

ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТОТ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ C677T MTHFR ТА A66G MTRR ПРИ ПАТОЛОГІЇ ЦНС

Волобуєва І. А.

Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, м. Харків, Україна, e-mail: tgc@ukr.net

Вступ. З 2008 року в ХСМГЦ вивчається вплив поліморфних варіантів генів системи фолатного циклу C677T MTHFR та A66G MTRR на ураження центральної нервової, серцево-судинної, шлунково-кишкової та скелетної систем (О.Я. Гречаніна, Ю.Б. Гречаніна, В.А. Гусар, І.А. Волобуєва). В продовження вивчення проблеми патології центральної нервової системи (ПЦНС), спираючись на той факт, що за даними генетичного моніторингу 2000 – 2006 рр. була виявлена частота захворювань, що значно перевищує світові дані, проведено дослідження по вивченню генетичної компоненти в розвитку патологічних станів, а саме досліджували розподіл генотипів та алелей, а також зустрічаємість комбінацій поліморфних варіантів генів C677T MTHFR та A66G MTRR, що є одним із факторів виникнення ПЦНС.

Матеріали та методи. У дослідженні прийняли участь 140 пацієнтів з різноманітною патологією ЦНС: затримка психомоторного розвитку, розлади аутистичного спектру, дефекти неавральної трубки, органічні і перинатальні враження ЦНС та ін. Молекулярно-генетичне дослідження проводилось на базі ХСМГЦ у три етапи. З венозної крові екстрагували ДНК експрес-методом за допомогою реагентів НПФ «Літех» згідно інструкції виробника, далі проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) (тест-системи для ампліфікації НПФ «Літех»), продукт ПЛР оцінювали в 3% агарозному гелі та з додаванням інтеркалюючого фарбника Sybr Green I в режимі реального часу.

Результати та обговорення. За геном C677T MTHFR спостерігався наступний розподіл генотипів: CC- 43,60%, CT – 48,60%, TT – 7,8%, частота патологічного алеля склала 0,32. За геном A66G MTRR – AA – 26,4 %, AG- 37,9%, GG – 35,7%, частота патологічного алеля – 0,54. Частота патологічного алеля гена C677T MTHFR в групі обстежених дещо вища ніж в загально-популяційній вибірці (0,27). Серед комбінацій генотипів найчастіше зустрічався гетерозиготний компаунд CT/ AG -19,3%, найрідше – гомозиготний компаунд TT/GG – 2,1%. У групі пацієнтів з ПЦНС гетерозиготний компаунд зустрічався частіше ніж в загально-популяційній вибірці (18,3%).

Висновки. Порівнюючи отримані дані з загально-популяційною виборкою можна зробити висновок про вклад мутації в гені C677T MTHFR на розвиток патології ЦНС як окремого чинника, та в комбінації з A66G MTRR у стані подвійної гетерозиготи. Дані можуть бути основою для встановлення причин вад розвитку та індивідуального підходу до лікування в кожному окремому випадку.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ НЕОНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АДРЕНОГЕНИТАЛЬНОГО СИНДРОМА В УКРАИНЕ

Гречанина Е. Я., Будрейко Е. А., Кладченко Т. В.

*Харьковский специализированный медико-генетический центр,
г. Харьков, Украина, e-mail: tgc@ukr.net*

Введение. Аденогенитальный синдром (АГС) (врожденная дисфункция коры надпочечников, АГС) – группа заболеваний, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, которые участвуют в биосинтезе кортизола в коре надпочечниковых желез. Известно по меньшей мере пять наследственных дефицитов ферментов, обеспечивающих синтез стероидов: 21-гидроксилаза, холестеролдесмолаза, 3-β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11-β-гидроксилаза, 17-α-гидроксилаза. Недостаточная активность каждого из этих ферментов обуславливает разнообразие клинических проявлений заболевания. 90-95 % всех случаев заболевания связано с дефицитом 21-гидроксилазы. Ранняя диагностика и своевременная терапия позволяет избежать тяжелых последствий: гибели ребенка от сольтеряющих кризов, ошибки в выборе половой принадлежности при выраженной вирилизации наружных гениталий у девочек, бесплодия, нарушение полового созревания и роста.

Цель исследования. Установить популяционную частоту АГС в Украине, изучить ранние признаки АГС для адекватной тактики лечения.

Материалы и методы исследования. Неонатальный скрининг проводился путем определения уровня 17-ОН-прогестерона в сухих пятнах крови на специальной фильтровальной бумаге.

Результаты и обсуждение. В Харьковском специализированном медико-генетическом центре (ХСМГЦ) с 2012г. начат массовый скрининг новорожденных на АГС. За время проведения скрининга было обследовано 53036 детей из четырех областей Украины (Харьковской, Полтавской, Черниговской, Сумской). При первичном исследовании образцов новорожденных г. Харькова и области было выявлено 50 детей с повышенным уровнем 17-ОН-прогестероном, новорожденных г. Полтавы и области – 23, новорожденных г. Чернигова и области – 8, новорожденных г. Сумы и области – 41. При проведении ре-тестов у новорожденных г. Харькова и области получено 22 отрицательных результата, новорожденных г. Полтавы и области – 10, новорожденных г. Чернигова и области – 5, новорожденных г. Сумы и области – 28. Так как не во всех бланках был указан гестационный возраст новорожденных при заборе первичного материала, при проведении второго этапа скрининга уточнялся гестационный возраст, и принималось решение о необходимости проведения ре-теста.

В 2012 г. был выявлен и установлен диагноз у одного ребенка. У новорожденного (мальчик доношенный) при первичном скрининге уровень 17-ОН-прогестерона был 94,8 нг/мл, при проведении ретеста уровень 17-ОН-прогестерона был 239 нг/мл. Ребенок был обследован в ХСМГЦ врачом-генетиком и эндокринологом, установлен диагноз АГС и назначено лечение. При проведении медико-генетического консультирования было установлено, что в этой семье у сибса пробанда (девочка 12 лет) в трехлетнем возрасте в ХСМГЦ был установлен диагноз АГС, вирильная форма.

В 2013г. в ХСМГЦ был выявлен еще один ребенок (мальчик доношенный). Диагноз АГС был установлен ребёнку в перинатальном центре, куда он был госпитализирован для уточнения диагноза в связи с ухудшением состояния здоровья. Уровень 17-ОН-прогестерона в сухих пятнах крови составлял 48,8 нг/мл на фоне приема преднизалона и кортинефа.

Выводы. Как можно более быстрая доставка первичных образцов крови в лабораторию и быстрое проведение ретестов, в случае необходимости, корректное заполнение бланков, строгое соблюдение алгоритма проведения процедуры исследования, позволяет своевременно установить диагноз у пациентов как с сольтерьющей формой, так и вирильной формой до того, как разовьется острая надпочечниковая недостаточность. Дальнейшая оптимизация проведения скрининга позволит минимизировать последствия и улучшить качество жизни детей и в последствии взрослых с АГС.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ФЕНІЛКЕТОНУРІЇ. ДОСВІД 26-РІЧНОГО СКРИНІНГУ

Гречаніна О. Я., Показій Н. О.

*Харківський національний медичний університет, Український інститут клінічної генетики,
Харківський спеціалізований медико-генетичний центр, tgc@ukr.net*

Вступ. Фенілкетонурія (ФКУ) - одна з найкраще вивчених хвороб, що відносяться до спадкових порушень обміну речовин (СПОР). Це дефект метаболізму амінокислоти фенілаланіну (ФА). Класична ФКУ - аутосомно-рецесивне захворювання, яке обумовлене мутацією гена фенілаланін-4-гідроксилази (ПАН), локалізованого на 12q24 [2]. В ПАН локалізовано більше 100 мутацій, включаючи заміни, інсерції, делеції.

В 80-ті роки ХХ сторіччя були розроблені методи молекулярної діагностики, які дозволили ідентифікувати мутації, що приводять до розвитку захворювання. В даний час відомо більше 300 мутацій, унаслідок яких розвивається ФКУ або гіперфенілаланінемія (ГФА). За допомогою цих методів з'явилася можливість виявляти гетерозиготних носіїв, що дуже важливо при проведенні медико-генетичного консультивання.

Мета. Визначити характер генетичної гетерогенності ФКУ в регіоні дослідження.

Матеріали та методи дослідження. Харківським спеціалізованим медико-генетичним центром (ХСМГЦ) спільно з Полтавською медико-генетичною консультацією була проведена молекулярно-генетична діагностика для визначення характеру мутацій в 42 родинах, що мають дітей, хворих на ФКУ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).