
МЕДИЧНА ГЕНЕТИКА

© ^{1,2}Трофімова Н.С., ^{1,2}Ольхович Н.В., ²Горovenко Н.Г.

УДК 616-056.7-07

^{1,2}Трофімова Н.С., ^{1,2}Ольхович Н.В., ²Горovenко Н.Г.

ВИКОРИСТАННЯ СКРИНУЮЧИХ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ РАНЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗІВ

¹Лабораторія медичної генетики НДСЛ «Охматдит» МОЗ України (м. Київ)

²Відділ генетичної діагностики, ДУ «Інститут генетичної
та регенеративної медицини НАМН України» (м. Київ)

trofimoffa@mail.ru

Представлена робота являється фрагментом НДР «Оцінка ролі генетичних факторів у формуванні та перебігу лізосомних хвороб накопичення для оптимізації клінічної і лабораторної діагностики цих захворювань» та виконана на базі ДУ «ІГРМ НАМН України», № держ. реєстрації 0115U003006.

Вступ Мукополісахаридози (МПС) – гетерогенна група спадкових метаболічних захворювань, яка відноситься до лізосомних хвороб накопичення і обумовлена порушенням метаболізму глікозаміногліканів (ГАГ) в лізосомах клітин різних органів та тканин. Частота розповсюдженості МПС в різних популяціях знаходиться у межах 1:25 000 – 1:45 000 новонароджених [14]. На сьогодні виділяють 7 типів МПС, кожен з яких обумовлений генетично детермінованою недостатністю одного з лізосомних ферментів, що беруть участь у каскадних реакціях розщеплення ГАГ [12]. Результатом цього метаболічного дефекту є накопичення недеградованих ГАГ в тканинах і, як наслідок, підвищене виділення їх з сечею. Виявлення цих патологічних змін може бути використано на першому етапі біохімічної діагностики мукополісахаридозів для селективного скринінгу цієї патології [4].

Глікозаміноглікани (ГАГ) – це полімерні вуглеводи (мукополісахариди), які складаються з повторюваних дисахаридних фрагментів, до складу яких входять гексози, гексозаміни і гексуранові кислоти [6]. ГАГ, що містять гексуранові кислоти, поділяють на несучі сульфогрупи хондроїтинсульфати, дерматансульфат, гепарансульфат, гепарин і нессульфатовану гіалуронову кислоту [1]. Глікозаміноглікани – це основний компонент нефіброзного матриксу сполучної тканини, в переважній більшості присутній у хрящі, кістках, кровоносних судинах, клапанах серця, шкірі, сухожилках, рогівці та, в меншій кількості, в печінці та мозку [2]. Накопичення частково деградованих ГАГ в лізосомах призводить до порушення життєдіяльності та поступової загибелі клітин і, відповідно, до дисфункції органів [13].

Руйнування сполучної тканини, спричинене патологічними процесами різної етіології, в більшості випадків, призводить до підвищення рівня ГАГ в сечі людини за рахунок гіперекскреції основного метаболіту сполучної тканини – хондроїтинсульфату (ХС). Первинний метаболічний дефект при МПС спричиняє підвищення рівня міnorних фракцій ГАГ в сечі – гепарансульфату (ГС), кератансульфату (КС) та дерматансульфату (ДС) в різних комбінаціях. Тому, саме визначення якісного складу ГАГ сечі дозволяє виявити з високою ймовірністю пацієнтів з МПС серед осіб з підвищеною екскрецією ГАГ з сечею, що завершує процедуру селективного скринінгу цієї патології [9]. Підтвердження діагнозу МПС потребує проведення ферментативного дослідження з метою виявлення первинного біохімічного дефекту у пацієнта.

Основним методом селективного скринінгу спадкових порушень сполучної тканини, до яких відносяться і МПС, є визначення рівня екскреції сумарних ГАГ з сечею турбідиметричним методом з цетилпіридиніумхлоридом (ЦПХ-тест). Багаторічний досвід біохімічного дослідження рівня ГАГ у пацієнтів, спрямованих на медико-генетичне консультування з метою виявлення спадкових хвороб обміну, показав існування великої кількості хворих з підвищеною екскрецією ГАГ в сечі, що не пов'язана з наявністю мукополісахаридозу. У зв'язку з цим виникла необхідність проведення розмежування патологічних станів, що супроводжуються підвищеною екскрецією загальних ГАГ з сечею, для розробки оптимального алгоритму селективного скринінгу мукополісахаридозів.

Метою роботи було виявлення особливостей та розробка оптимального алгоритму біохімічного селективного скринінгу мукополісахаридозів у пацієнтів з України.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалом для дослідження був біологічний матеріал (сеча) пацієнтів з різних регіонів України, які обстежувались у 2005-2014 роках в Лабораторії медичної генетики НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України з попереднім діагнозом

Таблиця 1

Показники верхньої границі норми загальної кількості ГАГ в сечі у пацієнтів різного віку (за Краснопольською К.Д., 1983 р.)

Вік	Од. ЦПХ/г креатиніну	Вік	Од. ЦПХ/г креатиніну	Вік	Од. ЦПХ/г креатиніну	Вік	Од. ЦПХ/г креатиніну
0-6 міс	300	4-5р	213	9-10р	150	14-18р	100
6-12 міс	280	5-6р	198	10-11р	140	Дорослі	50
1-2	262	6-7р	185	11-12р	131		
2-3	244	7-8р	173	12-13	122		
3-4	228	8-9р	161	13-14	144		

«спадкове порушення сполучної тканини». Якщо дослідження зразків сечі не проводилось безпосередньо після надходження в лабораторію, зразки зберігали при -20°C до проведення кількісного визначення ГАГ.

Рівень екскреції загальних ГАГ в сечі визначали з використанням 0.1% розчину цетилпірідініумхлориду в цитрат-цитратному буфері рН 4,8. Оптичну щільність проб вимірювали на спектрофотометрі SPECORD-40 (Analytik Jena AG) при довжині хвилі 650 нм з довжиною оптичного шляху 50 мм. Концентрацію загальних ГАГ в сечі розраховували в одиницях ЦПХ-преципітації у перерахунку на грам креатиніну [15].

Креатинін сечі визначали за кінетичним методом з лужним пікратом (Яффе) на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas integra 700 (Roche Diagnostics).

Фракціонування ГАГ проводили методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silica Gel (Sorbfil) з товщиною шару 100 мкм та зернистістю 8-12 мкм. Кожен зразок одночасно проганяли в двох системах розчинників: н-пропанол:гідроксид амонію:вода (4:6:1) та н-пропанол:гідроксид амонію (1:1). Для фарбування пластин використовували толуїдиновий блакитний барвник [3].

Результати досліджень та їх обговорення.

Нами було обстежено 1787 пацієнтів з різних регіонів України з підозрою на наявність патології сполучної тканини. При інтерпретації результатів ЦПХ-тесту у наших пацієнтів нормальним вважали значення загального вмісту ГАГ в сечі, яке не перевищує віко-

ві межі, надані у таблиці 1. Серед обстежених нами пацієнтів було виявлено 1358 осіб з нормальним рівнем ГАГ, що свідчило про невисоку ймовірність наявності у них спадкового порушення сполучної тканини. У 429 осіб (24%) було виявлено рівень ГАГ, вищий за вікову норму (рис. 1).

Гіперекскреція ГАГ з сечею може виникати внаслідок патологічної деградації сполучної тканини [12]. Захворювання, які супроводжуються деградацією сполучної тканини, можуть бути як спадкові – МПС, спадкова ахондроплазія [11], синдром Марфана [8], так і набуті – ревматоїдний артрит [8,10], склеродермія [16] та інша патологія, що супроводжується ураженням сполучної тканини. Але тільки у хворих з МПС гіперекскреція ГАГ з сечею обумовлена наявністю специфічних (патологічних) фракцій ГАГ, а саме КС, ГС та ДС [5]. Тому, при отриманні результату визначення вмісту загальних ГАГ в сечі, який є пограничним, або вищим за вікову межу норми, проводили подальше фракціонування ГАГ методом тонкошарової хроматографії для підтвердження або виключення діагнозу МПС.

При визначенні фракцій ГАГ, які спричинили підвищення загальної екскреції цих метаболітів у зразках 429 пацієнтів, у 91 особи було виявлено наявність патологічних фракцій, характерних для МПС (рис. 1). Таким чином, доля пацієнтів з підвищеною екскрецією патологічних фракцій, характерних для МПС, серед загальної кількості обстежених, становила 5%. У решти пацієнтів підвищений рівень загальних ГАГ був обумов-

лений наявністю ізольованої гіперекскреції ХС, яка не є патогномонічною для МПС і свідчить про малу ймовірність цього захворювання [7].

Слід зазначити, що при деяких типах МПС описані випадки незначного підвищення, або навіть відсутності підвищення екскреції загальних ГАГ в сечі, в той час як якісний склад ГАГ характеризується наявністю патологічних фракцій. Серед загальної кількості обстежених

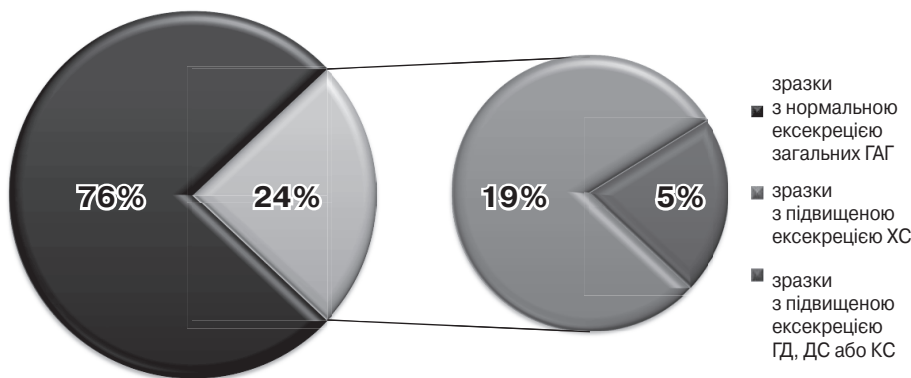


Рис. 1. Розподіл зразків з підвищеним рівнем ГАГ.

Таблиця 2
Характеристики фракцій ГАГ,
виявлених у пацієнтів
з підтвердженим діагнозом МПС

Тип МПС	Фракції ГАГ				Кількість пацієнтів	
	ХС	ДС	ГС	КС	абсолютна кількість	%
I, II та VII		+	+		49	50
III			+		33	33,7
VI		+			4	4
IV	+			+	12	12,3
Загалом					98	100

нами осіб було виявлено 7 пацієнтів з нормальним рівнем загальних ГАГ в сечі, але наявністю яскраво виражених, характерних клінічних ознак МПС. Це обумовило необхідність проведення фракціонування ГАГ попри нормальні показники ЦПХ-тесту, що забезпечило вчасну і точну діагностику МПС у цих випадках. Після подальшого обстеження у 4 пацієнтів був діагностований МПС III типу, та по одному пацієнту – МПС I типу, МПС II типу, та МПС IV типу, що відповідає опублікованим спостереженням про те, що саме ці захворювання можуть супроводжуватись нормальним рівнем загальних ГАГ в сечі [9].

Аналіз спектру виявлених патологічних фракцій ГАГ методом ТШХ в системі розчинників н-пропанол:гідроксид амонію:вода (4:6:1) показав, що у 49 осіб (50% серед хворих на МПС) було виявлено поєднану екскрецію ГС та ДС, що характерно для МПС I, II та VII типів (табл. 2).

У 33 пацієнтів було виявлено ізольовану гіперекскрецію ГС (33,7%) (рис. 2), а у 4 – ДС (4%), що характерно для МПС III та МПС VI типів відпо-

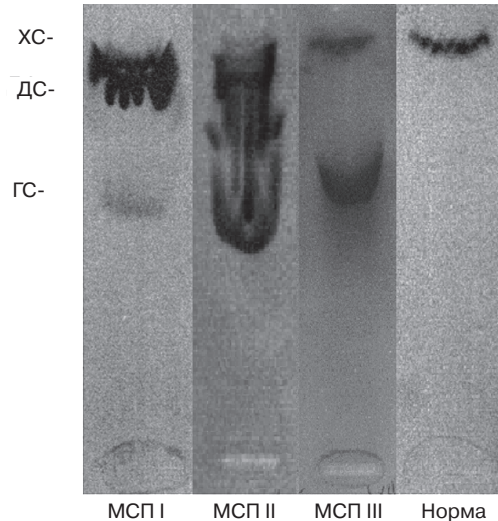


Рис. 2. Фракціонування ГАГ методом тонкошарової хроматографії в системі розчинників н-пропанол : гідроксид амонію : вода (4:6:1): ХС – хондроїтинсульфат, ГС – гепарансульфат, ДС – дерматансульфат.

відно. В результаті ТШХ ГАГ в системі розчинників н-пропанол:гідроксид амонію (1:1), у 12 пацієнтів було виявлено гіперекскрецію КС (12,3%), що притаманно тільки МПС IV типу (рис. 3). Слід відмітити, що поєднана екскреція ХС та КС, характерна для МПС IV Моркіо А, тоді як ізольована гіперекскреція КС вказує на високу ймовірність МПС IV Моркіо В.

У всіх випадках виявлення гіперекскреції патологічних фракцій ГАГ в сечі в подальшому діагноз МПС було підтверджено методом ферментативної діагностики.

Метод тонкошарової хроматографії, який застосовується для фракціонування ГАГ, дозволяє візуалізувати не лише патогномонічні для МПС глікозамі-

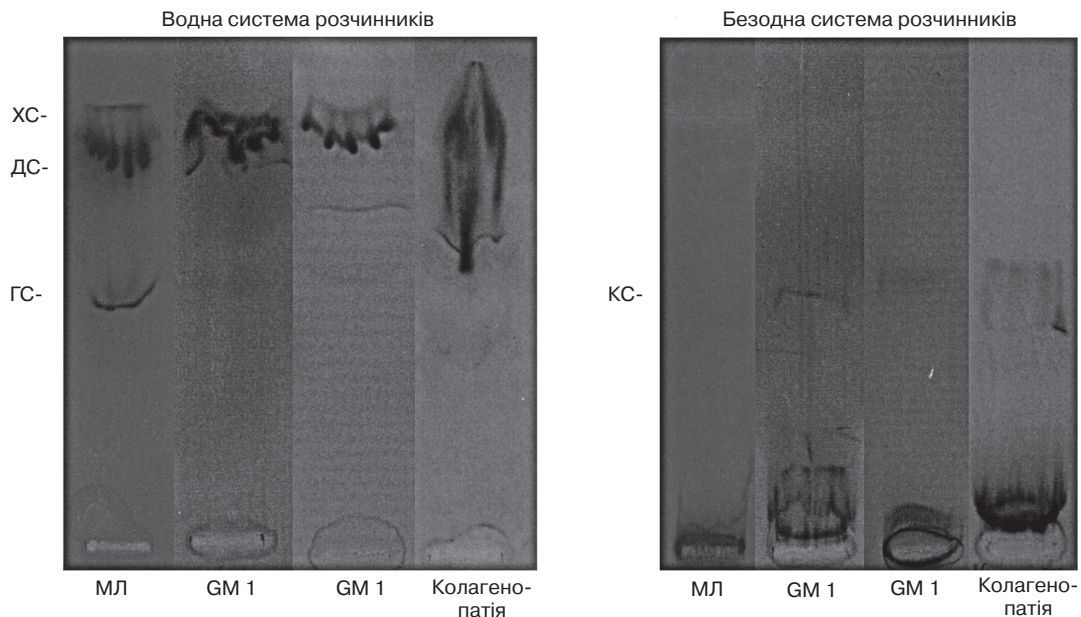


Рис. 3. Фракціонування ГАГ методом тонкошарової хроматографії в системі розчинників н-пропанол:гідроксид амонію (1:1): ХС – хондроїтинсульфат, КС – кератансульфат.

ноглікани, а й споріднені з ними метаболіти, такі як гіалуронова кислота або інші олігосахариди. Як правило, ці речовини виявляються у невеликих кількостях і ускладнюють інтерпретацію результатів, особливо у пацієнтів з іншими лізосомними хворобами накопичення (ЛХН). Крім того, у пацієнтів з іншими ЛХН іноді може спостерігатись наявність характерних для МПС фракцій ГАГ у невеликій кількості [17, 18]. Так, в зразках пацієнтів з GM1-гангліозидозом нами часто виявлялась незначна екскреція КС. Крім того, гіперекскреція подібних до ГАГ речовин іноді зустрічалась у пацієнтів з муколіпідозом (МЛ) (рис. 4).

Важливим фактором отримання достовірних результатів кількісного визначення ГАГ в сечі є преаналітичний етап аналізу, а саме якість зразка сечі пацієнта. Відомо, що при використанні для аналізу зразків сечі з рівнем креатиніну менше ніж 0,05 г/л можливе отримання хибнопозитивних результатів [3]. Аналіз проведених нами досліджень показав, що у 40 осіб, в сечі яких було виявлено значне підвищення рівня загальних ГАГ за відсутності патологічних фракцій (2,2% від загальної кількості обстежених), рівень креатиніну сечі наблизився або був менше ніж 0,05 г/л.

Таким чином, аналіз кількісного рівня екскреції та якісного складу глікозаміногліканів в сечі є зручним і інформативним засобом селективного скринінгу МПС, який дозволяє ефективно відокремити пацієнтів з високою ймовірністю цієї групи ЛХН для подальшої підтверджуючої діагностики. Для остаточного підтвердження діагнозу МПС з визначенням типу цього захворювання необхідно проводити нозологічну діагностику з визначенням первинного біохімічного (аналіз активності відповідного лізосомного ферменту) та генетичного (визначення мутацій у відповідному гені) дефекту.

Висновки.

При визначенні екскреції загальних ГАГ у пацієнтів з попереднім діагнозом «спадкове порушення сполучної тканини», гіперекскреція глікозаміногліканів у сечі виявлена у 24% від загальної кількості обстежених.

Доля пацієнтів з підвищеною екскрецією патологічних фракцій, характерних для МПС, серед загальної кількості обстежених, становила 5%.

Поєднана екскреція ГС та ДС виявлена у 50% пацієнтів, що характерно для МПС I, II та VII типів. У 33,7% було виявлено ізольовану екскрецію ГС, що свідчить про наявність МПС III типу. У 4% пацієнтів було виявле-

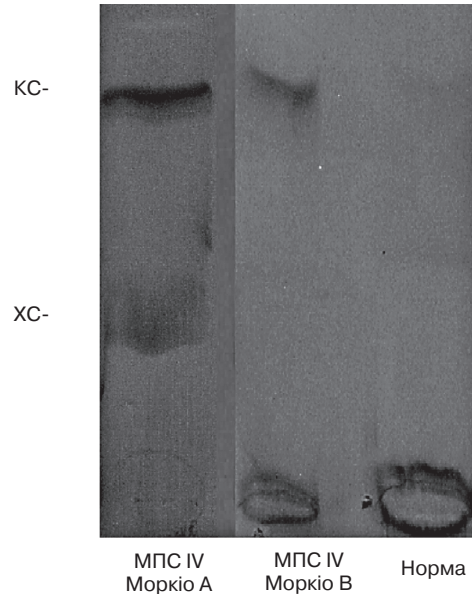


Рис. 4. Зразок ТСХ ГАГ пацієнтів, з гіперекскрецією ГАГ при різних патологіях, не пов'язаних з МПС (МЛ- муколіпідоз, GM1-гангліозидоз).

но ізольовану екскрецію ДС, та у 12,3% КС, що характерно для МПС VI та МПС IV типів відповідно.

Завдяки ТШХ ГАГ було встановлено, що у 77% пацієнтів гіперекскреція ГАГ у сечі обумовлена екскрецією лише ХС, що робить малоімовірним діагноз «мукополісахаридоз» і потребує подальшої диференційної діагностики порушень сполучної тканини.

Двоетапний селективний скринінг є необхідним для ефективного виявлення хворих з високою ймовірністю МПС.

Метод визначення загальної кількості ГАГ є доступним та недорогим, тому може проводитись в обласних медико-генетичних закладах для виявлення пацієнтів з підозрою на МПС, з подальшим направленням на підтверджуючу діагностику в спеціалізовану лабораторію.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому, для уточнення типу МПС, планується проведення підтверджуючого етапу діагностики – аналізу активності відповідного лізосомного ферменту.

Література

1. Башкатов С.А. Гликозаміноглікани в механізмах адаптації організму. / С.А. Башкатов. -Уфа : Изд-е Башкирск. Ун-та, 1996. – 144 с.
2. Клиническая диагностика. Методы. – М. : Мир, 1999. -291 с.
3. Краснополяская К.Д. Методические рекомендации по выявлению наследственных дефектов обмена / К.Д. Краснополяская, Г.Л. Цукерман // Методические рекомендации МОЗ СССР. – М., 1983. – 30 с.
4. Краснополяская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей / К.Д. Краснополяская. – М. : РОО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат», 2005. – 364 с.
5. Марри Р. Биохимия человека в 2 т. / Р. Марри [и др.]. – М. : Мир, 1993. – Т. 2. – С. 314-318.
6. Стейси М. Углеводы живых тканей / М. Стейси, С. Баркер. – М. : Мир, 1965. – 324 с.
7. Apte B.N. A simple and rapid method for the diagnosis of mucopolysaccharidoses (MPS). / B.N. Apte // Journal of Clinical and Diagnostic Research [serial online] – 2009. June [cited: 2009 June 1]. – Vol. 3. – P. 1488-1492.
8. Berenson G.S. Urinary acid mucopolysaccharides in normal man and in Hurler's syndrome. / G.S. Berenson, E.R. Dalferes // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1963. -Vol. 113. – P. 743-746.
9. Blau Nenad. Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics / Nenad Blau, Marinus Duran, Michael K. Gibson // Springer. – 2008. – P. 325-331.

10. Loewi G. Urinary excretion of acid polysaccharide in rheumatoid arthritis and other diseases / G. Loewi // Ann. Rheum. Dis. – 1959. – Vol. 18. – P 239-243.
11. Lorincz A.E. Urinary acid mucopolysaccharides in hereditary deforming chondroplasia / A.E. Lorincz // Fed. Proc. – 1960. – P. 19-148.
12. Mehta A. Lysosomal storage disorders: a practical guide / Atul Mehta, Bryan Winchester. – London : Wiley-Blackwell, 2012. – P. 38-46.
13. Methods in Enzymology // Academic Press. Ed. By V.Ginsburg. – 1978. – Vol. 50. – P. 628.
14. Muenzer Joseph. Overview of the mucopolysaccharidoses / Joseph Muenzer // Rheumatology. – 2011. – Vol. 50. – P. 4-12.
15. Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual / Frits A. Hommes. – New York : Wiley-Liss, 1991. – P. 79-85.
16. Thompson G.R. The excretion of nondialyzable urinary mucopolysaccharide in rheumatic and other systemic disease states / G.R. Thompson, C.W. Castor // J. Lab. Clin. Med. – 1966. – Vol. 68. – P. 617-627
17. Wenger D.A. Screening for lysosomal disorders / D.A. Wenger, C. Williams // Techniques in Diagnostics of Human Biochemical Genetics. – New York : Wiley-Liss, 1991. – P. 587-619.
18. Wessler E. Determination of acidic glycosaminoglycans in urine by an ion exchange method: Applications to “collagenoses”, gargoyism, nail patella syndrome and Farber’s disease / E. Wessler // Clin. Chim. Acta – 1967. – Vol. 16. – P. 235-243.

УДК 616-056.7-07

ВИКОРИСТАННЯ СКРИНУЮЧИХ БІОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗІВ

Трофімова Н.С., Ольхович Н.В., Горovenko Н.Г.

Резюме. Мукополісахаридози (МПС) – гетерогенна група спадкових метаболічних захворювань, яка відноситься до лізосомних хвороб накопичення (ЛХН) і обумовлена порушенням метаболізму глікозаміногліканів (ГАГ) в лізосомах клітин різних органів та тканин.

Метою роботи було виявлення особливостей та розробка оптимального алгоритму біохімічного селективного скринінгу мукополісахаридозів у пацієнтів з України.

Серед обстежених нами 1787 пацієнтів, з підозрою на наявність патології сполучної тканини, на першому етапі селективного скринінгу було виявлено 429 осіб з гіперекскрецією ГАГ. В результаті проведення другого етапу селективного скринінгу, діагноз МПС було підтверджено у 98 пацієнтів. Представлені особливості інтерпретації результатів першого та другого етапів селективного скринінгу МПС.

Ключові слова: мукополісахаридоз, глікозаміноглікани, фракціонування ГАГ.

УДК 616-056.7-07

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СКРИНИРУЮЩИХ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Трофимова Н.С., Ольхович Н.В., Горovenko Н.Г.

Резюме. Мукополісахаридози (МПС) – гетерогенная группа наследственных метаболических заболеваний, которые относятся к лизосомным болезням накопления (ЛБН) и возникают в результате нарушения метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ) в лизосомах клеток разных органов и тканей.

Целью работы было выявление особенностей и разработка оптимального алгоритма биохимического селективного скрининга на МПС у пациентов из Украины. Среди обследованных нами 1787 пациентов, с подозрением на наличие патологии соединительной ткани, на первом этапе селективного скрининга было выявлено 429 человек с гиперэкскрецией ГАГ. В результате проведения второго этапа селективного скрининга, диагноз МПС был подтвержден у 98 пациентов. Показаны особенности интерпретации результатов первого и второго этапов селективного скрининга МПС.

Ключевые слова: мукополісахаридоз, глікозоаміноглікани, фракціонування ГАГ.

UDC 616-056.7-07

Usage of Biochemical Screening Studies in Early Diagnostics of Mucopolysaccharidosis

Trofimova N. S., Oikhovich N. V., Horovenko N. H.

Abstract. The aim of the research was to determine the peculiarities of the optimal algorithm of biochemical selective screening of mucopolysaccharidosis in patients from Ukraine.

Object and methods of the research. Biological material (urine) was the main material for its research. Patients from different regions of Ukraine were examined in the medical genetics laboratory with previous diagnosis “hereditary destruction of the connective tissue” from 2005 to 2014.

Results and discussion. 1787 patients from different regions of Ukraine were examined who had the presence of connective tissue pathology. 1358 patients had the normal level of glycosaminoglycans that indicates a low probability that they have inherited disorder of the connective tissue. 429 patients (24%) had higher level of glycosaminoglycans than in developmental norm.

Hyperexcretion of glycosaminoglycans with the urine can result from pathological destruction of the connective tissue. Diseases which cause destruction of the connective tissue can be hereditary mucopolysaccharidosis such as hereditary achondroplasia, Marfan’s syndrome and also acquired ones such as rheumatoid arthritis, scleroderma and other pathologies that lead to the connective tissue destruction. But only patients with mucopolysaccharidosis’s hy-

perexcretion of glycosaminoglycans with the urine have the presence of pathological fractions such as keratansulfate (KS), heparansulfate (HS) and dermatansulfate (DS). That's why the method of the chromatography should be done in order to determine such diagnosis as mucopolysaccharidosis. The main factor of the accurate results of quantitative glycosaminoglycan determination in the urine is preanalytical stage of the analysis such as the quality patient's urine sample. Urine sample with the level of the creatinine which is lower than 0.05 g/l can show incorrect result. 40 patients were examined by us and urine sample showed the increase of glycosaminoglycan level without pathological fractions (2.2% from general number of patients), the level of creatinine was lower than 0.05 g/l.

The analysis of the excretion level and quantitative composition of glycosaminoglycans in the urine is useful and informative method of the selective screening of the mucopolysaccharidosis, which can determine patients who have lysosomal storage diseases for further diagnostics. Nosological diagnostics with primary biochemical determination (the analysis of lysosomal enzyme's activity) and genetic (the definition of the mutation in the defined gene) should be done in order to confirm such diagnosis as mucopolysaccharidosis.

Conclusions. In order to determine the excretion of general number of glycosaminoglycans in patients with the previous diagnosis "hereditary destruction of the connective tissue", hyperexcretion of glycosaminoglycans in the urine was revealed in 24% from general number of patients. Among general number of patients 5% patients were the patients with increased excretion of the pathological fractions which are typical for the mucopolysaccharidosis. Combined excretion of the heparansulfate and dermatansulfate was revealed in 50% patients, which is typical for the mucopolysaccharidosis of the I, II and VII types. Excretion of the heparansulfate was revealed in 33.7% of patients which is typical for the mucopolysaccharidosis of the III type. Excretion of the dermatansulfate was revealed in 4% of patients and excretion of the keratansulfate was revealed in 12.3% of patients. Hyperexcretion of glycosaminoglycans in the urine was conditioned only due chondroitinsulfate excretion. It also requires differential diagnostics of the connective tissue destruction. Two-step selective screening is necessary and useful method in order to determine patients with mucopolysaccharidosis. The method of general number of glycosaminoglycans is available and inexpensive one so it can be done in regional medical and genetic institutions in order to determine patients with mucopolysaccharidosis with further examination in the specialized clinics.

Keywords: mucopolysaccharidosis, glycosaminoglycans, GAG fractioning.

Рецензент – д-р мед. Наук Ігрунова К.М.

Стаття надійшла 30.07.2015 р.