



Е.Я. ГРЕЧАНИНА

Е. Я. Гречанина, директор Украинского института клинической генетики Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ), генеральный директор Харьковского специализированного медико-генетического центра (ХСМГЦ), заведующая кафедрой медицинской генетики ХНМУ, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Б. Гречанина, директор ХСМГЦ, доцент кафедры медицинской генетики ХНМУ, доктор медицинских наук, доцент

Р. А. Моисеенко, первый заместитель Министра здравоохранения Украины, кандидат медицинских наук, доцент

Объединение «Медицинская 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 определить эффективность работы такого Объединения.

Объединение создано в 1984 г., когда был организован Межобластной медико-генетический центр. В настоящее время в состав объединения «Медицинская генетика» входят (рис. 1):

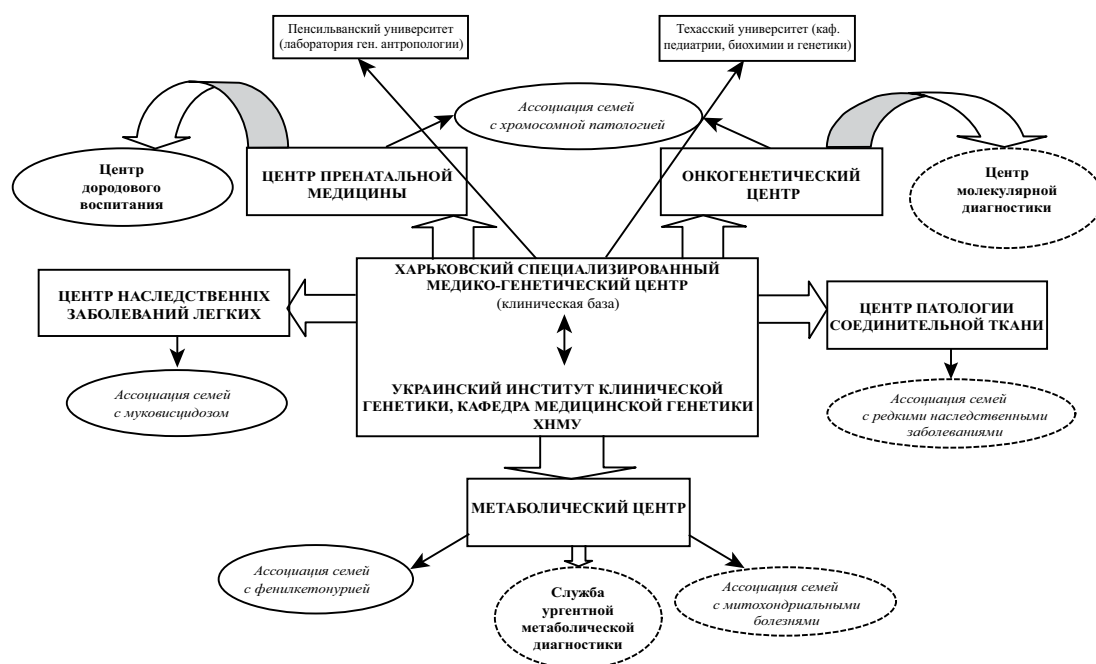


Рис. 1. Лечебно-учебное, научное, организационно-методическое Объединение «Медицинская генетика» (состояние на 2012 г.)

- Харьковский специализированный медико-генетический центр с 5-ю профильными центрами (пренатальной медицины, онкогенетический, наследственных заболеваний легких, метаболический, патологии соединительной ткани) (рис. 2);
- кафедра медицинской генетики ХНМУ;
- Украинский институт клинической генетики ХНМУ;
- Ассоциации специалистов и семей, имеющих детей с наследственной патологией (рис. 3).

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.



а



Рис. 2, б. Клинический разбор патологий

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



Рис. 3. Заседание родительских ассоциаций

География больных (рис. 4), которые прошли обследование в ХСМГЦ, напрямую связана с преподавательской деятельностью кафедры медицинской генетики 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 самым формировали поток направленных для обследования в ХСМГЦ.



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

Специализированный медико-генетический центр имеет собственную структуру (рис. 5) и штатное расписание, построенные в соответствии с генетическими особенностями населения Слобожанщины. Изучению характера популяции были посвящены научные анализы Е. Я. Гречаниной, Р. В. Богатырёвой, 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 1984–2005 гг. Результат этих анали-

зов послужил 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, проведение Международных консилиумов, в том числе и в режиме online, нашло отражение в возрастающем числе нозологических форм

наследственной патологии, выявленных в Объединении (рис. 6, 7).

В Объединении разработана система оказания медико-генетической помощи, основанная на знании генетических особенностей популяции. Проведение массового скрининга на ФКУ и гипотиреоз (муковисцидоз и адреногенитальный синдром – с апреля 2012 г.), выполнение программы генетического мониторинга, изучение эпидемиологии и клиники митохондриальных болезней, селективный

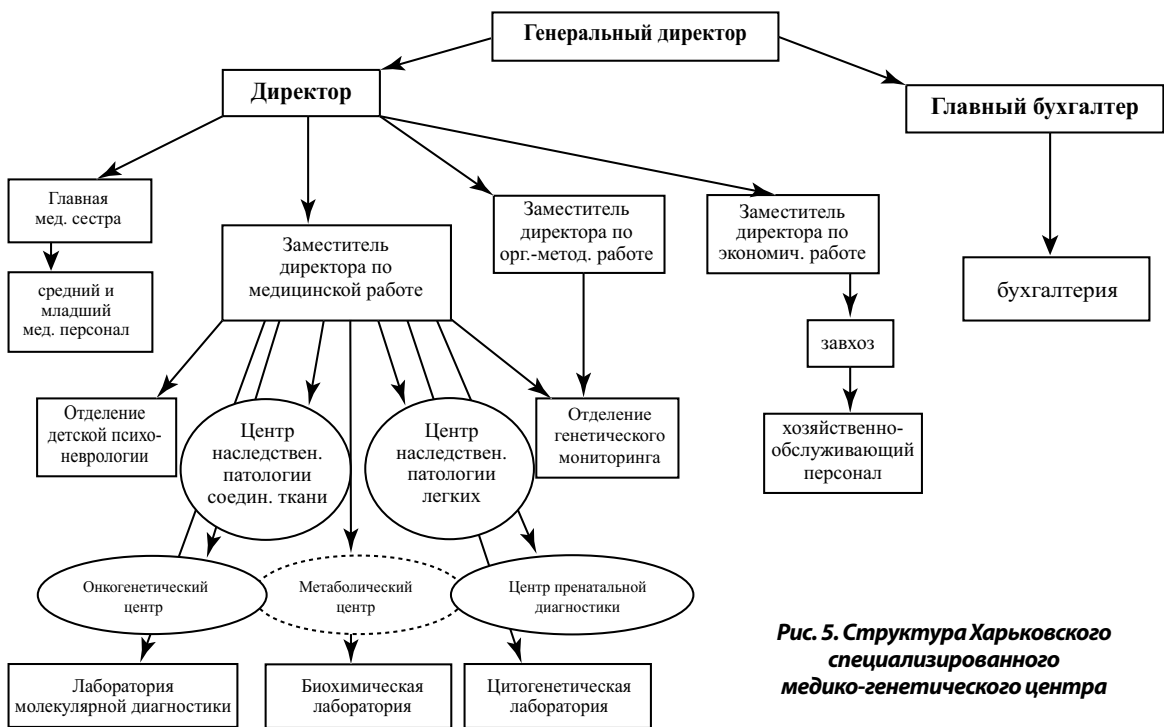


Рис. 5. Структура Харьковского специализированного медико-генетического центра

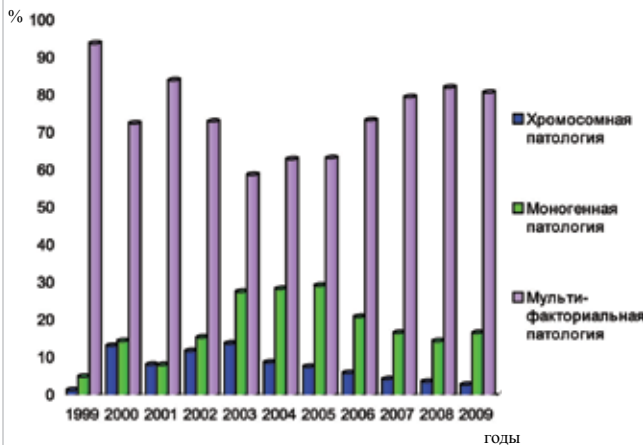


Рис. 6. Структура выявленной патологии в 1999–2009 гг.

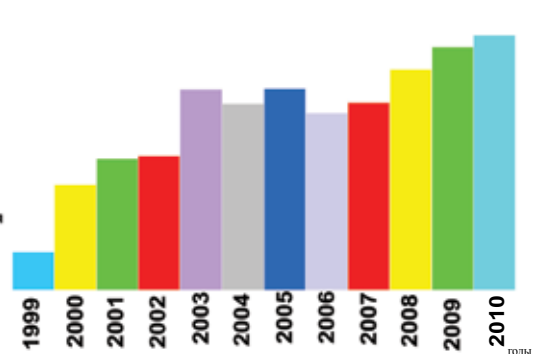


Рис. 7. Динамика выявленных нозологических форм

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 обозначили некоторые особенности, позволяющие планировать адекватные методы профилактики наследственной патологии.

Так, с 2008 г. в Объединении проводится скрининг полиморфизмов в генах системы фолатного цикла. Вначале 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 табл. 1, наблюдаемое распределение генотипов для C677T MTHFR согласуется с ожидаемыми частотами распределения (статистическая обработка проведена О. Плохотниченко).

Для A66G MTRR согласие между результатами наблюдений и расчетов иное: на-

блюдаемое количество Htzg (AG) MTRR значительно снижено по сравнению с ожидаемым; наблюдается высокая частота патологического G-аллеля в популяции (57,8 %) и высокий показатель 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 наблюдаемое 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.

Принято считать, что основным фактором, который определяет встречаемость аллелей, обуславливающих поли-

Таблица 1

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

Полиморфизмы	Генотипы и аллели	Наблюдаемая частота, % n=1938	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:* - указаны значения, для которых отклонения от равновесия являются достоверными.

Таблиця 2

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

Компаунды	Наблюдаемая частота, %, n=1938	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	3,0*	4,5	1,2*
C677T Hmzg/A66G Hmzg (TT/GG)	3,5	1,0	3,1	0,4
Norm/Norm (CC/AA)	10,7	2,9*	8,7	2,0*
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	1,0	1,6	0,3

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

морфизм, является дифференциальный отбор. Вероятно, 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 естественном отборе: снижение активности фермента MTHFR приводило к снижению реметилирования гомоцистеина и поэтому тетрагидрофолат сохранялся для жизненно важного 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 аллелей: 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 нару-

шения реметилирования метионина в манифестации различных форм наследственной патологии, отметить феномен синтропии, видоизменяющий фенотип, обусловленный генной синтропией, но и найти пути патогенетической терапии для многих больных.

Благодаря тому, что поток направляемых на консультацию семей формировался врачами в процессе консультаций на местах, создалась реальная доступность медико-генетической помощи населению. А бесплатное обслуживание способствовало росту числа посещений, равно как и высокий профессионализм консультантов (рис. 9).

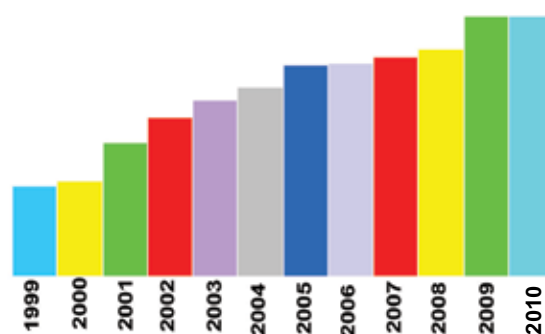


Рис. 8. Общее число посещений в XСМГЦ

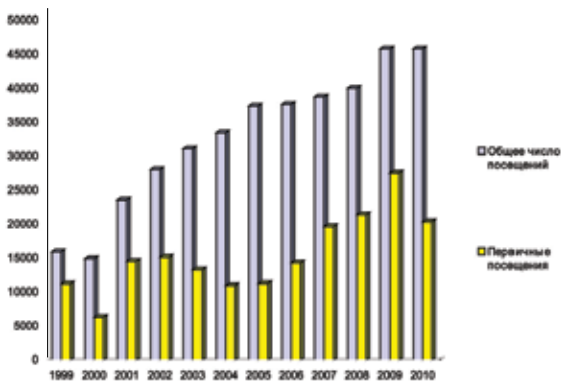


Рис. 9. Динамика обращаемости пациентов в ХСМГЦ с 1999 по 2010 г.

Первыми больными, принятыми в 1965 г. врачами-генетиками в медико-генетической лаборатории кафедры акушерства и гинекологии ХМИ (которая через 30 лет перерастет в Объединение «Медицинская генетика»), были семьи с муковисцидозом и адреногенитальным синдромом. Это и определило интерес к наследственным болезням обмена веществ на протяжении всего существования центра.

Увеличение числа биохимических исследований прямо связано с расширением технологической базы (рис. 10).

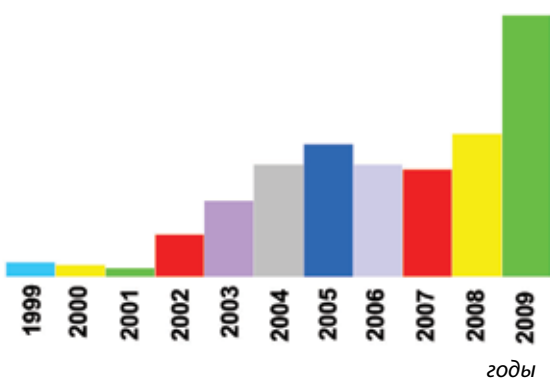


Рис. 10. Количество пациентов, которым проведено биохимическое обследование

Поиск метаболических маркеров с использованием программы Human Metabome 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).

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 кетоновых 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 дислиппротеинемии;
- нарушения синтеза и метаболизма стероидов;
- врожденные нарушения биосинтеза холестерина;
- порфирии;
- нарушения синтеза желчных кислот;
- нарушения метаболизма меди цинка и железа;
- другие метаболические нарушения.

Таблиця 3

Нозологічні форми наследственной патологии, выявленные в ХСМГЦ в 2000–2009 гг.

№ п/п	Нозологически формы	Всего выявлено	Выявлено впервые в 2009 г. (абс. число)	Удельный вес (относ. число на 1000 пациентов)
1	2	3	4	5
1	Аазе синдром	1	–	–
2	Аарского синдром	4	–	–
3	Адипозогенитальная дистрофия неистинная	5	1	0,029
4	Адреногенитальный синдром	8	2	0,068
5	Акроosteолиз	4	1	0,029
6	Акроцефалосиндактилия (АД)	1	1	0,029
7	Алопеция	12	5	0,180
8	Альбинизм	2	–	–
9	Альпорта синдром	8	–	–
10	Аминоацидопатия	17	1	0,029
11	Аминоацидопатия транзиторная	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	Ахондроплазия (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	–	–
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	Валинемиа	2	–	–
36	Вейля–Марчезани синдром	6	1	0,029
37	Вивера синдром	2	–	–
38	Вильсона–Коновалова болезнь	10	–	–

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
39	Вильямса синдром	8	–	–
40	Вискотта–Олдрича синдром	1	–	–
41	Витилиго	4	2	0,068
42	Врожденная ихтиозоформная буллезная 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 (AP)	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
71	Гипофосфатазия (AP)	6	1	0,029
72	Гипохондроплазия (АД)	10	–	–
73	Гистидинемия	1	1	0,029
74	Гистидинурия	1	1	0,029
75	Гистиоцитоз X	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

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
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 ГАМТ-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 фолликулярный	1	1	0,029
109	Кернса–Сейра синдром	8	3	0,090
110	Клиппеля–Треноне синдром	12	3	0,090
111	Клиппеля–Фейля синдром	32	5	0,180
112	Коккейна синдром	7	–	–
113	«Кленового сиропа» болезнь	6	3	0,090
114	Коллагенопатия	2	–	–
115	Корнелии де Ланге синдром	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	–

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
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–Найхана 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–Барра 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	Морганьи–Стюарта–Мореля синдром	1	–	–
148	Мукополисахаридоз	6	4	0,140
149	Мукополисахаридоз, тип I	4	–	–
150	Мукополисахаридоз, тип III	3	–	–
151	Мышечная дистрофия Эрба, тип ПА	1	–	–
152	Мышечная дистрофия Ландузи–Дежерина(АД)	2	–	–
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

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
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 гемоглинопатия Н	1	–	–
178	Наследственная гемоглинопатия неуточненная	1	–	–
179	Наследственная спиноцеребеллярная атаксия	3	1	0,029
180	Невропатия мотосенсорная	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	Нуан синдром (АД)	20	1	0,029
193	Оливопонтоцеребеллярная 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

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
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	Спинальная мышечная атрофия	5	2	0,068
218	Спинальная мышечная атрофия детского возраста, тип II	8	–	–
219	Спинальная мышечная атрофия детского возраста, тип III	2	–	–
220	Спинальная мышечная атрофия, тип I	3	–	–
221	Спинальная 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	Торсионная дистония	6	2	0,068
226	Триптофанемия	1	–	–
227	Тромбоцитопеническая пурпура	1	–	–
228	Тубулопатия	29	7	0,250
229	Тубулопатия. Фосфат диабет	2	1	0,029
230	Ушера синдром	7	1	0,029
231	Фанкони синдром	2	–	–
232	Фара синдром	1	–	–
233	Ферментопатия	11	8	0,290
234	Фиброэластоз эндокарда	1	–	–
235	Фосфат-диабет	13	3	0,090
236	Франческетти синдром (АД)	2	–	–
237	Фримена–Шелдона синдром	2	–	–
238	Фронтоназальная 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	–	–

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5
248	Штиллера синдром	14	–	–
249	Штурге–Вебера синдром	23	7	0,250
250	Эктодермальная дисплазия ангидротическая	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 буллезный	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 12 249 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 соединительнотканной дисплазии (5 336) и недифференцированными мезодермальными дисплазиями

(5 423). 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 «Медицинская генетика» выполняется Программа генетического мониторинга ВПР, которая позволяет не 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. 6 245 детям с ВПР не только уточнен диагноз, но и проведены соответствующая коррекция, терапия или реабилитация (рис. 11, табл. 4).

Число пренатально выявленных врожденных пороков развития имеет четкую тенденцию к росту за счет увеличения числа витальных форм как следствия появив-

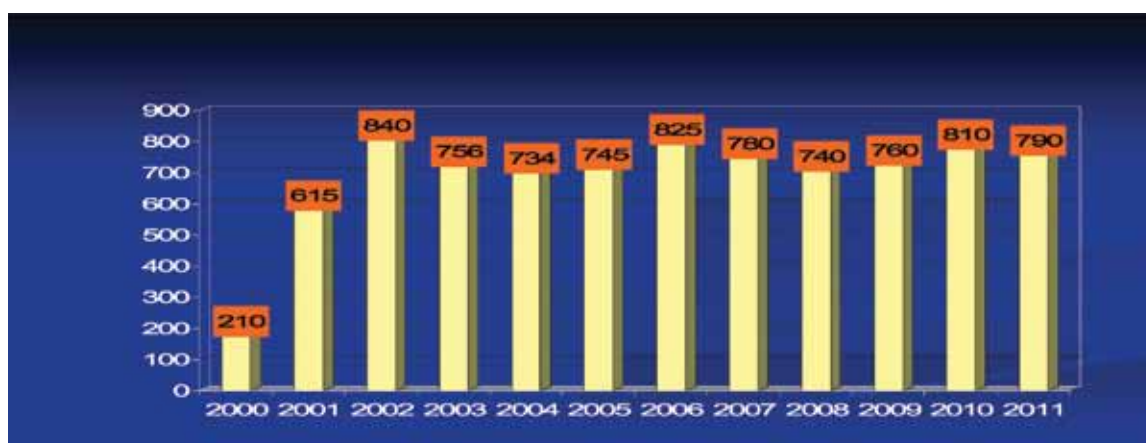


Рис. 11. Количество детей 1-го года жизни, проконсультированных в ХСМГЦ по Программе генетического мониторинга

Таблица 4

Нозологические формы МВГР, уточненные у детей первых месяцев жизни в процессе генетического мониторинга в 2009 г.

Наследственные синдромы	Количество детей
Альбинизм глазокожный	1
Артрогрипоз	1
Ахондроплазия	1
Гермафродитизм	1
Ихтиоз	2
Краниосиностоз	1
Лимфедема I типа	1
Мастоцитоз	1
Нейрокожный меланоз	1
Нейрофиброматоз	2
Несовершенный остеогенез	2
Рассеянный ангиоматоз	3
Аазе синдром	1
Адреногенитальный синдром	2
Акроцефалополисиндактилия синдром	1
Арнольда–Киари синдром	1
Гипертрихоз универсальный синдром	1
Пьера–Робена синдром	2
Рубинштейна–Тейби синдром	1
Блоха–Сульцбергера синдром	1
Видемана–Беквита синдром	2
Вильямса синдром	1
Гольденхара синдром	2
Клиппеля–Треноне синдром	3
Корнелии де Ланге синдром	1
Криглера–Найяра синдром	1
Ленца синдром	1
Марфана синдром	1
Менкеса синдром	1
Поланда синдром	1
Полисиндактилия синдром	1
Прадера–Вилли синдром	1
Рассела–Сильвера синдром	1
Смита–Лемли–Опица синдром	1
Франческетти синдром	1
Штурге–Вебера синдром	3
Синдактилия полная	1
Туберозный склероз	1
Фосфат-диабет	1
Всего	52

шейся способности не только смотреть в окно ультразвука, но и видеть в нем нужное. Создание Центра пренатальной диагностики в составе ХСМГЦ переводит акценты на пренатальную диагностику ВПР, ассоциированных с наследственными болезнями обмена, не сводя ее лишь до хромосомных болезней (рис. 12, 13, 14).

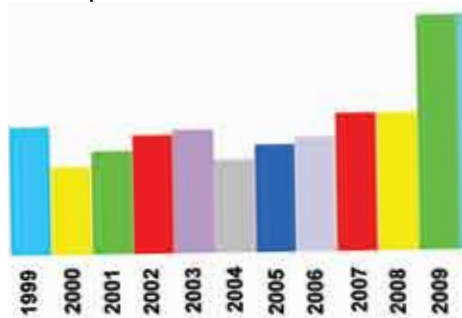


Рис. 12. Динамика пренатально выявленных врожденных пороков развития



Рис. 13. Несовершенный остеогенез:
а – резкое укорочение конечностей;
б – деформация позвоночника



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 подобранными дополнительными биохимическими, молекулярно-генетическими и морфологическим исследованиями.

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 (ацетилованными, метилированными или фосфорилированными).

Мобильность хроматина обеспечивают энзимы – амилтрансфераза гистонов и деацетилтрансфераза гистонов.

Эпигенетика открыла перед клиническими генетиками новые возможности выявления редких болезней и показала, что нынешняя наследственная патология абсолютно индивидуальна, представленная у пациентов «конгломератом болезней» (феноменом 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) (табл. 5):

Примером эпигенетической болезни является синдром Ретта (СР) (рис. 15).

Синдром Ретта – клинический диагноз, подтвержденный анализом мутации

Таблица 5

Эпигенетические болезни

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 <i>de novo</i> возникших мутаций в соматических клетках: а) раковые болезни, связанные с потерей импринтинга, приводящей к активации неактивных 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 <i>de novo</i> возникших мутаций в соматических клетках, раковые болезни, связанные с глобальным гипометилированием генома, приводящим к активации онкогенов, ретротранспозонов и хромосомной нестабильности

в гене МЕСР2. Синдром Ретта является X-сцепленным нарушением, вызванным мутациями в гене метил-СрG-связанный белок 2 (МЕСР2). 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 АААG в позиции 856-859 в экзоне 4 гена МЕСР2 (856-859de14). Эта мутация приводит к сдвигу рамки считывания (K286fs) и преждевременному образованию стоп-кодона. Образование преждевременного стоп-кодона приводит к синтезу функционально неполноценного протеина МЕСР2. Локализация мутации в транскрипционно-репрессивном домене, возможно, влияет на функцию белка МЕСР2

в процессе транскрипционной репрессии. Это первый случай в Украине, в котором клинический диагноз синдрома Ретта был подтвержден мутационным анализом гена МЕСР2.

Синдром Ретта является X-сцепленным доминантным нарушением. Клинические характеристики этого синдрома были впервые описаны в 1966 г. педиатром Андреасом Реттом (Вена). СР является наиболее частой генетической причиной умственной отсталости у девочек, на 2-м месте после синдрома Дауна. Вероятность синдрома Ретта: 1:10000 – 1:15000 женщин. Обнаружение гена синдрома Ретта является очень сложным из-за недостатка семейных случаев. Ген МЕСР2 был картирован на Xq28 между L1CAM и RCP/GCP несколько лет назад.

Его продукт – метил-СрG-связанный белок 2 (МЕСР2) участвует в эпигенетической регуляции (метилировании). Недавно полу-

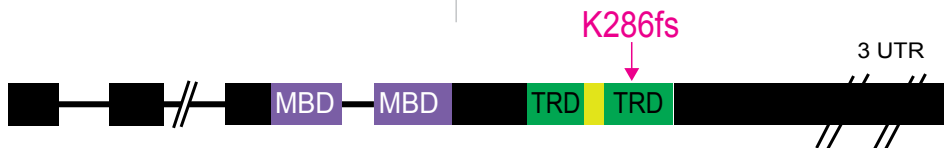


Рис. 15. Схема гена МЕСР2 и локализация мутации K286fs

ченные данные подтвердили неожиданную роль MECР2 в генной экспрессии в нервной системе. Мутации в гене MECР2 были обнаружены у 80 % пациенток 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 MECР2, 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 – 33 года, 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, наблюдались диарея, потеря веса. Синдром Ретта заподозрен в возрасте 18 мес. С 3-х 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 %). Наблюдаются страбизм, вздутие живота, ограничение объема движений бедра. Отмечен дефицит внимания. В руках нарушено скоординированное движение.

Методы

Общая геномная ДНК была извлечена из сухих пятен крови с использованием QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen) согласно протоколу. Пары праймеров были использованы для амплификации MECР2 –

кодирующих экзонов и смежных интронных последовательностей. PCR проводилось при общем объеме 50 ммоль/л, включая 1хPCR 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» с использованием QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen) согласно протоколу. 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 сравнивались с последовательностью гена MECР2.

Результаты и их обсуждение

Анализ секвенирования выявил небольшую делецию 4 оснований AAAG в позиции 856–859 в экзоне 4 гена MECР2 (856–859 de14) (рис. 16). Эта мутация приводит к сдвигу рамки считывания (K286fs) и созданию преждевременного стоп-кодона (рис. 17). Создание преждевре-

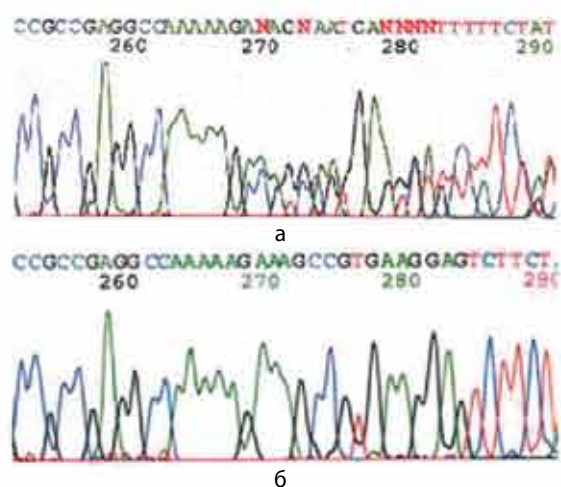


Рис. 16. Мутация (делеция) 856 – 859de14(K286fs) у наблюдаемой пациентки с синдромом Ретта (а) и контрольная ДНК без мутации (б)

normal 281 A E A K K K A V K E S S I R S V Q E T V
 841 GCCGAGGCCAAAAAGAGCCGTGAAGGAGTCTTCTATCCGATCTGTGCAGGAGACCGTA

mutated 841 GCCGAGGCCAAAAAGCCGTGAAGGAGTCTTCTATCCGATCTGTGCAGGAGACCGTAATCA
 281 A E A K K P STOP

Рис. 17. Сдвиг рамки считывания, вызванный делецией 4-х основ (красный), результаты образования преждевременного стоп-кодона в белке мутированного гена MECP2 (синий)



Рис. 18. Синдром Ретта на фоне дефицита фолатного цикла



Рис. 19. Эпигенетическая болезнь (гипометилирование, хромосомный (46,XY, 9 рhqh) и генный (мутация 677 С-Т в гетерозиготном состоянии) полиморфизм). Мягкая гомоцистинурия. Синдромальная эпилепсия



Рис. 20. Эпигенетическая болезнь Мозаичная форма синдрома Шершевского–Тернера.

Нарушение фолатного цикла (полиморфизм в генах системы фолатного цикла. Обнаружен полиморфизм 677 С/Т MTHFR в гетерозиготном состоянии, ген эндотелиальной 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. 21. 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 С/Т в гетерозиготном состоянии, MTRR 66 А/Г в гомозиготном состоянии

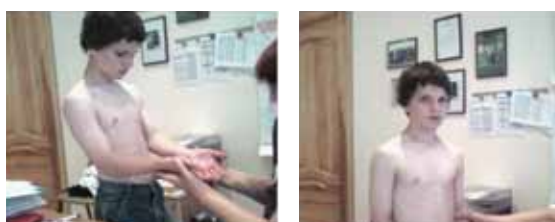


Рис. 22. Эпигенетическая болезнь: нарушение обмена гликопротеидов (дефект посттрансляционной модификации лизосомальных ферментов). Нарушение обмена фолатного цикла (полиморфизм 66А→G (122M) в гене MTRR в гетерозиготном состоянии). Хромосомный полиморфизм: 46, XY, 14 ps+. Длинные (очень длинные) ресницы, гипертелоризм, серо-голубые склеры, эпикант)



Рис. 23. Синдром Сетре–Чотсена, вторичная митохондриопатия, дефицит ферментов фолатного цикла

менного стоп-кодона приводить до синтезу білка гена MESP2. Діагноз клінічно може бути встановлений, але аналіз гена MESP2 уточнює його. Клінічна цілесобразність дослідження гена MESP2 включає забезпечення визначення ризику, визначення репродуктивного вибору (пренатальна діагностика) і молекулярної оцінки сибсов, що може сприяти встановленню раннього діагнозу і ліченню.

В теперішній час відомо більше 200 різних мутацій в класических і нетипічних випадках синдрому Ретта. Описано велике різноманітє степені тяжесі для кожної мутації, тому складно використовувати дані мутації, щоб зібрати корисну інформацію про прогноз пробанда, який є носієм мутації в гені MESP2. Мутації гена MESP2 були виявлені в різних расових групах і во багатьох європейських країнах (російські, італійські, шведські, німецькі, французькі, словацькі, британські) на-

ряду з китайськими, японськими, бразильськими і пакистанськими пацієнтами. Аналізи мутацій інших наших пацієнтів необхідні для встановлення мутаційного спектра гена MESP2 у українського населення.

В ХСМГЦ число діагностованих епігенетеских хвороб зростає. Всі вони характеризуються наявністю у одного хворого «конгломерата» хвороб, асоційованих з генетеским фоном досліджуваної популяції, великою поширеністю поліморфних варіантів генів ферментів фолатного циклу (рис. 18–21).

В теперішній час поглиблене дослідження епігенетеских хвороб є основним напрямком наукової і практичної роботи Об'єднання (рис. 22–23).

До 30-літтю з дня свого заснування колектив Об'єднання готується з ентузіазмом, тому що виявився потрібним Україні, потрібним людям.

Список літератури

1. Безродна А. І. Генетико-епідеміологічне дослідження мультифакторіальних захворювань на прикладі бронхіальної астми, atopічного дерматиту та псоріазу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня 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. ступеня 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 учен. степени док-ра мед. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» / Ю. Б. Гречанина. – Одеса, 2012. – 48 с.
4. Гусар В.А. Оцінка різноманіття гаплотипів митохондріальної ДНК населення України : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня 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. ступеня 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. ступеня канд. мед. наук. : спец. 03.00.15 «Генетика» / Т.А. Майборода. – Х., 2008. – 17 с.

Резюме

Summary

Объединение «Медицинская 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 эпигенетического контроля. Отмечается рост частоты встречаемости эпигенетической патологии в ХСМГЦ и как следствие подчеркиваются важность и необходимость углубленного исследования эпигенетических болезней, что и является основным направлением научной и практической работы Объединения в настоящее время.

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

Genetics Association as Scientific and Clinical Basis for Modern Clinical Genetics

*О. Я. Hrechanyna
Yu. B. Hrechanyna
R. O. Moiseienko*

The article covers the issues related to the quality of provision of medical genetic care to the population nowadays, history of founding and development of Medical Genetics Association, as well as conducting epigenetic control. The authors point out at the increased frequency of epigenetic anomalies detected by Kharkiv Specialized Centre of Medical Genetics and, therefore, the importance and necessity of a deeper study of epigenetic diseases which is the key area of the current Association's scientific and practical activities.

Key words: medical genetic care, epigenetic control, gene expression, DNA.

Об'єднання «Медична генетика» як наукова та клінічна база сучасної клінічної генетики

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

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

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