

7. Герасимов И.Г., Калущая О.А. Кинетика реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами крови человека // Цитология. — 2000. — Т. 42, № 2. — С. 160–165.
8. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике. — М., 2006. — 536 с.
9. Клименко Т.М., Воробьева О.В., Герасимов И.Г. Тест восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия в диагностике некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных // Здоровье ребенка. — 2008. — № 3. — С. 104–107.
10. Линчевский Г.Л., Воробьева О.В., Татарченко В.В., Герасимов И.Г. Диагностическая значимость реактивности лейкоцитов крови при бактериальной инфекции у новорожденных // Перинатол. и педиатрия. — 2008. — № 3. — С. 17–20.
11. Милер И. Иммунитет человеческого плода и новорожденного. — Прага, 1983. — 186 с.
12. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии. — М., 2007. — 464 с.
13. Никулин Б.А. Оценка и корреляция иммунного статуса. — М., 2007. — 376 с.
14. Татарченко В.В., Игнатов Д.Ю., Воробьева О.В., Беленко В.А., Герасимов И.Г. Особенности спонтанного НСТ-теста у новорожденных // Лаб. диагностика. — 2007. — № 20. — С. 57–59.
15. Татарченко В.В., Линчевский Г.Л., Воробьева О.В., Герасимов И.Г. Тест восстановления нейтрофилами нитросинего тетразолия в диагностике бактериальной инфекции новорожденных // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 4. — С. 12–14.
16. Abuharfeil N., Sarsour E., Hassuneh M. The effect of sodium nitrite on some parameters of the immune system // Food Chem. Toxi col. — 2001. — Vol. 39, № 2. — P. 119–124.
17. Anderson D.C., Pickering L.K., Feigin R.D. Complement levels and leucocyte phagocytosis in newborn babies // J. Pediatr. — 1974. — Vol. 85, № 3. — P. 420–425.
18. Arinola O.G., Obisesan K.A., Afolabi K., Salimonu L.S. Complement levels and leucocyte phagocytosis in newborn babies // Afr. J. Med. Sci — 2003. — Vol. 32, № 4. — P. 401–404.
19. Clement L.T., Lehmeier J.E, Gartland G.L. Identification of neutrophil subpopulations with monoclonal antibodies // Blood. — 1983. — Vol. 61, № 2. — P. 326–332.
20. Drossou V., Kanakoudi F., Tzimouli V., Sarafidis K., Tarparkou A., Bougiouklis D., Petropoulou T., Kremenopoulos G. Impact of prematurity, stress and sepsis on the neutrophil respiratory burst activity of neonates // Biol. Neonate. — 1997. — Vol 72, № 4. — P. 201–209.
21. Gessler P., Nebe T., Birlle A., Haas N., Kachel W. Neutrophil respiratory burst in term and preterm neonates without signs of infection and in those with increased levels of C-reactive protein // Pediatr. Res. — 1996. — Vol. 95. — P. 843–848.
22. Katamoto H., Fukuda H., Oshima I., Ishikana N., Kanai Y. Nitroblue tetrazolium reduction of neutrophils in heat stressed goats is not influenced by vitamin E injection // J. Vet. Med. Sci. — 1998. — Vol. 60. — P. 1243–1249.
23. Mehta R., Petrova A. Intrapartum magnesium sulfate exposure attenuates neutrophil function in preterm neonates // Biol. Neonate. — 2006. — Vol. 89, № 2. — P. 99–103.
24. Tenner A.J., Cooper N.R. Stimulation of a human polymorphonuclear leukocyte oxidative response by the C1q subunit of the first complement component // J. Immunol. — 1982. — Vol. 128. — P. 2547–2552.
25. Wu Y.C., Huang Y.F., Lin C.H., Shieh C.C. Detection of defective granulocyte function with flow cytometry in newborn infants // J. Microbiol. Immunol. Infect. — 2005. — Vol. 38, № 1. — P. 17–24.
26. Zhu X.D., Chen T.X., Ji R.X., Zhou X.L., Wang L.W., Zhu J.X. Non-mieloperoxidase-mediated system activity of neutrophil in newborn infants // Zhonghua Er. Ke. za Zhi. — 2003. — Vol. 41, № 4. — P. 286–289.

**СУБПОПУЛЯЦІЇ НЕЙТРОФІЛІВ  
ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ТА МОЖЛИВОСТІ  
НСТ-ТЕСТУ В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ  
НОВОНАРОДЖЕНИХ**

I.G. Герасимов

На підставі аналізу літературних даних показані нові можливості застосування НСТ-тесту в діагностиці захворювань і станів новонароджених. Наведені особливості проведення і результатів, що одержують, в порівнянні з дорослими. Проаналізовані зміни вмісту субпопуляцій нейтрофілів, що визначаються за допомогою НСТ-тесту, а також кінетичні параметри процесу.

**SUBPOPULATIONS NEUTOPHILS  
OF PERIPHERAL BLOOD AND NST-TEST  
POSSIBILITY IN DIAGNOSTICS  
OF DISEASES OF NEWBORNS**

I.G. Gerasimov

On the basis of the analysis of literary data new possibilities of the NBT-test in diagnostics of diseases and conditions of newborns are shown. Features of carrying out and results received thus in comparison to adults are specified. Changes in the maintenance of subpopulations neutophils, defined by means of the NBT-test, and also kinetic parameters of process are analyzed.

УДК 616.37-008.6-056.7:577.21

**Г.В. Макух**

**АЛГОРИТМ МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧНОГО АНАЛІЗУ МУТАЦІЙ ГЕНА  
ТРБМ ДЛЯ ПРАКТИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ  
МУКОВІСЦИДОЗУ**

ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України",  
м. Львів, Україна

Муковісцидоз (МВ, Cystic fibrosis: OMIM 219700) — моногенне захворювання з поліорганною маніфестацією, причиною якого є мутації гена трансмембранного регуляторного білка муковісцидозу (ТРБМ, CFTR). Для захворювання є характерним значний клінічний та генетичний поліморфізм. У хворих на МВ секрети екзокринних залоз густішають, що призводить до розвитку мультисистемного захворювання з ураженням

бронхолегеневої системи, системи травлення, у першу чергу підшлункової залози і печінки, репродуктивної системи і, у результаті, до передчасної загибелі. Завдяки більш агресивним методикам терапії за останні кілька десятиліть медіана віку виживання хворих на МВ у розвинутих країнах перевищила рівень 30 років [13].

Молекулярно-генетичне тестування мутацій гена *ТРБМ* є необхідною складовою верифікації діагнозу МВ, диференціальної діагностики складних форм МВ, детекції здорових гетерозиготних носіїв захворювання, пренатальної діагностики МВ, визначення характеру перебігу хвороби і нових етіопатогенетичних підходів до її лікування [2, 8, 9]. На сьогодні виявлено 1864 мутації гена, відповідальних за розвиток симптомів МВ, з яких більшість є рідкісними або навіть унікальними [www.genet.sickkids.on.ca]. Мутації гена *CFTR* можна розділяють на п'ять загальних класів у залежності від типу відомого чи передбачуваного молекулярного порушення. Вплив специфічної *CFTR* мутації на важкість захворювання залежить від різних факторів таких, як тип мутації (місценс-мутації, делеційний зсув рамки і т.д.), впливу мутації на структуру і функцію (клас мутації) і положення мутації усередині гену (локалізація у функціональних або структурних регіонах).

Незважаючи на велике число мутацій яке характерне для гена *ТРБМ*, для практичної молекулярно-генетичної діагностики проводиться дослідження найбільш поширених мутацій. Рекомендації про стратегію проведення молекулярно-генетичного тестування МВ на основі частот мутацій гена *ТРБМ* у конкретних популяціях сформульовані Європейською робочою групою із проблем МВ [8]. Такий підхід дозволяє зменшити фінансові та робочі витрати на проведення молекулярно-генетичної діагностики МВ, одночасно підвищуючи її ефективність.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проводили виділення та очистку ДНК із лейкоцитів периферійної крові модифікованим стандартним методом фенол-хлороформної екстракції або методом висолювання [5]. У випадках пренатальної діагностики МВ виділяли ДНК із клітин амніотичних вод та хоріона. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [3, 4]. ПЛР проводили в автоматичному режимі на тер-

моциклері “Терцик” (“ДНК-технологія”, Росія). Олігонуклеотидні праймери були синтезовані в Інституті Біоорганічної хімії РАН (м. Москва, Росія) та фірмою “Fermentas” (Вільнюс, Литва). Використовували ендонуклеази рестрикції та термостабільну Таq-полімераза (“Fermentas”, Вільнюс, Литва). Для ідентифікації мутацій гена *ТРБМ* застосовували метод рестрикційного аналізу, гетеродуплексний аналіз, делеційний аналіз продуктів ПЛР, DGGE. Залежно від типу досліджуваних мутацій проводили аналіз продуктів ПЛР шляхом електрофорезу у агарозному або поліакриламідному гелях. Секвенування окремих зразків ДНК проводили методом капілярного електрофорезу на приладі 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

Щорічно, починаючи із 2005 року, лабораторія успішно бере участь у Європейській схемі зовнішнього контролю якості ДНК діагностики муковісцидозу (CF EQA, <http://cf.eqascheme.org/>).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З 1998 по 2010 рік молекулярно-генетичне тестування мутацій гена *ТРБМ* проведено у 515 осіб з підозрою на МВ (рецидивуючі бронхообструктивні захворювання та/або позитивний результат потової проби та/або пролонгована стеаторея та/ або гіпотрофія) та у 778 їх родичів першого ступеню спорідненості. Діагноз МВ було встановлено у 170 пробандів у віці від 2 — місяців до 18 років відповідно до рекомендацій В.І. Rosenstein, G.R. Cutting [12]. У дослідженні ідентифіковано 23 алелі та 39 різних генотипів гена *ТРБМ*. Частота та спектр ідентифікованих нами мутацій гена *ТРБМ* у 170 хворих на МВ наведено у табл. Як і в інших популяціях, найбільш інформативною для генетичної діагностики МВ є делеція трьох нуклеотидів — мутація F508del (55,9% усіх мутантних алелів, табл.), яка є мажорною для усіх вивчених етнічних груп у Європейсько-азіатській популяції. Високий відсоток серед ідентифікованих мутацій гена *ТРБМ* становить протяжна делеція *CFTR*dele2,3(21kb), яка охоплює інтрони 1–3, екзони 2 і 3 даного гена та має розмір 21 т.п.н і носить назву слов'янської мутації. Першим етапом молекулярно-генетичної діагностики МВ є аналіз мутації F508del, одночасно, із яким ми проводимо детекцію делеції *CFTR*dele2,3(21kb) [3]. Для детекції мутацій G542X та N1303K розроблено умови мультилокусної ПЛР, із використанням

Таблиця

**Частота та спектр ідентифікованих мутацій гена *TRBM***

Мутація гена <i>TRBM</i>	Кількість виявлених алелів	Частота, %
F508del (c.1520_1522delTCT)	190	55,9
2184insA (c.2052_2053insA)	26	7,6
N1303K (c.3909C>G)	20	5,9
c.CFTRdele2,3(21kb)	14	4,1
G542X (c.1624G>T)	10	2,9
3849+10kbC>T (c.3717+12191C>T)	6	1,8
W1282X (c.3846G>A)	6	1,8
1898+1G>A (c.1766+1G>A)	4	1,2
R553X (c.1657C>T)	3	0,9
2143delT (c.2012delT)	3	0,9
621+1G>T (c.489+1G>T)	3	0,9
R334W (c.1000C>T)	2	0,6
3272-11 A>G (c.3140-11A>G)	2	0,6
185+1G>T (c.53+1G>T)	2	0,6
E92K (c.274G>A)	1	0,3
R347H (c.1040G>A)	1	0,3
Y362X (c.1086T>A)	1	0,3
1717-1G>A (c.1585-1G>A)	1	0,3
2183AA>G (c.2051_2052delAA)	1	0,3
L257G (c.436G>A)	1	0,3
R1186X (19 ex)	1	0,3
W79X(c.236G>A)	1	0,3
2721del11 (c.2589_2599del AATTTGGTGCT)	1	0,3
Разом	300	88,3
Неідентифікованих	40	11,7

двох пар праймерів: фланкуючі локус можливої мутації ділянки ДНК екзона 11 гена *TRBM* та гомологічні фрагменту екзона 21 гена *TRBM*, оскільки, обидві мутації спричинюють зміну сайтів рестрикції однієї ендонуклеази. Такий підхід на 50% зменшує кількість усіх розхідних реагентів та скорочує робочі витрати на проведення дослідження [3].

Серед пацієнтів із неідентифікованими мутаціями гена *TRBM* переважну більшість становили ті, у яких в одному алелі виявлено мутацію F508del, а інший алель залишається неідентифікованим. Такі результати спонукали до пошуку інших специфічних мутацій, що подібно як мутація CFTRdele2,3(21kb) значно поширені

у хворих на МВ слов'янського походження, проте зовсім не зустрічаються у інших популяціях. Після секвенування екзону 13 гена *TRBM* ми виявили, що у 16 зразках ДНК є одна і та ж мутація 2184insA [3, 7]. Даний локус екзону 13 гена *TRBM* містить полі-А послідовність і делеція одного чи двох нуклеотидів є поширеною мутацією гена *TRBM*, яка включена у панель тестування комерційних наборів для аналізу мутацій гена *TRBM*. Проте, 2184insA є за типом перебудови інсерцією, яка спричинює зсув рамки зчитування і не виявляється стандартними тест-системами [10]. Встановивши високу інформативність тестування мутації 2184insA у хворих з підозрою на МВ з України, ми розробили та запровадили аналіз даної мутації для практичної молекулярно-генетичної діагностики МВ [6, 7].

Частота інших мінорних мутацій гена *TRBM*, згідно отриманих результатів, становить менше 2% (табл.). Окремі алелі, що виявлені в одиночних випадках, були ідентифікованими у результаті співпраці з іншими науковим центрами. Спектр мутацій, тестування яких доступно в молекулярно-генетичній лабораторії ДУ "Інститут спадкової патології НАМНУ" є таким: F508del, I507del, F508C, 1677delTA, G542X, N1303K, CFTRdele2,3(21kb), 2184insA, 2143delT, W1282X, G551D, R553X, R117H, R334W, G551S, R347P, R347H, R347L, R347C, D1270N, I336K, R560T, S549I, S549N, Y122X, 621+1G-T, 3849+10kbC/T, 1898+1G>A, 1717-1G>A. Повну панель генетичного тестування мутацій гена *TRBM*, включно із аналізом поліморфного локусу IVS8 polyT (5T/7T/9T), ми застосовуємо при ДНК діагностиці у чоловіків із клінічними ознаками генітальної форми МВ.

Як видно із результатів, наведених у табл., загальне число ідентифікованих алелів серед 170 пацієнтів становить 88,3% й зросло у порівнянні із попередніми дослідженнями. Отримані показники відповідають вимогам щодо впровадження програми дво-крокового (IRT/DNA) неонатального скринінгу на муковісцидоз, який покращить ступінь раннього виявлення випадків МВ [11].

Як свідчать результати роботи, при невеликих обсягах генетичної діагностики МВ в обласних МГК, нерентабельним є введення тестування широкого спектру мутацій *TRBM*. Як свідчить досвід європейських лабораторних центрів, доцільним є організація кількох (2-3 як для території України) високо спеціалізованих лабораторій, де б проводилося секвенування зразків

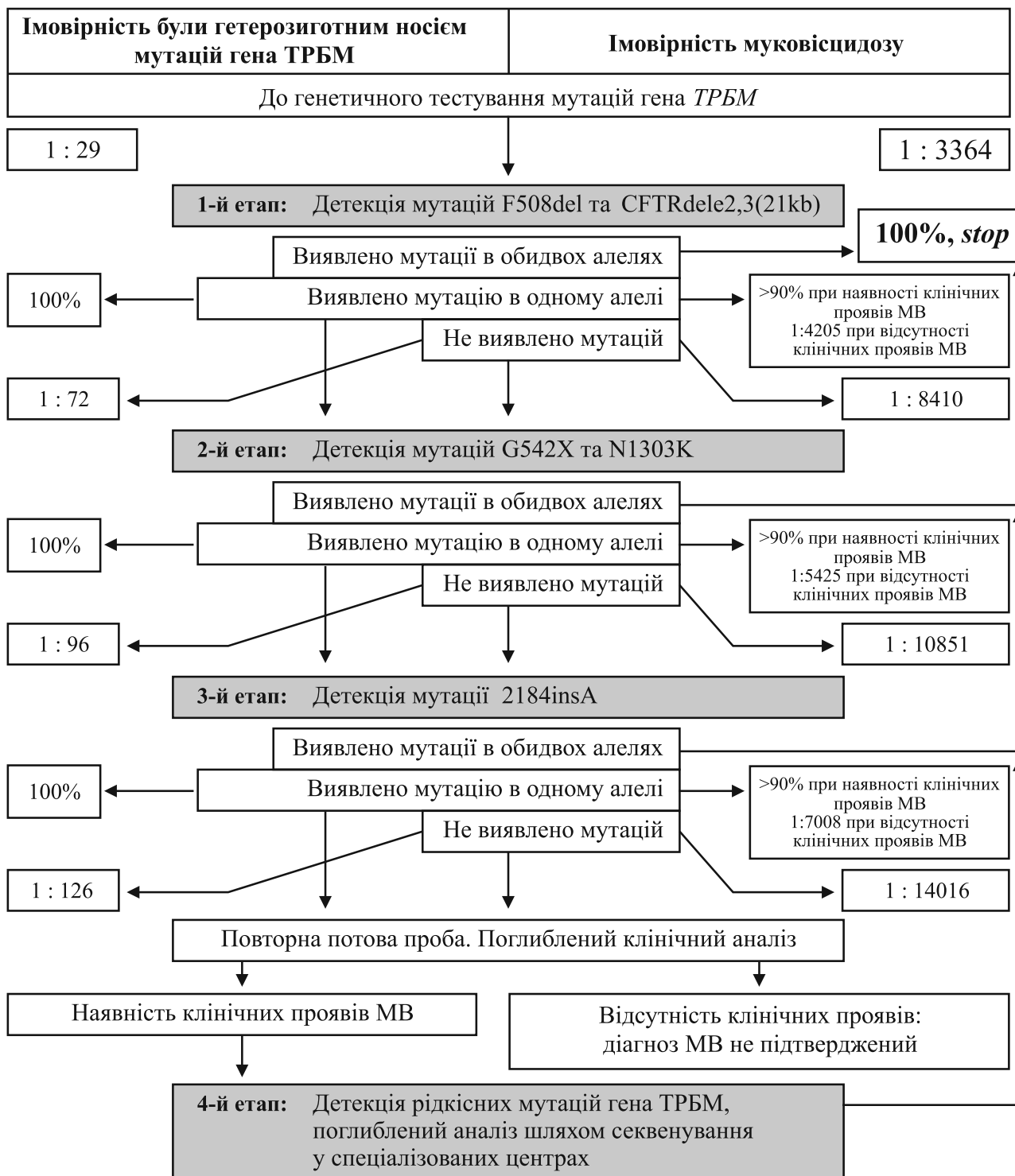


Рис. Рекомендований алгоритм молекулярно-генетичного тестування мутацій гена *TRBM*

ДНК пацієнтів із діагнозом МВ та неідентифікованою однією чи двома мутаціями гена *TRBM*. Грунтуючись на результатах проведених десятирічних досліджень, вважаємо доцільним введення для практичної ДНК діагностики МВ тестування мутацій F508del, CFTRdele2,3(21kb), G542X, N1303K та 2184insA, сумарна інформа-

тивність яких є понад 75% [3]. Розроблений нами спосіб тестування даних мутацій значно скорочує час і витрати реагентів на проведення досліджень, і є значно дешевшим у порівнянні із комерційними аналогами [3, 5].

Для розрахунку генетичного ризику при проведенні молекулярно-генетичного аналізу

необхідні дані про поширеність гетерозиготного носійства мутантних алелів в загальній популяції [8]. Проведено генетичне тестування 720 здорових осіб, і встановлено, що частота гетерозиготного носійства мутацій гена *ТРБМ* становить 1 на 29 і відповідно очікувана частота МВ в Україні 1 на 3364 новонароджених. Таким чином, кожного року в Україні (509.000 новонароджених (<http://www.moz.gov.ua/>)) очікується народження 143 хворих на муковісцидоз і 47 із них у Західному регіоні України (середня народжуваність у 1998–2008 роках — 119.000).

Наш досвід вивчення частот мутацій *ТРБМ* в українській популяції дозволяє рекомендувати для медико-генетичної служби України при підозрі на МВ дослідження мутації гена *ТРБМ*, у порядку наведеному на рис. Окрім алгоритму проведення досліджень, на основі власних результатів, ми обчислили відносний ризик бути гетерозиготним носієм мутацій гена *ТРБМ* та бути хворим на муковісцидоз при різних варіантах результатів молекулярно-генетичного дослідження.

Слід звернути увагу на коректну інтерпретацію лікарями результатів генетичного тестування мутацій гена *ТРБМ*. Якщо внаслідок генетичного тестування було виявлено мутації у двох алелях гена *ТРБМ* (гомозиготи або компаунд гетерозиготи), діагноз муковісцидоз є повністю підтвердженим. Така сім'я є повністю інформативною для проведення пренатальної діагностики муковісцидозу. Ідентифікація однієї мутації у пробанда із клінічними проявами МВ підтверджує діагноз муковісцидоз. Це пробанди гетерозиготи за мутаціями гена *ТРБМ*. Результат “Не виявлено досліджуваних мутацій гена *ТРБМ*” вказує на відсутність у даного індивіда досліджуваних мутацій, і не заперечує діагноз муковісцидоз. Проте слід зважити, що ризик МВ зменшується залежно від кількості протестованих мутацій (рис.). Так після, тестування запропонованого спектру мутацій цей показник становить 1 на 14016. У випадках, коли у пацієнта не ідентифіковано мутації гена *ТРБМ*, діагноз МВ може бути встановлений на підставі кількарядового позитивного результату потового тесту [13]. Тільки у таких випадках доцільним є проведення детекції рідкісних мутацій гена *ТРБМ* та поглиблений аналіз шляхом секвенування у спеціалізованих центрах. Мутації гена *ТРБМ*, що були ідентифікованими у хворого на МВ виявляються й у членів його родини.

## ВИСНОВКИ

1. На підставі аналізу результатів молекулярно-генетичного тестування мутацій гена *ТРБМ*, проведеного з 1998 по 2010 роки, встановлено частоту та спектр алелів гена та запропоновано алгоритм молекулярно-генетичного тестування мутацій гена *ТРБМ* для практичної діагностики МВ й медико-генетичного консультування.

2. На основі тестування здорових осіб, встановлено, що частота гетерозиготного носійства мутацій гена *ТРБМ* становить 1 на 29 і відповідно очікувана частота МВ в Україні 1 на 3364 новонароджених.

3. Вперше встановлено, що у хворих на МВ в Україні другою за частотою є мутація 2184insA, інформативність якої становить понад 7%.

4. Отримані результати вказують на доцільність введення в практику медико-генетичної служби України для практичної діагностики МВ тестування мутацій F508del, CFTRdele2,3(21kb), G542X, N1303K та 2184insA, сумарна інформативність яких становить понад 75%.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Горovenko Н.Г. Узгоджені рекомендації щодо діагностики, лікування і профілактики муковісцидозу // Укр. пульмонологічний журнал. — 1999. — № 1. — С. 14–17.
2. Лівшиць Л.А. Природа, походження та шляхи розповсюдження мутацій, що спричиняють моногенні спадкові захворювання: Автореф. дис. ... докт. біолог. наук. — К., 2001.
3. Методики молекулярно-генетичного аналізу муковісцидозу, синдрому Ніймеген та фенілкетонурії: Методичні рекомендації / Укл. Г.В. Макух, О.З. Гнатейко, Д.В. Заставна та ін. — К., 2009. — 28 с.
4. Організація роботи лабораторії при дослідженні біоматеріалу методом полімеразної ланцюгової реакції: Методичні рекомендації / Укл. І.В. Дзюблик, С.Г. Вороненко, Н.Г. Горovenko та ін. — К., 2007. — 33 с.
5. Пат. 32044 Україна, МПК G01N 33/49. Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові / Г.В. Макух, Д.В. Заставна, М.Я. Туркус, Б.І. Третьак, Л.Б. Чорна: заявник і патентовласник Інститут спадкової патології АМНУ. — опубл. 25. 04. 2008, Бюл. № 8. — 4 с.
6. Петрова Н.В., Капранов Н.И., Гинтер Е.К. Определенные частых мутаций гена CFTR у больных муковисцидозом из Центральной России // Генетика. — 1997. — № 1. — С. 106–109.
7. A high frequency of the Cystic Fibrosis 2184insA mutation in Western Ukraine: Genotype-phenotype correlations, relevance for newborn screening and genetic testing / H. Makukh, P. Křenková, M. Tyrkus et al. // Journal of Cystic Fibrosis. — 2010. — № 9. — P. 371–375.
8. Best practice guidelines for molecular genetic diagnostics of cystic fibrosis and CFTR-related disorders — updated European recommendations / Els. Dequeker, M. Stuhmann, M. Moris et al. // European Journal of Human Genetics. — 2008. — № 3. — P. 1–15.
9. Cystic Fibrosis Mutation DataBase: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>.

10. Čamajova J. Variability in the use of CE-marked assays for in vitro diagnostics of CFTR gene mutations in European genetic testing laboratories / J. Čamajova, S. Berwouts, G. Matthijs, M. Macek Jr., E. Dequeker // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2009. — № 17. — P. 537–540.
11. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening / C. Castellani, K.W. Southern, K. Brownlee et al. // *J. Cyst. Fibrosis.* — 2009. — Vol. 3, № 8. — P. 153–173.
12. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel // *Journal of Pediatrics.* — 1998. — Vol. 132, № 4. — P. 589–595.
13. Standard of care for patients with Cystic Fibrosis: A European Consensus // *J. Cyst. Fibrosis.* — 2005. — № 4. — P. 7–26.

### АЛГОРИТМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МУТАЦИЙ ГЕНА *ТРБМ* ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ МУКОВИСЦИДОЗА

Г.В. Макух

На основе результатов молекулярно-генетического исследования мутаций гена *ТРБМ*, установлена частота и спектр аллелей гена и предложен алгоритм молекулярно-генетического тестирования мутаций гена *ТРБМ* для практической диагностики муковисцидоза и медико-генетического консультирования. По результатам генетического тестирования здоровых лиц, установлено, что частота гетерозиготного носительства мутаций гена *ТРБМ* составляет 1 на 29 и соответственно ожидаемая частота муковисцидоза в Украине 1 на 3364 новорожденных. Руководствуясь рекомендациями относительно стратегии проведения молекулярно-генетического тестирования

муковисцидоза на основе частот мутаций гена *ТРБМ* в конкретных популяциях и на основании полученных результатов считаем целесообразным внедрение для практического использования в Украине тестирование мутаций F508del, CFTRdele2, 3 (21kb), G542X, N1303K и 2184insA, суммарная информативность которых превышает 75%. В алгоритме приведены вычисленные показатели риска гетерозиготного носительства мутаций гена *ТРБМ* и риска муковисцидоза при различных вариантах результатов молекулярно-генетического исследования.

### ALGORITHM OF CFTR GENE MUTATIONS MOLECULAR-GENETIC ANALYSIS FOR CYSTIC FIBROSIS PRACTICAL DIAGNOSTICS

H.V. Makukh

Based on molecular genetic studies of CFTR gene mutations, the frequency and range of alleles of the gene and the algorithm of molecular — genetic testing for CFTR gene mutations for practical diagnosis of cystic fibrosis and medical genetic consultation has been developed. According to the results of genetic testing of healthy individuals, the frequency of CFTR gene mutations heterozygous carriers is 1 in 29 and the expected frequency of cystic fibrosis in Ukraine 1 in 3364 newborns respectively. Following the recommendations about the strategy of cystic fibrosis molecular genetic testing based on the frequencies of CFTR gene mutations in specific populations and taking into account obtained results we consider it appropriate the introduction to practical use in Ukraine testing of the mutations F508del, CFTRdele2, 3 (21kb), G542X, N1303K and 2184insA, informative summary of over 75%. The calculated figure of risk of being heterozygous carrier of CFTR gene mutations and suffer of cystic fibrosis depend on the results of molecular genetic testing are given.



JUS ISO 9001

Дочірнє підприємство  
**“СПЕКТАР-Україна”**

З 2010 року ДП «Спектар-Україна» представляє одно- та 8-канальні лабораторні дозатори варіабельного об'єму виробництва ANH Biotechnologie GmbH (Німеччина), які вигідно вирізняються оптимальним поєднанням прийнятної ціни та високої якості.

Вся продукція має сертифікати якості CE, ISO та зареєстрована в МОЗ України.

## ДП «СПЕКТАР-Україна»

03680, Київ, вул. Боженко, 31, офіс 352. Тел./факс: 522-95-69, 502-68-10, 529-41-61.

**ЗАПРОШУЄМО ДО СПІВРОБІТНИЦТВА ДИЛЕРІВ !!!**