

типу CNV. Також ідентифіковано нові чутливі до дози гени-кандидати, залучені у розвиток і функціонування центральної нервової системи.

Мета роботи. Ідентифікація нових патогенних геномних реорганізацій типу CNV, дослідження їх молекулярно-генетичної природи та асоціації з клінічними проявами у пацієнтів з інтелектуальною недієздатністю (ІН) неясного генеза.

Матеріали і методи. Клініко-генеалогічне дослідження пацієнтів з ІН, цитогенетичне та молекулярно-генетичне дослідження геномних реорганізацій та аналіз їх походження в зразках ДНК пацієнтів за допомогою CGH-аналізу на мікрочипах високої роздільної здатності, повнохромосомного FISH-аналізу, кількісної ПЛР у реальному часі, біоінформаційний аналіз результатів.

Результати та обговорення. У пацієнтів з різним ступенем інтелектуальної недієздатності, затримкою розвитку та мови ідентифіковано нові, унікальні, можливо патогенні CNV. У 5 пацієнтів виявлено делеції *de novo* хромосомної ділянки 16p11.2-12.2 різної протяжності та у 2 - геномні реорганізації хромосомної ділянки 10q25.3-26.3, які були успадковані у складі незбалансованих транслокацій від здорових батьків-носіїв сбалансованих хромосомних реорганізацій. Показано, що делеції ділянки 16p11.2 асоційовані із порушеннями розвитку мови – синдром дитячої апраксії мови (CAS syndrome - childhood apraxia of speech) та зниженням інтелекту середньої тяжкості (IQ 68-45), в той час як делеції ділянки 16p12.2 виявлено у пацієнтів із важкою інтелектуальною недієздатністю (IQ 30) та затримкою розвитку. Також встановлено, що як делеція так і дуплікація ділянки 10q25.3-26.3 асоційовані з розвитком важкої синдромальної ІН (IQ 18 та 43, відповідно), що свідчить про наявність в цій хромосомній ділянці чутливих до дози генів, зміна геномних копій яких призводить до порушень ЦНС.

Подальше дослідження цих реорганізацій, особливо порівняльний аналіз асоціації генотип-фенотип у хворих із різними за розміром CNV в однакових хромосомних локусах дозволить видокремити спільні ділянки та ідентифікувати нові гени, залучені в патогенез ІН. Зараз аналіз отриманих результатів триває.

Висновки. Ідентифіковано нові патогенні геномні реорганізації в хромосомних ділянках 16p11.2-12.2 та 10q25.3-26.3, які асоційовані порушеннями розвитку і функціонування ЦНС. Ці порушення призводять до розвитку нових синдромальних форм ІН.

Дослідження виконувалися в рамках проекту CHERISH, 7-ї Рамкової програми ЄС (угода № 223692).

ПОКРАЩЕННЯ РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ ДІТЕЙ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ПРЕНАТАЛЬНОГО ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ

*Євтушок Л. С.^(1,6), Зимак-Закутня Н. О.^(2,6), Долгов В. Б.⁽²⁾, Коваль Р. І.^(2,4),
Куліковський Я. А.⁽¹⁾, Плотка Л. Д.⁽¹⁾, Ціж О. С.⁽¹⁾, Шевчук О. В.⁽³⁾,
Christina Chambers⁽⁵⁾, Kenneth Lyons Jones⁽⁵⁾, Wladimir Wertelecki⁽⁶⁾*

⁽¹⁾Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр імені Віктора Поліщука,
м. Рівне, Україна;

⁽²⁾Хмельницький міський перинатальний центр, м. Хмельницький, Україна;

⁽³⁾Рівненська обласна дитяча лікарня, м. Рівне, Україна;

⁽⁴⁾Хмельницька міська дитяча лікарня, м. Хмельницький, Україна;

⁽⁵⁾Department of Pediatrics, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA;

⁽⁶⁾Міжнародний благодійний фонд «ОМНІ-мережа для дітей», м. Рівне, Україна.

Вступ. Вплив алкоголю під час вагітності – одна з основних причин вроджених вад і порушень розвитку у дітей, серед яких фетальний алкогольний синдром (ФАС) є найбільш важким. Рання діагностика ФАС сприяє застосуванню спеціальних програм раннього втручання, що має позитивний вплив на розвиток дітей.

Мета. Визначити популяційну частоту ФАС та оцінити стан раннього виявлення дітей, які зазнали пренатального впливу алкоголю.

Матеріали і методи. За сприяння міністерства охорони здоров'я України, міжнародного співробітництва та співпраці з міжнародним благодійним фондом «ОМНІ-мережа для дітей», з 2000 року у Рівненській області та з 2002 року у Хмельницькій області запроваджена система популяційно-

го моніторингу ВВР за міжнародними стандартами, включаючи ФАС. На кожного новонародженого у Рівненській та Хмельницькій областях лікарі-неонатологи заповнюють реєстраційну форму «Повідомлення про народження дитини та наявність вроджених вад розвитку» («Повідомлення»), яка містить, зокрема, інформацію про ризик пренатального впливу алкоголю. Ці реєстраційні форми систематично переглядаються медичними генетиками. У 2005 році Європейська організація систем моніторингу вроджених вад розвитку (EUROCAT) надала статус повного члена нашій програмі («Україна: Програма запобігання вродженим вадам розвитку ОМНІ- мережі»). Членство у EUROCAT дає змогу порівнювати частоти ФАС у країнах Європи. У 2005 році започатковане партнерство з міжнародним консорціумом з дослідження порушень фетального алкогольного спектру (CIFASD). Було проаналізовано 208772 проспективно зібраних неонатальних «Повідомлень», клінічні дані щодо діагнозу та дані щодо фаху лікаря, який вперше запідозрив наявність у дитини ФАС. Також проаналізовано результати систематичного скринінгу 11909 вагітних жінок щодо вживання алкоголю. Пріоритетним напрямком нашої діяльності також є освітні програми для медичних фахівців, зокрема, лікарів- неонатологів та широкого загалу щодо діагностики і запобігання ФАС.

Результати. За 2005- 2011 рр. лікарі Рівненської і Хмельницької областей діагностували ФАС у 120 дітей. У 37 випадках діагноз вперше був запідозрений при первинному неонатальному огляді, а у 26 випадках – медичними генетиками. Слід зазначити, що у 48% випадків ФАС був вперше запідозрений лікарями-неонатологами відділень патології новонароджених і педіатрами. У Будинках дитини перебували 43 (35,8%) дітей із ФАС. 10 (8,3%) дітей із ФАС померли у віці до 1 року. За результатами скринінгу вагітних жінок, 9,2% дітей знаходилися у групі ризику щодо пренатального впливу алкоголю та потребували ретельного огляду неонатологами та нагляду педіатрами.

Висновок. Згідно результатів наших досліджень, популяційна частота ФАС у Рівненській і Хмельницькій областях за 2005- 2011 рр. є однією з найвищих у Європі- 5,46 на 10000 народжених. Лікарі- неонатологи, які здійснюють первинний огляд новонародженої дитини, відіграють дуже важливу роль у ранній діагностиці ФАС. Завдяки проведеним тренінгам з діагностики ФАС для лікарів- неонатологів, педіатрів, генетиків та скринінгу вагітних жінок щодо вживання алкоголю у Рівненській і Хмельницькій областях покращилося раннє виявлення дітей із ФАС.

MLPA-АНАЛИЗ В ДИАГНОСТИКЕ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

*Камалиева Б. О., Боровикова А. В., Сатиева А. А., Шевцов А. Б., Абильдинова Г. Ж.
Национальный научный центр материнства и детства, г. Астана, Республика Казахстан*

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА) представляет собой аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, характеризующееся дегенерацией α -мотонейронов передних рогов спинного мозга. Принято выделять три основные формы СМА: атрофию Вернига-Гофмана, атрофию Кугельберга-Веландера и промежуточную форму. Известно, что эти клинические формы обусловлены делецией в гене SMN (survival motor neurons), имеющем 2 копии теломерную - SMN1, и центромерную - SMN2. Обнаружение делеции 7 и/или 8 экзонов гена SMN1 в гомозиготном состоянии позволяет подтвердить диагноз СМА у больного, а повышение количества копий гена SMN2 способно компенсировать нехватку белка SMN, приводя к смягчению течения заболевания (формы II-III), в то время как отсутствие гена NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein gene) указывает на крупную делецию в локусе SMN.

Цель: изучить значение мутаций в генах SMN1, SMN2 и NAIP в диагностике спинальной мышечной атрофии и определить связь между мутацией и тяжестью клинических проявлений.

Материалы и методы. Было обследовано 38 детей с подозрением на спинальную атрофию Вернига-Гофмана и Кугельберга-Веландера. Из цельной крови пациентов была выделена геномная ДНК с применением набора Wizard® Genomic DNA Purification kit (Promega). В дальнейшем была проведена диагностика с использованием метода MLPA на 96-капиллярном автоматическом анализаторе 3730xl DNA Analyser.

Результаты и обсуждение. Методом MLPA-анализа подтверждены мутации в генах SMN1, SMN2 и NAIP у 14 из 38 обследованных детей. В результате, у 4 из 5 обследуемых с амиотрофией Вернига-Гофмана обнаружены делеции 7 и/или 8 экзонов генов SMN1 и SMN2, и у одного пациента диагностирована делеция 7 экзона гена SMN1, а также делеция гена NAIP5. У 8 пациентов из 9 с болезнью