт клинической генетики ХНМУ;

- Ассоциации специалистов и семей, имеющих детей с наследственной патологией.

Объединение «Медицинская генетика» обеспечивает интеграцию медицины и генетики в регионе за счет службы консультантов-генетиков в 15 детских стационарах и поликлиниках, а также в 24 районных больницах.

Такая структура Объединения способствовала формированию клинических генетиков, выступающих в нескольких ипостасях – врача, педагога, организатора.



Рис. 2. Клинический разбор больных

География больных, которые прошли обследование в ХСМГЦ, прямым образом связана с преподавательской деятельностью кафедры медицинской ге-



Рис. 3. Заседание родительских ассоциаций

нетики и ультразвуковой диагностики в 1989-2000 гг. Сотрудники кафедры выезжали во все города Украины на месячные циклы усовершенствования врачей по генетике, консультировали больных и тем формировали поток направленных.



Рис. 4. География больных, которые прошли обследование в ХСМГЦ

Специализированный медико-генетический центр имеет индивидуальную структуру (рис. 5) и штатное расписание, построенные в соответствии с генетическими особенностями населения Слобожанщины. Изучению характера популяции были посвяще-

ны научные анализы Е.Я. Гречаниной, Р.В. Богатыревой, Л.С. Озеровой, Е.А. Яковенко, Е.Н. Бабаджанян, Т.М. Ткачевой, Л.В. Молодан, Ю.Б. Гречаниной, Е.П. Здыбской, О.В. Ромадиной, В.А. Гусар, И.В. Новиковой в 1984-2005гг. Эти анализы послужили доказательной базой для формирования направлений диагностики, лечения и предупреждения наследственных патологий.

Накопленные знания и опыт врачей, широкое использование в работе классической и современной справочной литературы, применение экспертной системы уточняющей диагностики, проведения Международных консилиумов, в том числе и в On-Line режиме, нашло отражение в возрастающем числе нозологических форм наследственной патологии, выявленных в Объединении (рис. 7).

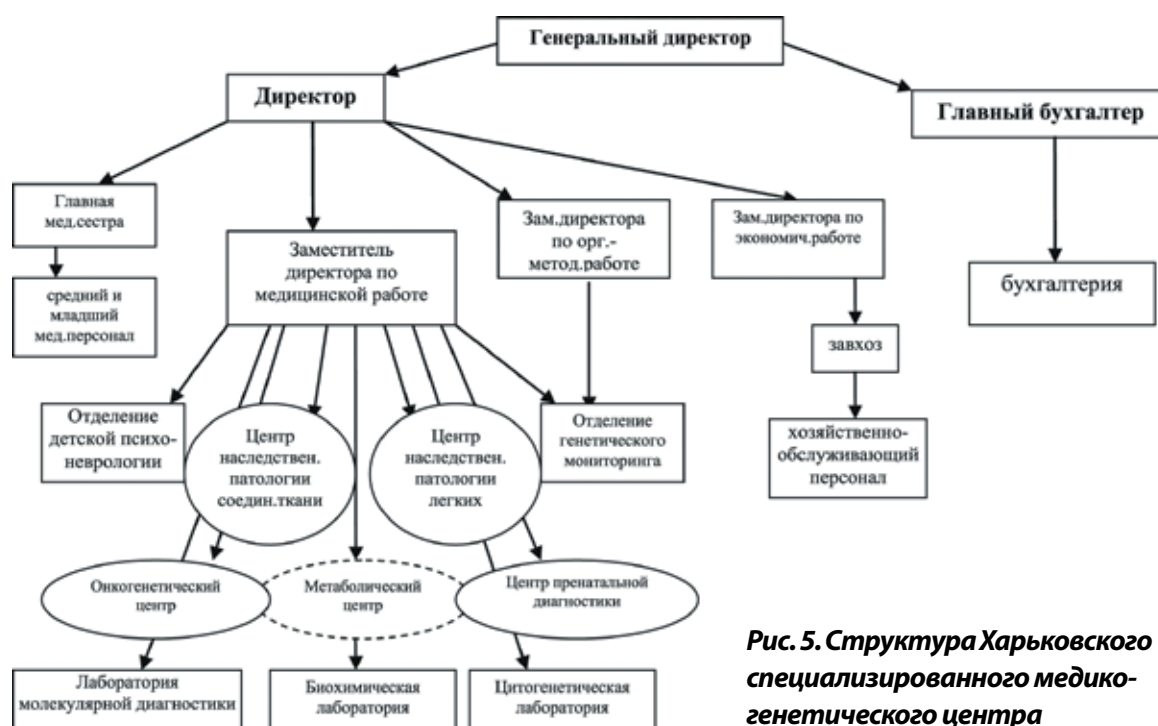


Рис. 5. Структура Харьковского специализированного медико-генетического центра

Рис. 6. Структура выявленной патологии в 1999-2009 гг.

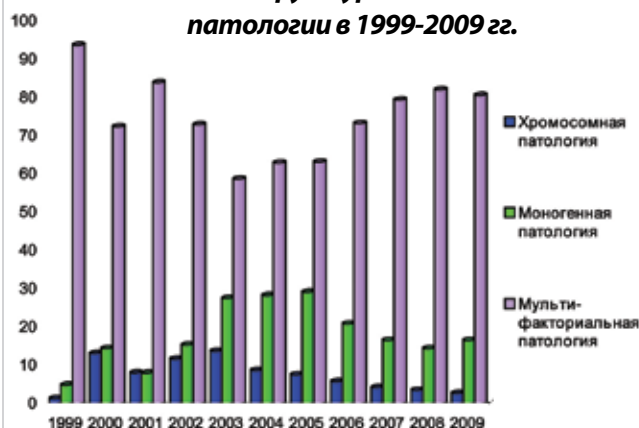
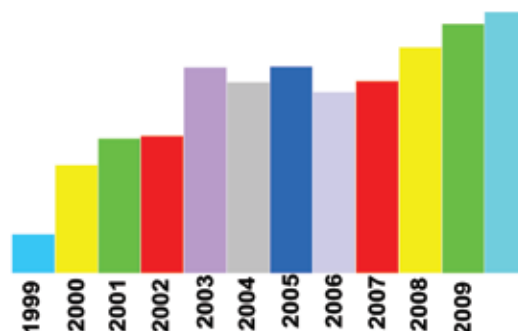


Рис.7. Количество выявленных нозологических форм



В Объединении разработана система оказания медико-генетической помощи, основанная на знании генетических особенностей популяции. Проведение массового скрининга на ФКУ и гипотиреоз (муковисцидоз и аденогенитальный синдром с IV. 2012 г.), выполнение программы генетического мониторинга, изучение эпидемиологии и клиники митохондриальных болезней, селективный скрининг наследственных болезней в наиболее крупных акушерских клиниках и неонатальных отделениях, позволили получить точные оценки о характере и частоте наследственной патологии. Специальные молекулярно-генетические исследования гаплотипов и полиморфизмов митохондриальной ДНК, полиморфных генов фолатного цикла вырисовало некоторые особенности, позволяющие планировать адекватные методы профилактики наследственной патологии.

Так, с 2008 г. в Объединении проводится скрининг полиморфизмов в генах системы фолатного цикла. В начале были

изучены частоты полиморфных генов фолатного цикла в популяции, а затем установлены частоты аллелей C677T MTHFR и A66G MTRR среди больных с различными формами наследственной патологии (табл. 1).

Как видно из таблицы 1 наблюдаемое распределение генотипов для C677T MTHFR согласуется с ожидаемыми частотами распределения (стат. обработка проведена О. Плохотниченко).

Для A66G MTRR согласие между результатами наблюдений и расчетов иное: наблюдаемое количество Htzg (AG) MTRR значительно снижено по сравнению с ожидаемым; наблюдается высокая частота патологического G-аллеля в популяции (57,8 %) и высокий процент гомозиготных носителей MTRR – 37,0 %; наблюдаемое количество Norm (AA) MTRR превышает ожидаемое.

Аналогичные расчеты выполнены для исследования распределения компаундов полиморфизмов C677T / A66G Hmzg (табл. 2). При этом отмечено, что наблю-

Частота аллелей C677T MTHFR и A66G MTRR (n=1938)

Полиморфизмы	Генотипы и аллели	n=1938, наблюдаемая частота, %	t критерий	Ожидаемая частота % n = 1938	Разница частот
			t- табл. 1.96		
C677T MTHFR	Htzg (CT)	43.3	1	42.2	1.1
	Hmzg (TT)	8.7	1.3	9.2	0.5
	Norm (CC)	48.0	0.54	48.6	0.6
	Частота T-аллеля	30.3			
A66G MTRR	Htzg (AG)	41.8	6.36*	48.8	7*
	Hmzg (GG)	37.0	3.3*	33.4	3.6*
	Norm (AA)	21.2	3.78*	17.8	3.4*
	Частота G-аллеля	57.8			

Примечание: * - обозначены значения, для которых отклонения от равновесия являются достоверными.

даемое количество C677T / A66G Hmzg (CT/AG) достоверно превышает ожидаемое, что позволило выдвинуть предположение о поддержке естественным отбором этого патологического компаунда. Наши наблюдения над больными – носителями компаунда в сочетании с точечной мутацией, ассоциированной с разными наследственными заболеваниями, свидетельствуют об изменении генной экспрессии, о наличии «стертой клинической картины» основного моногенного заболевания.

стvenном отборе: снижение активности фермента MTHFR приводило к снижению реметилирования гомоцистеина и поэтому тетрагидрофолат сохранялся для жизненноважного синтеза нуклеиновых кислот. Мы предположили, что высокая частота G-аллеля MTRR в украинской популяции может быть следствием «эффекта основателя».

Отмеченное нарушение равновесия в распределении генотипов компаундов MTHFR/ MTRR, по-видимому, говорит о взаимной компенсации мутантных ал-

**Частоты распределения компаундов полиморфизмов
C677T MTHFR / A66G MTRR (n=1938)**

Компаунды	n=1938, наблюдаемая частота, %	t критерий	Ожидаемая частота, % n=1938,	Разница частот
		t- табл. 1.96		
C677T Htzg/A66G Htzg (CT/AG)	18.3	2.7*	20.6	2.3*
C677T Htzg/A66G Hmzg (CT/GG)	16.3	2.6*	14.1	2.2*
C677T Hmzg/A66G Htzg (TT/AG)	3.3	3*	4.5	1.2*
C677T Hmzg/A66G Hmzg (TT/GG)	3.5	1	3.1	0.4
Norm/Norm (CC/AA)	10.7	2.9*	8.7	2*
C677T N/A66G Htzg (CC/AG)	20.2	3.9	23.7	3.5*
C677T N/A66G Hmzg (CC/GG)	17.1	1.1	16.2	0.9
C677T Htzg/A66G N (CT/AA)	8.7	1.8	7.5	1.2
C677T Hmzg/A66G N (TT/AA)	1.9	1	1.6	0.3

Примечание: * - обозначены значения, для которых отклонения от равновесия являются достоверными: рассчитанные t - критерии превышают табличный.

Принято считать, что основным фактором, который определяет встречаемость аллелей, обуславливающих полиморфизм, является дифференциальный отбор. Видимо, в процессе развития, носители полиморфизма имеют селективное преимущество. Во время голода, который население Украины переживало неоднократно, носители высокой частоты аллеля C677T MTHFR имели, по-видимому, преимущество при есте-

лелей: присоединении полиморфизма A66G MTRR Hmzg к C677T MTHFR Htzg может повышать приспособленность индивида, т.е. носить характер адаптивного гетерозиса. Эти данные позволили нам не только развернуть широкое исследование роли нарушения реметилирования метионина в манифестации различных форм наследственной патологии, отметить феномен синтропии, видоизменяющий фенотип, обусловленный генной

синтропией, но и найти пути патогенетической терапии у многих больных.

Благодаря тому, что поток направляемых на консультацию семей формировался врачами в процессе консультации на местах, создавалась реальная доступность медико-генетической помощи населению. А сохранение ее бесплатности способствовало росту числа посещений, равно как и высокий профессионализм консультантов (рис. 8).

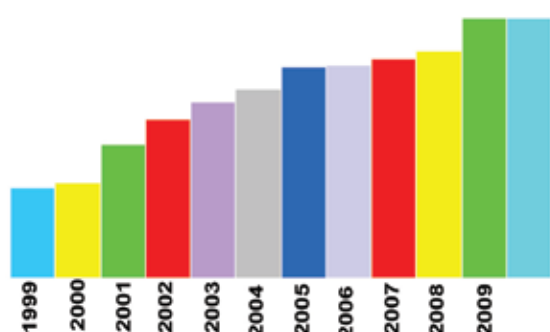
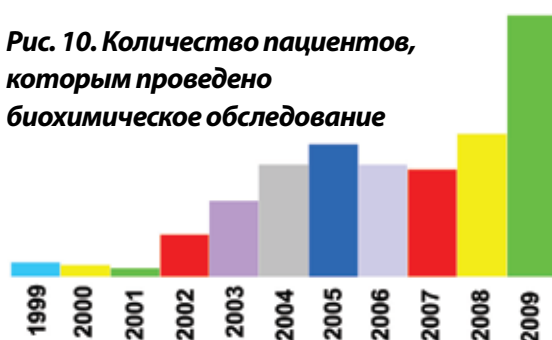


Рис. 8. Общее число посещений в ХСМГЦ

Первыми больными, принятыми в 1965 году врачами-генетиками в медико-генетической лаборатории кафедры акушерства и гинекологии ХМИ (которая затем перерастет через 30 лет в Объединение «Медицинская генетика») были семьи с муковисцидозом и адено-генитальным синдромом. Это и определило интерес к наследственным болезням обмена веществ на протяжении всей жизни Центра.

Рост числа биохимических исследований прямо связан с расширением технологической базы (рис. 10).

Рис. 10. Количество пациентов, которым проведено биохимическое обследование



Поиск метаболических маркеров с использованием программы Human Metabolome Database проводится ежедневно в процессе уточняющей диагностики, обязательным справочником является Электронный каталог Merck (Manual for healthcare professionals: on-line Medical Library. Pediatrics. Inherited Disorders of Metabolism Amino Acids, Organic Acids, Fatty Acid and Glycerol Metabolism Disorders)

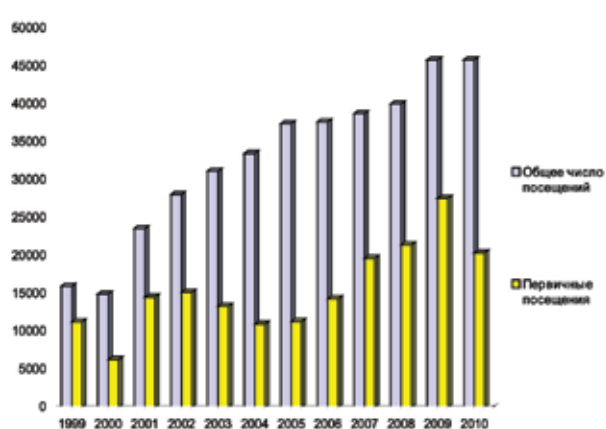


Рис. 9. Динамика обращаемости пациентов в ХСМГЦ с 1999 года по 2010 год

При распределении моногенной патологии в соответствии с каталогом Смитта и классификацией Н. Блау, Г. Хоффманна обнаружены:

- Нарушения метаболизма ФА и тетрагидробиоптерина
- Нарушения нейротрансмиссии
- Нарушения ГАБА., глицина, серина и пролина
- Нарушения расщепления тирозина
- Нарушения метаболизма гистидина
- Нарушения валино-лейцинового метаболизма
- Нарушения гамма-глутаминового цикла
- Органические ацидурии
- Нарушения обмена серосодержащих аминокислот
- Наследственные гипераммониемии
- Нарушения обмена орнитина, лизина, триптофана

- Нарушение транспорта аминокислот
- Нарушения митохондриального окисления жирных кислот и метаболизма кетонных тел
- Нарушение метаболизма углеводов
- Мукополисахаридозы
- Олигосахаридозы
- Врожденные нарушения гликозилирования
- Врожденные нарушения метаболизма пуринов и пиримидинов
- Нарушения обмена креатинов
- Пероксисомные нарушения
- Нарушения митохондриального энергетического метаболизма
- Генетические дислипидопроteinемии
- Нарушения синтеза и метаболизма стероидов
- Врожденные нарушения биосинтеза холестерина
- Порфирии
- Нарушения синтеза желчных кислот
- Нарушения метаболизма меди цинка и железа-
- Другие метаболические нарушения

Нозологические формы наследственной патологии, выявленные в ХСМГЦ в 2000-2009гг.

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
1.	Ааза синдром	1	-	-
2.	Аарського синдром	4	-	-
3.	Адипозо-генитальна дистрофія неистинная	5	1	0,029
4.	Адреногенитальний синдром	8	2	0,068
5.	Акроостеолиз	4	1	0,029
6.	Акроцефалосиндактилія (АД)	1	1	0,029
7.	Алопеція	12	5	0,180
8.	Альбинизм	2	-	-
9.	Альпорта синдром	8	-	-
10.	Аминоацидопатія	17	1	0,029
11.	Аминоацидопатія транзиторна	5	1	0,029
12.	Аминоацидурия генерализованная	1	-	-
13.	Амиотрофический боковой склероз	2	1	0,029
14.	Амиотрофия невральная	1	1	0,029
15.	Амиотрофия спинальная	1	-	-
16.	Ангельмана синдром	5	-	-
17.	Арнольда-Киари синдром	4	1	0,029
18.	Ахондроплазія (АД)	14	4	0,140
19.	Ацерулоплазминемиа	1	-	-
20.	Ацидоз почечный тубулярный	2	2	0,068
21.	Ацидурия альфа-аминоадипиновая	2	-	-
22.	Ацидурия аргининянтарная	2	-	-
23.	Ацидурия гамма-аминобутировая	7	1	0,029
24.	Ацидурия гамма-аминоглутаровая	1	-	-
25.	Ацидурия глутаровая	3	2	0,068
26.	Ацидурия органическая	61	2	0,068
27.	Ацидурия пропионовая	4	-	-
28.	Ацидурия фумаровая	1	-	-

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
29.	Беквита-Видемана синдром (АД)	9	3	0,090
30.	Бера синдром	2	-	-
31.	Берардинелли синдром (АР)	1	1	0,029
32.	Бикслера синдром	10	1	0,029
33.	Блоха-Сульцберга синдром	26	14	0,500
34.	Ваарденбурга синдром (АД)	1	1	0,029
35.	Валинемия	2	-	-
36.	Вейля-Марчезани синдром	6	1	0,029
37.	Вивера синдром	2	-	-
38.	Вильсона-Коновалова болезнь	10	-	-
39.	Вильямса синдром	8	-	-
40.	Вискотта-Олдрича синдром	1	-	-
41.	Витилиго	4	2	0,068
42.	Врожденная ихтиозоформная булезная эритродермия	3	-	-
43.	Врожденная непереносимость фруктозы	2	1	0,029
44.	Галактоземия	4	1	0,029
45.	Галлервордена-Шпатца синдром	2	-	-
46.	Ганглиозидоз-Gm 1	1	-	-
47.	Гемангиома	22	9	0,320
48.	Гемангиома кавернозная	4	4	0,140
49.	Гемангиоматоз	18	5	0,180
50.	Гидроксипролинемия	2	-	-
51.	Гидроцефалия врожденная	2	2	0,068
52.	Гипераминоацидемия	3	-	-
53.	Гипераминоацидурия	1	-	-
54.	Гипераммониемия	10	5	0,180
55.	Гиперандрогения	1	1	0,029
56.	Гипербилирубинемия	1	1	0,029
57.	Гиперглицинемия	7	-	-
58.	Гиперглицинурия	3	-	-
59.	Гиперлизинемия	3	-	-
60.	Гипероксипролинурия	21	2	0,068
61.	Гиперпролактинемия	4	4	0,140
62.	Гиперпролинемия (АР)	11	4	0,140
63.	Гиперпролинурия	13	1	0,029
64.	Гиперфенилаланинемия	22	4	0,140
65.	Гипо-бета-липопротеинемия	1	-	-
66.	Гипомеланоз Ито	20	4	0,140
67.	Гипоплазия коры надпочечников врожденная	1	1	0,029
68.	Гипоплазия эмали зубов	1	-	-
69.	Гипотиреоз врожденный	37	5	0,180
70.	Гипотиреоз транзиторный	12	1	0,029

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
71.	Гипофосфатазия (АР)	6	1	0,029
72.	Гипохондроплазия (АД)	10	-	-
73.	Гистидинемия	1	1	0,029
74.	Гистидинурия	1	1	0,029
75.	Гистиоцитоз Х	1	-	-
76.	Гликогеноз	1	-	-
77.	Гольденхара синдром	1	-	-
78.	Гольденхара синдром	7	2	0,068
79.	Гольца синдром	4	-	-
80.	Гомоцистинурия	32	15	0,540
81.	Горлина-Гольца синдром (АД)	44	10	0,360
82.	Гоше болезнь	3	3	0,090
83.	Гранулематоз хронический	1	-	-
84.	Де ля Туретта синдром	2	-	-
85.	Де Тони-Дебре-Фанкони синдром	1	1	0,029
86.	Денди-Уокера синдром	1	1	0,029
87.	Дефект посттрансляционной модификации лизосомальных ферментов	1	-	-
88.	Дефицит GAMT-фермента	1	-	-
89.	Дефицит ацил-СоА-дегидрогеназы жирных кислот	3	-	-
90.	Дефицит витамина D	1	1	0,029
91.	Дефицит гамма-глутамилтрансферазы	1	-	-
92.	Дефицит лютеинизирующего гормона изолированный	1	1	0,029
93.	Дефицит множественных карбоксилаз	1	-	-
94.	Дефицит пролиноксидазы	1	-	-
95.	Диабет несахарный (АД)	6	2	0,068
96.	Дисахаридазная недостаточность	6	2	0,068
97.	Дисфункция коры надпочечников врожденная	3	2	0,068
98.	Дюринга синдром (АД)	1	1	0,029
99.	Жильбера синдром	14	3	0,090
100.	Ихтиоз вульгарный (АД)	16	6	0,210
101.	Ихтиоз. Фрейда синдром	1	1	0,029
102.	Камурати-Энгельмана синдром	2	-	-
103.	Кардиопатия врожденная	1	1	0,029
104.	Картагенера синдром (АР)	2	2	0,068
105.	Кенни синдром (АД)	1	-	-
106.	Кератиновая болезнь	6	4	0,140
107.	Кератодермия врожденная	4	4	0,140
108.	Кератоз фоликулярный	1	1	0,029
109.	Кернелии де Ланге синдром	8	3	0,090
110.	Кернса-Сейра синдром	12	3	0,090

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
111.	Клиппеля-Треноне синдром	32	5	0,180
112.	Клиппеля-Фейля синдром	7	-	-
113.	Коккейна синдром	6	3	0,090
114.	«Кленового сиропа» болезнь	2	-	-
115.	Коллагенопатия	7	6	0,210
116.	Краниофарингиома	1	1	0,029
117.	Крапивница пигментная	3	-	-
118.	Криглера-Найяра синдром	4	3	0,090
119.	Ксантоматоз	1	-	-
120.	Кугельберга-Веландера болезнь	3	1	0,029
121.	Лактозная недостаточность врожденная	8	2	0,068
122.	Лактозная недостаточность вторичная	4	3	0,090
123.	Лейкодистрофия (АР)	2	2	-
124.	Лейкодистрофия метахроматическая	3	1	0,029
125.	Лейкодистрофия суданфильная	2	1	0,029
126.	Ленца синдром	1	-	-
127.	Леша-Найхана болезнь	3	-	-
128.	Леша-Нихена синдром	3	-	-
129.	Лизосомная болезнь накопления	2	-	-
130.	Лимфедема наследственная	3	-	-
131.	Липоидоз плазматический	1	-	-
132.	Липоматоз множественный	14	5	0,180
133.	Литтла синдром	1	1	0,029
134.	Луи-Барр синдром (АР)	2	-	-
135.	Мак-Куори синдром (АР)	1	-	-
136.	Маккьюна-Олбрайта синдром	5	-	-
137.	Маршалла синдром	5	1	0,029
138.	Мастоцитоз, ксантоматозная форма	4	-	-
139.	Маффуччи синдром	1	-	-
140.	Мезомелическая дисплазия Рейнхарда-Пфейффера, (АД)	1	-	-
141.	Меланофакоматоз	1	-	-
142.	Миастения	6	3	0,090
143.	Микросфероцитарная анемия	7	1	0,029
144.	Миопатия врожденная	4	2	0,068
145.	Миотония Томсена	4	-	-
146.	Митохондриопатия	113	20	0,720
147.	Моргани-Стюарта-Мореля синдром	1	-	-
148.	Мукополисахаридоз	6	4	0,140
149.	Мукополисахаридоз, тип I	4	-	-
150.	Мукополисахаридоз, тип III	3	-	-
151.	Мышечная дистрофия Ерба, тип ПА	1	-	-
152.	Мышечная дистрофия Ландузи-Дежерина(АД)	2	-	-

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
153.	Мышечная дистрофия прогрессирующая	11	7	0,250
154.	3-метилкротонилглицинурия	1	-	-
155.	MELAS-синдром	13	4	0,140
156.	MERRF-синдром	5	-	-
157.	MNGIE-синдром	7	3	0,090
158.	Нарушение всасывания углеводов	2	1	0,029
159.	Нарушение обмена аминокислот	24	12	0,430
160.	Нарушение обмена аминокислот с разветвленной цепью	3	-	-
161.	Нарушение обмена белков	7	2	0,068
162.	Нарушение обмена веществ	206	180	6,520
163.	Нарушение обмена гликозаминогликанов	1	1	0,029
164.	Нарушение обмена жирных кислот	17	10	0,360
165.	Нарушение обмена кальция и фосфора	4	3	0,090
166.	Нарушение обмена липидов	4	3	0,090
167.	Нарушение обмена минералов	12	8	0,290
168.	Нарушение обмена мочевой кислоты	2	1	0,029
169.	Нарушение обмена пуринов	33	4	0,140
170.	Нарушение обмена серосодержащих аминокислот	29	21	0,760
171.	Нарушение обмена соединительной ткани	73	64	2,320
172.	Нарушение промежуточного обмена	6	2	0,068
173.	Нарушение транспорта аминокислот	1	-	-
174.	Нарушение обмена метионина	52	40	1,440
175.	Нарушение цикла мочевины	5	3	0,090
176.	Нарушение энергетического обмена	1	1	0,029
177.	Наследственная гемоглобинопатия H	1	-	-
178.	Наследственная гемоглобинопатия неуточнен.	1	-	-
179.	Наследственная спиноцеребеллярна атаксия	3	1	0,029
180.	Невропатия мото-сенсорная	11	6	0,210
181.	Невус	64	2	0,068
182.	Невус волосатый	1	-	-
183.	Невус пигментный	7	6	0,210
184.	Невус сальных желез линейный	1	1	0,029
185.	Невус Сеттона	6	2	0,068
186.	Недостаточность альфа-аминотрипсина	2	-	-
187.	Нейрокожный меланоз	11	4	0,140
188.	Нейропатия Лебера	4	1	0,029
189.	Нейросенсорная глухота (АД)	3	-	-
190.	Несовершенный остеогенез	36	8	0,290
191.	Нефропатия дисметаболическая	1	-	-
192.	Нунан синдром (АД)	20	1	0,029

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
193.	Оливо-пonto-церебеллярная дегенерация	6	1	0,029
194.	Остеопороз наследственный	3	1	0,029
195.	Остеосклероз. Недостаточность карбангидразы V	2	-	-
196.	Остеохондропатия	1	-	-
197.	Пангипопитуитаризм	1	-	-
198.	Параплегия Штрюмпеля	7	1	0,029
199.	Поллипоз гортани	2	1	0,029
200.	Порфирия	7	-	-
201.	Пролинурия	5	3	0,090
202.	Псевдогипопаратиреоз	4	1	0,029
203.	Пьера-Робена синдром	3	-	-
204.	Рассела-Сильвера синдром	17	5	0,180
205.	Рахит витамин D-зависимый	4	4	0,140
206.	Рейно синдром	2	2	0,068
207.	Рендю-Ослера болезнь (АД)	14	7	0,250
208.	Ретта синдром	9	2	0,068
209.	Ригера синдром (АД)	2	-	-
210.	Робинова синдром	4	1	0,029
211.	Рото-лице-пальцевый синдром	4	2	0,068
212.	Секкеля синдром (АР)	4	-	-
213.	Синдром поликистоза яичников	3	1	0,029
214.	Системная скелетная дисплазия	29	13	0,470
215.	Смита-Лемли-Опица синдром	2	1	0,029
216.	Сотоса синдром (АД)	10	3	0,090
217.	Спинальна мышечная атрофия	5	2	0,068
218.	Спинальна мышечная атрофия детского возраста, тип II	8	-	-
219.	Спинальна мышечная атрофия детского возраста, тип III	2	-	-
220.	Спинальна мышечная атрофия, тип I	3	-	-
221.	Спинальна мышечная атрофия, тип II	1	-	-
222.	Стиклера синдром (АД)	5	-	-
223.	Тестикулярной феминизации синдром (АР)	3	1	0,029
224.	Тирозинемия	3	2	0,068
225.	Торсионна дистония	6	2	0,068
226.	Триптофанемия	1	-	-
227.	Тромбоцитопеническая пурпура	1	-	-
228.	Тубулопатия	29	7	0,250
229.	Тубулопатия. Фосфатдиабет	2	1	0,029
230.	Ушера синдром	7	1	0,029
231.	Фанкони синдром	2	-	-

№	Наименование заболевания	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 году (абс.число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
232.	Фара синдром	1	-	-
233.	Ферментопатия	11	8	0,290
234.	Фиброеластоз эндокарда	1	-	-
235.	Фосфат-диабет	13	3	0,090
236.	Франческетти синдром (АД)	2	-	-
237.	Фримена-Шелдона синдром	2	-	-
238.	Фронтоназальна дисплазия	11	-	-
239.	Халермана-Штрайфа синдром	2	1	0,029
240.	Холта-Орама синдром	6	1	0,029
241.	Хондродисплазия	16	4	0,140
242.	Целиакия	14	5	0,180
243.	Цельвегера синдром	1	-	-
244.	Церебро-оливарная атрофия Холмса	1	-	-
245.	Цилсера-Эмана-Коула синдром	1	-	0,029
246.	Цитрулинемия	1	-	-
247.	Шейермана-Мау синдром	1	-	-
248.	Штиллера синдром	14	-	-
249.	Штурге-Вебера синдром	23	7	0,250
250.	Эктодермальная дисплазия ангиодермическая	7	4	0,140
251.	Элерса-Данлоса синдром	1624	35	1,260
252.	Элерса-Данлоса синдром, нарушение фолатного цикла	3	-	-
253.	Энцефаломиелопатия Ли	2	-	-
254.	Эпидермолиз булезный	10	3	0,090
255.	Эритроцитарная энзимопатия	7	1	0,029

Цитогенетические исследования уточняющей диагностики приобретают все больший вес потому, что гетерохроматин стал указателем нарушенного эпигенетического статуса, именно через компактизацию-декомпактизацию хроматина происходит регуляция генной экспрессии с помощью метилирования. Общее количество цитогенетических исследований за последние 10 лет составило 12249 кариотипов, патологические кариотипы обнаружены в 13-15 % случаев. Они включают 448 анеуплоидий (124 из них – мозаичные формы), 201 структурную аномалию, 522 полиморфизма.

«Запас» неуточненных диагнозов остается широким и представлен пациентами с выраженными недифференцированными проявлениями соединительно-тканной дисплазии (5336) и недифференцированными мезодермальными дисплазиями (5423). Развитие молекулярно-генетических методов (ЧИП-технологии) и самых современных биохимических исследований превратит этот запас в поток установленных диагнозов, а значит – и адекватного патогенетического лечения.

С 1999 г. в Объединении «Генетика» выполняется Программа генетического мониторинга ВПР, которая позволяет не

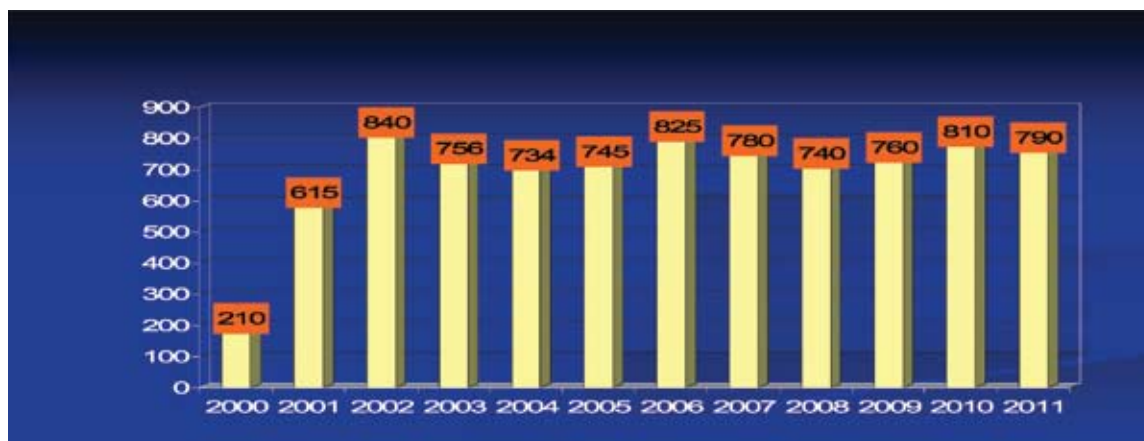


Рис. 11. Количество детей 1-го года жизни, проконсультированных в ХСМГЦ согласно Программе генетического мониторинга

только судить о динамике частот ВПР в популяции, но и обеспечивать медико-генетической помощью семьи, имеющие детей с ВПР в первые месяцы жизни. В 2000-2010 гг. 6245 детям с ВПР не только уточнен диагноз, но и проведена соответствующая коррекция, терапия или реабилитация (рис. 17).

Число пренатально выявленных врожденных пороков развития имеет четкую тенденцию к росту за счет возрастающего числа витальных форм как следствие появившейся способности не только смотреть в окно ультразвука, но и видеть в нем нужное. Создание Центра пренатальной диагностики в

Нозологические формы МВПР, уточненные у детей первых месяцев жизни в процессе генетического мониторинга в 2009 году

Наследственные синдромы	Количество детей	Наследственные синдромы	Количество детей
Альбинизм глазо-кожный	1	С.Вильямса	1
Артрогрипоз	1	С.Гольденхара	2
Ахондроплазия	1	С.Клиппеля-Треноне	3
Гермафродитизм	1	С.Корнелии-де-Ланге	1
Ихтиоз	2	С.Криглера Нояра	1
Краниосиностоз	1	С.Ленца	1
Лимфедема I тип	1	С.Марфана	1
Мастоцитоз	1	С.Менкеса	1
Нейрокожный меланоз	1	С.Поланда	1
Нейрофиброматоз	2	С.Полисиндактилии	1
Несовершенный остеогенез	2	С.Прадера-Вилли	1
Рассеянный ангиоматоз	3	С.Рассела-Сильвера	1
С. Аазе	1	С.Смита-Лемли-Опица	1
С. Адреногенитальный	2	С.Франческетти	1
С. Акроцефалополисиндактилия	1	С.Штурге-Вебера	3
С. Арнольда-Киари	1	Синдактилия полная	1
С. Гипертрихоз уневерсальный	1	Туберозный склероз	1
С. Пьера-Робена	2	Фосфат-диабет	1
С. Рубинштейна-Тейби	1	Всего	53
С.Блоха-Сульцбергера	1		
С.Видемана-Беквита	2		

составе ХСМГЦ переводит акценты на пренатальную диагностику ВПР, ассоциированных с наследственными болезнями обмена, не суживая ее лишь до хромосомных болезней (рис. 12).

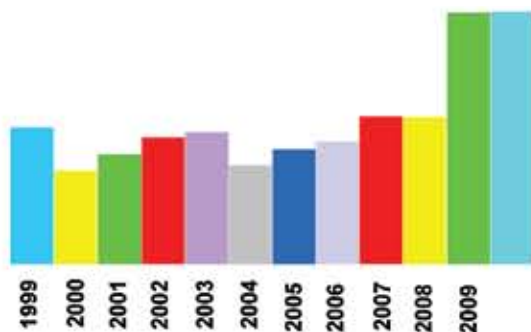


Рис. 12. Число пренатально выявленных врожденных пороков развития



а-резкое укорочение конечностей

б-деформация позвоночника

Рис. 13. Несовершенный остеогенез



а

б

в

Рис. 14. Аденогенитальный синдром

а-Большие половые губы которые напоминают мошонку
б-Гиперплазия больших половых губ
в-Гиперплазия надпочечников

В соответствии с договором о сотрудничестве с детскими клиниками города на протяжении многих лет всех детей с подозрением на наследственную патологию осматривают врачи-генетики высшей квалификации. Дополнительное обследование проводится в ХСМГЦ.

Высокий уровень клинической оценки фенотипических данных, истории жизни и болезни больного, анализ родословной семьи позволил врачам-генетикам обеспечить точную клиническую диагностику, подтвержденную затем индивидуально подобранным дополнительным биохимическим, молекулярно-генетическим и морфологическим исследованием.

Накопленный опыт позволил подойти к диагностике эпигенетических болезней.

Эпигенетический контроль – изменение экспрессии генов происходит без изменения первичной последовательности нуклеотидов ДНК. Метилирование ДНК регулирует экспрессию генов через механизм компактизации-декомпактизации хроматина.

Метилирование цитозинового основания ДНК предопределяет взаимодействие между ДНК и белками, входящими в состав хроматина. Это взаимодействие через механизм компактизации-декомпактизации хроматина и регулирует экспрессию генов

Регуляция экспрессии генов обеспечивается химически модифицированными нуклеосомными гистонами (ацетилированными, метилированными или фосфорилированными).

Мобильность хроматина обеспечивают энзимы – амилтрансфераза гистонов и деацетилтрансфераза гистонов.

Эпигенетика открыла перед клиническими генетиками новые возможности узнавания редких болезней и показала, что нынешняя наследственная патология абсолютно индивидуальна, представленные у пациентов «конгломератом болезней» (феномен синтропии), манифестирует при условии наличия мутации (ядерной или митохондриальной), медиаторов (генетического фона) и триггеров (неправильного питания, инфекции, курения, суперстресса).

Классификация эпигенетических болезней разработана С.А. Назаренко (2004):

Нарушение эпигенетического статуса отдельных участков генома (локальный эффект)	Нарушение эпигенетического статуса всего генома (глобальный эффект)
1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями, нарушающими моноаллельную экспрессию генов — болезни геномного импринтинга (синдромы Видемана—Беквита, Прадера—Вилли, Энгельмана)	1. Болезни, обусловленные унаследованными мутациями генов, продукты которых вовлечены в поддержание уровня метилирования ДНК или модификацию структуры хроматина — Синдромы ICF, Ретта, ATR-X, Рубинштейна—Тейби, Коффина—Лаури
2. Болезни, обусловленные нарушенным статусом метилирования отдельных генов в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках — а) раковые болезни, связанные с потерей импринтинга, приводящей к активации неактивного генов или подавлению экспрессии активного гена; б) раковые болезни, обусловленные гиперметилированием промоторов генов опухолевых супрессоров и их инактивацией	2. Болезни, обусловленные глобальным нарушением метилирования генома в результате de novo возникших мутаций в соматических клетках — Раковые болезни, связанные с глобальным гипометилированием генома, приводящим к активации онкогенов, ретротранспозонов и хромосомной нестабильности

Примером эпигенетической болезни является синдром Ретта.

Синдром Ретта— клинический диагноз, подтвержденный анализом мутации в гене MECP2. Синдром Ретта (СР) является X-сцепленным нарушением, вызванным мутациями в гене метил-СрG-связанный белок 2 (MECP2). Вероятность – 1:10000 – 1:15000 женщин во всем мире. Общая ДНК была выделена из сухих пятен крови с использованием QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen) согласно протоколу. Геномная ДНК была использована для амплификации кодирующей последовательности.

Секвенирующий анализ выявил небольшую делецию 4 оснований AAAG в позиции 856-859 в экзоне 4 гена MECP2 (856-859del14). Эта мутация приводит к сдвигу рамки считывания (K286fs) и преждевременному образованию стоп-кодона. Образование преждевременного стоп-кодона приводит к синтезу

функционально неполноценного протеина MECP2. Локализация мутации в транскрипционно-репрессивном домене, возможно, влияет на функцию белка MECP2 в процессе транскрипционной репрессии. Это первый случай в Украине, в котором клинический диагноз синдрома Ретта был подтвержден мутационным анализом гена MECP2.

Синдром Ретта является X-сцепленным доминантным нарушением. Клинические характеристики синдрома Ретта были впервые описаны в 1966 году педиатром (Вена). Он является наиболее частой генетической причиной умственной отсталости у девочек, на 2 месте после синдрома Дауна. Вероятность синдрома Ретта - 1/10000 – 1/15000 женщин. Обнаружение гена синдрома Ретта очень сложно из-за недостатка семейных случаев. Ген MECP2 был картирован на Xq28 между L1CAM и RCP/GCP несколько лет назад.



Рис. 16. Схема гена MeCP2 и локализация мутации K286fs

Его продукт, метил-СрG-связанный белок 2 (МЕСР2) участвует в эпигенетической регуляции (метиловании). Недавно полученные данные подтвердили неожиданную роль МЕСР2 в генной экспрессии в нервной системе. Мутации в гене МЕСР2 были обнаружены у 80% пациентов с синдромом Ретта во всем мире. Частота обнаружения колеблется в зависимости от предварительного клинического диагноза.

Несмотря на скрининг, основанный на секвенировании кодирующих экзонов и смежных интронных последовательностей, мутации не выявлены в 20 – 30% классических случаев синдрома Ретта. Вероятно, мутации встречаются в регулирующих областях МЕСР2, которые не были исследованы. Существуют 8 преобладающих мутаций, вызывающих синдром Ретта, которые отвечают за более чем 50% всех случаев.

Описание наблюдения: Девочка родилась от здоровых родителей с помощью кесарева сечения, ее вес при рождении был 3000 г, рост 50 см, окружность головы 37 см. Возраст матери был 33, отца – 35 лет. Второй ребенок у здоровых родителей, не являющихся кровными родственниками, живущих в маленьком селе в Украине. Ее старшая 14-летняя сестра здорова.

В возрасте 5 мес. родители заметили первые признаки психомоторной задержки развития. С 6 мес., после добавления в питание овсяной каши, появилась диарея, потеря веса. Синдром Ретта заподозрен в возрасте 18 мес. С 3х лет страдает тяжелой физической и умственной задержкой развития, речь отсутствует. Низкая масса тела – 11,5 кг, рост 115 см и окружность головы 47,5 см (все параметры были снижены на 5 %). Наблюдается страбизм, вздутие живота, ограничение объема движений бедра. Отмечен дефицит внимания. В руках нарушено скоординированное движение.

Методы. Общее геномная ДНК была извлечена из сухих пятен крови, используя QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen) согласно про-

токола. Пары праймеров были использованы для амплификации МЕСР2 – кодирующих экзонов и смежных интронных последовательностей. PCR проводилось при общем объеме 50 ммоль/л включая 1xPCR буфер и PC2 (снабжалась 3,5 mM MgCl₂) 0,2 mM dNTPS, 2,5 единиц Klen Taq полимеразы (GeneAge), 20 pmol каждого праймера и 100 ng геномной ДНК. Параметры цикла были 95 °C 2 минуты, затем 30 циклов по 95 °C 30 секунд, 60 - 67 °C 30 секунд, 72 °C 45 секунд, 72 °C 10 минут. Продукты PCR были выделены из геля “agarose”, используя QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen) согласно протокола. Автоматическое секвенирование продуктов PCR было выполнено с использованием ABI PRISM BigDye Terminator v 3.1. Фрагменты секвенирования были разделены капиллярным электрофорезом и определены через лазер, индуцирующий флуоресценцию на ABI PRISM 3100/3100 – Avant генетическом анализаторе. Результаты секвенирования были сравнены с последовательностью гена МЕСР2.

Результаты и обсуждение. Анализ секвенирования выявил небольшую делецию 4 оснований AAAG в позиции 856-859 в экзоне 4 гена МЕСР2 (856 -859 de14). Эта мутация приводит к сдвигу рамки считывания (K286fs) и созданию преждевременного стоп-кодона. Создание преждевременного стоп-кодона приводит к синтезу белка гена МЕСР2. Диагноз клинически может быть установлен, но анализ гена МЕСР2 уточняет его. Клиническая целесообразность исследования гена МЕСР2 включает обеспечение определения риска, определение репродуктивного выбора (пренатальная диагностика) и молекулярной оценки рисков, что может способствовать установлению раннего диагноза и лечению.

В настоящее время известны более 200 различных мутаций в классических и нетипичных случаях синдрома Ретта. Описано огромное разнообразие степени тяжести для каждой мутации, поэтому сложно ис-

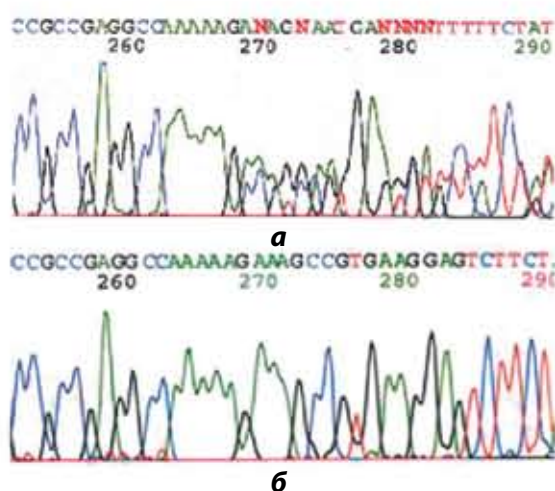


Рис. 17. Мутация (делеция) 856 – 859de14(K286fs) у наблюдаемой пациентки с синдромом Ретта (а) и контрольная ДНК без мутации (б)



Рис. 18. Сдвиг рамки считывания, вызванный делецией 4 основ (красный), результаты образования преждевременного стоп-кодона в белке мутированного гена MECP2 (синий)

пользовать данные мутации, чтобы собрать полезную информацию о прогнозе пробанда, которая является носителем мутации в гене MECP2. Мутации гена MECP2 были выявлены в различных расовых группах и во многих европейских странах (российские, итальянские, шведские, немецкие, французские, словацкие, британские) вместе с китайскими, японскими, бразильскими и пакистанскими пациентами. Анализы мутации остальных наших пациентов необходимы для установления мутационного спектра гена MECP2 у украинского населения.

В ХСМГЦ число диагностированных эпигенетических болезней растет. Все они характеризуются наличием у одного больного «конгломерата» болезней, ассоциированного с генетическим фоном изучаемой популяции, широкой распространенностью полиморфных вариантов генов ферментов фолатного цикла (рис. 19-22).



Рис. 19. Синдром Ретта на фоне дефицита фолатного цикла



Рис. 20. Эпигенетическая болезнь (гипометилирование, хромосомный (46,XY,9p+qh) и генный (мутация 677 C-T в гетерозиготном состоянии) полиморфизм)). Мягкая гомоцистеинурия. Синдромальная эпилепсия.



Рис. 21. Эпигенетическая болезнь Мозаичная форма синдрома Шерешевского-Тернера. Нарушение фолатного цикла (полиморфизм в генах системы фолатного цикла. Обнаружен полиморфизм 677 C/T MTHFR в гетерозиготном состоянии, ген эндотеллиальной NO-синтазы 4a/4b в гомозиготном состоянии). Нарушение энергетического обмена (MNGIE?). Врожденный горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом (оперативная коррекция). Гиперметропический астигматизм обоих глаз. Амблиопия



Рис. 22. Семейный случай эпигенетической болезни. Гипометилирование ДНК, дефицит фолатного цикла, нарушение обмена метионина (мозаичная форма трисомии по 21 хромосоме, хромосомный полиморфизм по хромосоме 1). Полиморфизмы в генах фолатного цикла: MTHFR 677 C/T в гетерозиготном состоянии, MTRR 66 A/G в гомозиготном состоянии

Углубленное исследование эпигенетических болезней является основным направлением научной и практической работы Объединения в настоящее время (рис. 23-24).



Рис. 23. Эпигенетическая болезнь: нарушение обмена гликопротеидов (дефект посттрансляционной модификации лизосомальных ферментов). Нарушение обмена фолатного цикла (полиморфизм 66A→G (122M) в гене MTRR в гетерозиготном состоянии). Хромосомный полиморфизм: 46, XY, 14 ps+. Длинные (очень длинные) ресницы, гипертелоризм, серо-голубые склеры, эпикант)



Рис. 24. Синдром Сетре-Чотсена, вторичная митохондриопатия, дефицит ферментов фолатного цикла

К 50-летию с момента рождения коллектив Объединения готовится с энтузиазмом, потому что оказался нужным Украине, нужным людям, с бедами которых он всегда готов оказаться рядом.

Список литературы

1. Безродна А.І. Генетико-епідеміологічне дослідження мультифакторіальних захворювань на прикладі бронхіальної астми, atopічного дерматиту та псоріазу: автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук.: спец. 03.00.15 «Генетика» / А.І. Безродна. - Х., 2012. - 20 с.
2. Бугайова О.В. Зіставлення клінічних та біохімічних фенотипів при синдромі Елерса-Данлоса: автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук.: спец. 03.00.15 «Генетика» / О.В. Бугайова - Х., 2009. - 19 с.
3. Гречанина Ю.Б. Изучение влияния полиморфизмов мтДНК и полиморфных вариантов генов C677T MTHFR, A66G MTRR на клинические проявления митохондриальных дисфункций: автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук.: спец. 03.00.15 «Генетика» / Ю.Б. Гречанина. - О., 2012. - 48 с.
4. Гусар В.А. Оцінка різноманіття гаплотипів мітохондріальної ДНК населення України: автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук.: спец. 03.00.15 «Генетика» / В.А. Гусар - Х., 2008. - 18 с.
5. Єфремова О. А. Роль порушення обміну метіоніну у формуванні клінічних ознак синдрому Дауна: автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук.: спец. 03.00.15 «Генетика» / О.А. Єфремова - Х., 2012. - 20 с.
6. Майборода Т. А. Пренатальні діагностичні критерії спадкових захворювань скелету: автореф. дис. на здобуття наук. ступеню канд. мед. наук.: спец. 03.00.15 «Генетика» / Т.А. Майборода - Х., 2008. - 17 с.

Резюме

Об'єднання «Генетика» - як наукова та клінічна база сучасної клінічної генетики

О.Я. Гречанина,
Ю.Б. Гречанина,
Р.О. Моїсеєнко

У статті представлений рівень надання медико-генетичної допомоги населенню на сучасному етапі. Освітлені шляхи становлення, формування Об'єднання «Медична генетика», а також виконання епігенетичного контролю. Відмічається зростання частоти зустрічаємості епігенетичної патології у ХСМГЦ і як наслідок підкреслюється важливість та необхідність більш глибокого дослідження епігенетичних хвороб, що й є основним напрямком наукової та практичної роботи Об'єднання у теперішній час.

Ключевые слова: медико-генетична допомога, епігенетичний контроль, експресія генів, ДНК.

Combining “Genetics” - as the scientific and clinical basis of modern clinical genetics

EY Grechanina,
Yu.B.Grechanina,
R.A.Moiseenko

Summary. The article shows the level of health care to the population-genetic nowadays. Lighted the way to becoming, coalitions “Medical Genetics” and the implementation of epigenetic control. Been an increase in the incidence of disease in epigenetic HSMGTS and therefore emphasizes the importance and necessity of in-depth study of epigenetic disease, which is the main research and practical work of the Association in the present.

Keywords: health-care genetic, epigenetic control of gene expression, DNA.

Объединение «Генетика» - как научная и клиническая база современной клинической генетики

Е.Я. Гречанина,
Ю.Б. Гречанина,
Р.А. Моисеенко

В статье представлен уровень оказания медико-генетической помощи населению на современном этапе. Освещены пути становления, формирования Объединения «Медицинская генетика», а также осуществления эпилгенетического контроля. Отмечается рост частоты встречаемости эпилгенетической патологии в ХСМГЦ и как следствие подчеркивается важность и необходимость углубленного исследования эпилгенетических болезней, что и является основным направлением научной и практической работы Объединения в настоящее время.

Ключевые слова: медико-генетическая помощь, эпилгенетический контроль, экспрессия генов, ДНК.